

Možný vliv psychologických faktorů na progresi onkologického onemocnění

Martin Pospíchal

Univerzita Karlova, Katedra psychologie, Praha

Česká onkologická společnost, psychoonkologická sekce

Výzkumné projekty posledních několika desetiletí probíhající na univerzitách a odborných pracovištích v různých částech světa ukazují, že čistě biologické faktory nemusí být jedinou příčinou všech změn, které probíhají v našem organismu. Čím dále jasněji se ukazuje nutnost brát v úvahu také psychosociální vlivy a jejich možné působení na stav imunitního systému, rozvoj chronického zánětu a další procesy související s progresí onkologického onemocnění.

Klíčová slova: psychosociální stres, imunitní systém, onkologické onemocnění, psychologická intervence, sociální opora.

Possible influence of psychological factors on progression of oncological disease

Research projects of the last few decades, running in many universities and workplaces around the world show that purely biological factors may not be the only cause of all changes which take place in our body. It is needed to take into consideration also the psychosocial factors and their possible effects on the immune system, the development of chronic inflammation and other processes related to progression of oncological diseases.

Key words: psychosocial stress, immune system, oncological disease, psychological intervention, social support.

Úvod

Myšlenka, že mysl a tělo jsou propojeny, je již velmi starého data. Nicméně hloubka tohoto propojení vychází na povrch teprve až ve světle výzkumů několika posledních let, na základě poznatků nově vznikajících interdisciplinárních oborů, jakými jsou psychoneuroimunologie, psychoneuroendokrinologie, psychoonkologie a další. Pokroky na poli molekulární biologie, neurologie, endokrinologie, onkologie a psychologie ukázaly, jak oboustranně silná může být vazba mezi naším prožíváním, nervovým systémem, hormonálním systémem, imunitními a dalšími procesy v organismu.

V první části našeho článku bychom rádi čtenářům přiblížili některé již dostupné poznatky o možném vlivu prožívané dlouhodobé psychické zátěže (stresu) na biologické pochody související s možnou progresí onkologického

onemocnění. V části druhé pak poukážeme na faktory, které se zdají z pohledu psychologie jako profylaktické a mohou lékaři pomoci při podpoře pacienta a zlepšit tak spolupráci při léčbě.

Vliv psychiky na možnou progresi nemoci

Úvodem si představíme několik studií provedených na velkých vzorcích populace, které oblast propojení psychiky a onkologického onemocnění názorně uvedou. Studie s téměř jedenácti tisíci respondenty ve Finsku (1) ukázala, že negativní prožitek při ztrátě blízkého člověka je spojený s vyšším rizikem onemocnění rakovinou prsu. Naopak studie Harvard Radiation Oncology Program (2) provedená na skupině více než sedmi set tisíc osob ukázala, že u těch onkologických pacientů, kteří pociťovali oporu v blízkém člověku, byla vyšší šance na delší ži-

vot po prodělaném onkologickém onemocnění a jejich uzdravení probíhalo lépe.

Podobně je tomu i v jiných oblastech emočního prožívání člověka. Holandská studie (3) na téměř pěti tisících osobách dokládá, že dlouholeté prožívání depresivních stavů zvyšuje riziko onemocnění rakovinou, zatímco optimistický přístup k životu (4) zvyšuje šance na dlouhodobé přežití po prodělané rakovině. Tyto uvedené skutečnosti jsou čtenářům možná už známé. Zkusme se tedy nyní hlouběji podívat na to, jakým způsobem vlastně může naše psychika (prožívání) ovlivňovat biologické procesy v našem těle a zvyšovat, či naopak potenciálně snižovat naše šance na úspěšné vypořádání se s nemocí.

Pro pochopení této oblasti je důležité podívat se na prožitek náročné životní události ve sledu jednotlivých kroků, které se následně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

PhDr. Ing. Martin Pospíchal, martin-possichal@centrum.cz

Univerzita Karlova, Katedra psychologie, Celetná 20, 110 00 Praha 1

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 194–197

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2018

zrcadlí na biologické úrovni. Na počátku stojí často životní těžkost. Něco, co se nám v životě stane, něco, co je pro nás nepříjemné a zatěžující. Následuje prožitek stresu v naší mysli a mozek spouští aktivaci tzv. stresové osy. Hypotalamo-hypofyzární systém a sympatický nervový systém ovlivní činnost nadledvinek, které následně uvolňují stresové hormony (adrenalin, noradrenalin, kortizol). Pokud tato situace trvá krátkodobě, jedná se o účelné přesměrování sil organismu do těch orgánů či orgánových soustav, které jsou nezbytné pro přežití (reps. typický „útok či útěk“). Vycházíme-li z výše uvedených výzkumů, pak se zdá, že pokud dochází k chronické a dlouhodobé aktivaci této stresové osy, může to vést k ovlivnění mnoha tělesných procesů, včetně útlumu imunitního systému a vlivu na tzv. nádorové mikroprostředí, jak bude uvedeno dále.

Zdravá buňka těla může být ovlivněna různými tzv. karcinogenními faktory, které přicházejí převážně z prostředí. Jejich působením, se ze zdravé buňky může stát potenciálně nádorová buňka, a to především vlivem poškození řetězce DNA. Uvedené karcinogenní faktory (jako jsou například UV záření, radon, onkoviry apod.) jsou převážně vlivy, kterým je naše tělo v určité míře zvyklé čelit, a má tedy i nástroje, jak se s jejich působením vypořádat. Jedním z takových mechanismů, který může tělo ochránit, je proces opravy poškozené DNA. V tomto procesu hraje důležitou úlohu tzv. tumor supresorový gen p53, který je schopen odhalit poškozenou DNA v jádře buňky. Pokud je takové poškození DNA odhaleno, buňka není vpuštěna do následných kroků tzv. buněčného cyklu a je třeba „rozhodnout“ o jejím dalším osudu. Pokud ale tumor supresorový gen p53 nefunguje správně a neodhalí poškozenou buňku, může se z takto poškozené buňky stát potenciálně nádorová buňka. Nyní se otevírá otázka, jak může uvedená souviset s psychologií a tématem stresu. Cancer Institute of New Jersey uveřejnil studii (5), která ukazuje, jak může zvýšená hladina stresových hormonů snižovat funkci tohoto „strážce genetické informace“, tedy tumor supresorového genu p53. Ze závěrů uvedené studie můžeme teoreticky odvodit, že pokud je organismus dlouhodobě vystaven psychické zátěži (prožívá stres), může související biologická odpověď do určité míry komplikovat tělu schopnost identifikovat buňky s poškozenou DNA.

V této studii byl zkoumán účinek hormonu ze skupiny glukokortikoidů – kortizolu, který přes příslušnou biologickou signální dráhu aktivuje enzym MDM2, jenž následně utlumí funkci tumor supresorového genu p53 (6). V případě, že p53 nefunguje správně, může teoreticky pustit dále do buněčného cyklu i potenciálně nádorové buňky.

Mechanismus opravy poškozené DNA není jedinou cestou, jak se naše tělo může vypořádat s poškozenými buňkami. V případě, že je buňka neopravitelně poškozena, může p53 „rozhodnout“ o jejím zničení. Jde o iniciaci tzv. apoptózy, tedy procesu sebezničení buňky. Zdá se, že i proces apoptózy neopravitelné buňky může být ovlivněn působícími stresovými hormony. Výzkum provedený v rámci Wake Forest University (7) ukázal, že dlouhodobé působení adrenalinu (katecholaminu ze skupiny stresových hormonů) dokáže tento proces potlačit. Studie názorně ukazuje, že i nádorové buňky mají na svém povrchu receptory (adrenergní receptor beta-2), které jsou schopny reagovat na přítomnost adrenalinu. Jeho následné navázání na tyto receptory spouští příslušné biologické signální cesty uvnitř buňky a přes systém tzv. druhých posílů dochází k ovlivnění proteinů (bcl-2) regulujících propustnost mitochondriální membrány. To může vést až zastavení procesu sebezničení potenciálně rakovinové buňky. Dle uvedeného tedy můžeme opět uvažovat nad možným vlivem prožitků dlouhodobého stresu jak na proces sebeopravy poškozené DNA, tak i na proces sebezničení neopravitelně poškozené buňky.

Naše tělo je poměrně dobře vybaveno k tomu, aby si rakovinová buňka nemohla dělat v těle člověka, co chce. První bariérou jsou zmiňované procesy sebeopravy a sebezničení. Dále je zde imunitní systém, který je schopen vyhledat a zničit buňky, které v těle „nemají co pohledávat“. Ale i v případě, že se rakovinové buňce podaří vyhnout imunitnímu systému, nemá vyhráno. Musí získat podporu pro růst a další množení, zajistit si přísun vlastních živin a kyslíku, a to primárně skrze krevní řečiště. Ve všech těchto fázích si nyní ukážeme možný vliv psychických procesů, našeho prožívání, emocí a stavu psychického napětí či naopak duševní pohody.

Proces sebeopravy a sebezničení jako prvních bariér jsme již probrali. Zkusme se podívat

na bariéru další, kterou tvoří zmiňovaný imunitní systém. Imunitní systém a zákonitosti jeho fungování při boji s onkologickým onemocněním je téma, které by zaplnilo mnoho knižních stran. Pro účely tohoto článku zkusíme situaci zjednodušit a vybrat dva důležité zástupce, kteří se významnou měrou podílejí na tzv. protinádorové imunitě. Jsou to cytotoxické T-lymfocyty a buňky typu NK (natural killers). V adekvátní imunitní reakci proti nádorovým buňkám jim pochopitelně pomáhá celá řada dalších buněk imunitního systému, jejichž mechanismus fungování a celková souhra přesahuje rámec tohoto článku. Ve stručnosti: pokud je nádorová buňka rozpoznána, může se na imunitní reakci podílet prakticky celý imunitní systém.

Nyní ale zpět k T-lymfocytům a NK buňkám. Výzkum provedený na University of Miami (8) ukázal, že může existovat souvislost mezi potlačováním hněvu a zmíněnou bojovností buněk imunitního systému u pacientů s nádorem prostaty. Lidé, kteří méně potlačovali hněv a byli schopni své negativní pocity lépe vyjádřit, měli větší aktivitu a bojovnost (měřeno tzv. cytotoxicitou) u zmiňovaných NK buněk. Výzkum také dále ukázal, že lidé, kteří jsou optimističtější v tom, jak přistupují k životu, mají větší aktivitu a cytotoxicitu u NK buněk. Pro doplnění uvádíme, že například s uvedenou neschopností vyjadřovat svůj hněv se dá poměrně dobře psychologicky pracovat a pacientům pomoci.

Výzkumů v oblasti vlivu naší psychiky na imunitní systém je více. Pro dokreslení si můžeme dále uvést studii z Ohio University (9) věnovanou souvislosti prožívání chronického stresu s útlumem T-lymfocytů a NK buněk. Zajímavé jsou také výsledky výzkumu uveřejněného Pittsburg Cancer Institute (10) o vlivu pocítované podpory od našich blízkých na aktivitu NK buněk, kde u pacientek (po prodělané rakovině prsu), které pocitovaly lepší oporu od svých blízkých, byla zjištěna vyšší aktivita NK buněk.

Vraťme se ale zpět ke zmiňovaným bariérám. Jak už bylo řečeno, i v případě, že rakovinová buňka unikne imunitnímu systému, nemá vyhráno. Potřebuje překonat další z bariér, a sice získat podporu pro svůj růst a množení. Jedním z klíčových faktorů, který pomáhá v rozvoji onkologického onemocnění, je zdá se chronický zánět (11). Chronicky zánětlivé prostředí vytváří podklad pro zhoubné bujení a jednou z takto uvolňovaných látek, které zánět podporují, je

i tzv. cytokin interleukin 6 (IL-6). Výzkum provedený University of Iowa (12) ukázal, že dobrá nálada a pocítovaná podpora ze strany blízkých lidí souvisí s nižší hladinou této látky. Konkrétně u pacientek s rakovinou vaječníku, které pocitovaly hlubší podporu ze strany svých blízkých a celkově měly lepší náladu, byla prokázána nižší hladina cytokinu IL-6. K podobným závěrům došli i v Sao Paulo State University (13); jejich studie ukazuje, že stresové hormony (noradrenalin) podporují buněčnou proliferaci a produkci IL-6 u buněk orálního karcinomu. Jiné výzkumné studie pracují s větším počtem látek podporujících zánět a vedle zmiňovaného IL-6 měří také TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa) a IL-1 (interleukin 1). Ve svých závěrech docházejí k podobným poznatkům v psychosociální oblasti (14), tedy že negativní vztahy s blízkými lidmi mohou podpořit růst nádoru vytvořením zánětlivého prostředí, a to v této zjednodušené sekvenci kroků: psychosociální stres vede k vyplavení adrenalinu a noradrenalinu, následně dochází k aktivaci NF-kappaB (transkripčního nukleárního faktoru pro zánět) a s tím souvisí zvýšení produkce látek podporujících zánět. Je dobré zdůraznit, že při těchto měřeních tělo produkovalo tyto látky (IL-6, TNF-alfa, IL-1) i bez přítomnosti infekce či zranění, tedy lze usuzovat, že pouze na základě psychosociálního stresoru a bez fyzického poškození jakékoliv tkáně či infekce.

V našem stručném a značně zjednodušeném popisu jednotlivých bariér, které stojí rakovině v cestě, jsme prošli už velkou část z nich. Jednou z posledních a zdá se klíčových pro to, aby rakovina zaplavila organismus je proces metasáz. Prvním krokem, který umožní rakovinovým buňkám vycestovat z primárního ložiska je – řečeno zjednodušeně – připojení cévního řečiště. V případě, že množství rakovinových buněk v primárním ložisku dosáhne určité kritické velikosti, začnou být buňky hypoxické. V této fázi začínají produkovat (mimo jiné) tzv. vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), tedy – opět zjednodušeně řečeno – látku, která podporuje tvorbu nových cév. Zdá se, že i v tomto kroku může sehrávat psychika svoji dílčí úlohu. Studie z University of Stockholm (15) uvádí souvislost mezi stimulací stresovým hormonem noradrenalinem a uvolňováním VEGF látek podporujících připojení nových cév k nádoru. Pro dokreslení si uveďme také více psychologicky zaměřený výzkum z University of

Southampton (16), který zdůrazňuje souvislost mezi intenzivními pocity osamocení a vyšší úrovni látky VEGF podporující připojení nových cév k nádoru tlustého střeva.

Výzkumů poukazujících na podobné souvislosti je dnes už celá řada a naším cílem nebylo zahrnout trpělivého čtenáře jejich nekonečným výčtem. Spíše upozornit na skutečnost, že dnes je již dostatečné množství vědeckých dokladů o dílčím ovlivňování klíčových procesů, které buď umožňují, nebo naopak blokují rozvoj onkologického onemocnění, naším prožíváním, zvládáním psychické zátěže a oporou blízkých. Dostatečné množství k tomu, abychom se touto oblastí dále seriózně zabývali. Nyní se společně podívejme, zda se s tímto vlivem dá i něco udělat a využít ho hypoteticky ve prospěch pacienta.

Psychologická intervence a její možný dopad na biologické úrovni

Dlouhodobá studie Ohio State University (17) zajímavým způsobem ukazuje, že psychologická práce s lidmi po prodělané rakovině prsu, pomáhá dlouhodobému přežití a kvalitě jejich života. Výsledky prezentované studie naznačují, že psychologická intervence může u pacientek zvýšit pravděpodobnost, že se onemocnění nevrátí, a zlepšit kvalitu jejich života. Pokud se vrátíme zpět na biologickou úroveň, máme zde studie ze State University of New Jersey (18) poukazující na látku beta-endorfin, která se (chápano zjednodušeně) uvolňuje v mozku primárně při pocitech štěstí a dobré nálady. Provedená studie (u myší populace) ukazuje na pozitivní úlohu této látky při redukcii stresu a prevenci růstu nádoru prsu a prostaty. Ve výsledcích studie je prezentován útlum aktivity hypotalamo-hypofyzární osy, nárůst aktivity NK buněk a makrofágů, zvýšení úrovně protizánětlivých cytokinů (INF-gama, IL-18) i snížení úrovně látek podporujících zánět (IL-1alfa, TNF-alfa). Obdobné studie se zaměřují také na látku dopamin, která se uvolňuje při příjemných činnostech a může mít vliv – dle výzkumu z Harvard Medical School (19) – na potlačování VEGF u některých druhů rakoviny. Závěrem zmíníme studii z University of Iowa (20), která ukazuje, že dobrá úroveň podpory ze strany nejbližších souvisí s nižší úrovní zmiňované VEGF látky u pacientek s nádorem vaječníku.

Můžeme tedy soudit, že pozitivní prožitky a pocit opory mohou mít žádoucí dopad i na bio-

logické úrovni. K tomu jen dodejme, že jak v oblasti našeho prožívání, tak i zlepšování mezilidských vztahů má psychologie co nabídnout. Už samotný rozhovor s psychologem či lékařem hraje důležitou úlohu a nemusí se hned jednat o terapii. Jako další intervenční postupy, můžeme pro ilustraci uvést: obnovení sociální opory v kruhu nejbližších, techniky zvládání náročných emocí (především strachu a hněvu), nácvik asertivní komunikace, skupinové terapeutické techniky, správně osvojené relaxační metody a další nástroje pro zvládání psychické zátěže a stresu. Rozsah tohoto článku nám ovšem neumožňuje popsat všechny možné intervenční postupy, které mohou pravděpodobně mít svůj pozitivní dopad na zdravotní stav člověka, jeho imunitní systém a další související procesy.

Dovolte tedy malou rekapitulaci, která na straně jedné celou oblast zjednodušuje, na straně druhé, jak se domníváme, poskytuje konkrétní doporučení, která může lékař v praxi využít. Dobré zvládání náročné životní situace (jakou je například onkologické onemocnění) se dá opřít o tyto „psychické pilíře“, které může lékař u pacienta podpořit (21, 22):

- **Zvládnutelnost.** Přesvědčení, že i když to bude pravděpodobně náročné, je to zvládnutelné. Jinými slovy – přestože bude muset pacient čelit po určitou dobu například náročným léčebným postupům, lékař by se měl snažit pomoci mu udržet pocit zvládnutelnosti celé situace. Pacientům pomáhá mít naději, často různě silnou u různých druhů a fází onemocnění. Svým přístupem k pacientům a chováním lékař může tento pocit zvládnutelnosti celé situace podporovat.
- **Motivace.** Pokud lékař chce, aby pacient dobře spolupracoval, byl aktivní a vzdoroval nemoci, měl by mu v rámci možností pomoci najít silný životní motiv. Podpořit jeho přesvědčení, že má proč vzdorovat. Tedy, že stojí za to vzdmout síly a společně s lékaři a rodinou udělat, co jen bude možné.
- **Opora.** Jak bylo uvedeno několikrát výše, opora blízkých je velmi důležitá. Nejen na psychologické, ale zdá se, i na biologické úrovni. Jde o posílení pocitu, že jsou zde lidé, kterým si nemocný může říci o pomoc, budování přesvědčení, že na nemoc není sám. Z výzkumů a praxe víme, že velkou oporou nám jsou většinou naši nejbližší. Je dobré, aby si lékař uvědomil, že na dobu léčby se i on stává důležitou osobou v pa-

cientově životě a tedy i dočasně „blízkým člověkem“ svých pacientů. Tím má „moc“ podpořit dobré zvládnání u člověka, který za ním pravidelně přichází. Nejlépe to jde v případech, kdy je po dobu léčby, ale i po ní ten stejný lékař. Díky tomu se může stát náležitou oporou a odbornými i psychickým zážením pro pacienta.

■ **Pocit bezpečí.** V návaznosti na dobrý vztah s lékařem, se u pacienta dá posilovat (v psychologii velmi důležitý) pocit bezpečí. Důvěra, že je v dobrých rukou a že lékařům může věřit. Pokud je pocit bezpečí přítomen, prožívání negativních emocí a strachů bývá mírnější. Také dodržování navržených léčebných postupů pacientem pak bývá preciznější.

■ **Sdílení.** V závěru se dostáváme ke snad nejvíce psychologickému tématu, pro které nemusí být vždy v běžné praxi lékaře náležitý prostor. Někdy může chybět i dobře zvládnutá dovednost, která je spíše doménou psychologů. Přesto je třeba ji zde zmínit. Mluvíme o možnosti sdílet svoje prožitky (typicky obavy) s někým, kdo mi bude naslouchat. Zde je třeba mít na pacienta ur-

čitý čas, vytvořit klidné prostředí a projevit ochotu naslouchat. Každodenní pracovní vytížení lékaře může vytvoření uvedených podmínek komplikovat. Přesto je nezbytné zde tu potřebu kletů zmínit, protože do výčtu určitě patří. Proč je to důležité? S určitým zjednodušením můžeme říci, že vyčtený a sdílený strach často nemá nad člověkem takovou moc, jako když si ho drží hluboko v sobě. Můžeme se opřít o výše uvedené, ale i další necitované studie, které potvrzují pozitivní dopad možnosti sdílet své prožitky na kvalitu života i zdraví člověka.

Uvedený výčet si nedělá ambice být konečným. Je pouhým nástinem toho, co vidíme, že je v praxi účinné, klientům pomáhá a posiluje jejich psychickou pohodu. Tato psychická pohoda, kterou vnímáme jako opak několikrát zmiňovaného stresu, má dle našeho názoru a uvedených výzkumů i pozitivní dopad na proces uzdravování.

Závěr

Na základě výše uvedeného můžeme tedy uvažovat nad tím, že onkolog a psycholog mají

do určité míry společné cíle i na biologické úrovni. Navíc jejich součinnost dokáže velmi pravděpodobně zvýšit kvalitu pacientova života, délku bez návratu onemocnění i celkovou dobu přežití, což uvádějí i některé zde uváděné studie.

Článek se snažil vnímavému čtenáři ukázat, že vedle nezbytné a důležité léčby těla, tedy chirurgických, chemoterapeutických, radioterapeutických, imunologických a dalších postupů, dává také smysl věnovat se lidské psychice, tedy způsobům, jak přistupuje člověk ke každodenním těžkostem, stresu a životu samotnému.

Mnohé ze současných cílů moderní onkologické léčby směřují (mimo jiné) například k podpoře protinádorové imunitní obrany, zastavení nesprávné VEGF signalizace, zvládnání chronického zánětu, útlumu buněčné proliferace a k dalším cílům na biologické úrovni. Výzkumy z oblasti psychoneuroimunologie a psychoonkologie, kterých je dnes již celá řada, naznačují, že tyto biologické cíle léčby mohou být částečně ovlivněny také psychologickými metodami. Věříme, že se tak otevírá cesta k intenzivnější budoucí mezioborové spolupráci.

LITERATURA

1. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, et al. Stressful life events and risk of breast Cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(5): 415–423.
2. Aizer AA, Chen M-H, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3869–3876.
3. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1888–1893.
4. Allison PJ, Guichard C, Fung K, et al. Dispositional optimism predicts survival status 1 year after diagnosis in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21(3): 543–548.
5. Feng Z, Liu L, Zhang C, et al. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012; 109(18): 7013–7018.
6. Haupt Y, Maya R, Kazaz A, et al. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature.* 1997; 387: 296–299.
7. Hassan S, Karpova Y, Baiz D, et al. Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice. *J Clin Invest.* 2013; 123: 874–886.
8. 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.

9. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 30–36.
10. Levy SM, Herberman RB, Whiteside T, et al. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosom Med.* 1990; 52: 73–85.
11. Perwez HS, Harris CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *Int. J. Cancer.* 2007; 121: 2373–2380.
12. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Sood AK, et al. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer.* 2005; 104: 305–313.
13. Bernabe DG, Tamae AC, Biasoli ER, et al. Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. *Brain Behav Immun.* 2011; 25: 574–583.
14. Kiecolt-Glaser JK, Gouin J-P, Hantsoo L. Close Relationships, Inflammation, and Health. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2010; 35(1): 33–38.
15. Fredriksson J, Lindquist J, Bronnikov G, et al. Norepinephrine Induces Vascular Endothelial Growth Factor Gene Expression In Brown Adipocytes Through A Beta - Adrenoreceptor/Camp/Protein Kinase A Pathway Involving Src But

Independently Of Erk1/2. *J Biol Chem.* 2000; 275(18): 13802–13811. Epub 2000/05/02.

16. Nausheen B, Carr NJ, Peveler RC, et al. Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum. *Psychosom Med.* 2010; 72(9): 912–916.
17. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, et al. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients a randomized clinical trial. *Cancer.* 2008; 113(12): 3450–3458.
18. Sarkar DK, Zhang C. Beta-endorphin neuron regulates stress response and innate immunity to prevent breast cancer growth and progression. *Vitam Horm.* 2013; 93: 263–276.
19. Basu S, Nagy JA, Pal S, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2001; 7: 569–574.
20. Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B, et al. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2002; 95: 808–815.
21. Holland, Jimmie C, et al. *Psycho-Oncology.* Oxford University Press, 2015.
22. Kissane, David W, et al. *Oxford Textbook of Communication in Oncology and Palliative Care.* Oxford University Press, 2017.