

Maligne bolesti i psihički poremećaji – prevalencija, mortalitet, terapijski izazov

/ Malignant Diseases and Mental Disorders – Prevalence, Mortality, Therapeutic Challenge

Sandra Vuk Pisk¹, Igor Filipčić^{1,2}, Anamarija Bogović^{1,3}, Željko Milovac¹, Ivana Todorić Laidlaw¹, Sandra Caratan¹

¹Psihijatrijska bolnica "Sveti Ivan", Zagreb; ²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek; ³Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za psihologiju, Zagreb, Hrvatska

/ ¹Sveti Ivan Psychiatric Hospital, Zagreb; ²Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine, Osijek; ³Croatian Catholic University, Department of Psychology, Zagreb, Croatia

Psihički poremećaji koji dolaze u komorbiditetu s karcinomom drastično smanjuju kvalitetu života i utječu na ishod bolesti, povećavaju mortalitet, a prema literaturi smatra se da se javljaju kod 50 % pacijenata s dijagnozom karcinoma. Rana detekcija psihičkih poremećaja, probir, odabir adekvatnih dijagnostičkih ljestvica i odabir adekvatne terapije preduvjet su poboljšanja kvalitete života takvih bolesnika i utjecaja na povoljniju prognozu. Cilj ovog preglednog rada bio je odgovoriti na pitanja: koji su to psihički poremećaji koji se javljaju, kakva je kvaliteta života, postoje li specifične ljestvice za procjenu, dobivaju li psihijatrijski pacijenti adekvatnu skrb, postoje li specifičnosti terapije kao i interakcija onkološke terapije te može li terapija onkološkog pacijenta inducirati nastanak psihičkog poremećaja. Pretraživali smo literaturu koristeći bazu podataka *US National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Medline/Pubmed* sistem. Uzimali smo u obzir publikacije tijekom zadnjih deset godina. Psihološke reakcije i psihički poremećaji su brojni, a rezultat su same dijagnoze koja podrazumijeva doživotno liječenje, agresivnih medicinskih tretmana, promjena u načinu života, no i direktnog utjecaja tumora. Većina studija ukazuje na protektivnu ulogu shizofrenije i psihofarmaka, no neke nuspojave psihofarmaka dovode se u direktnu vezu s kancerogenim učinkom. Postoje specifične ljestvice za procjenu psihičkog stanja kod pacijenata koji boluju od malignih bolesti. Što se pak tiče skrbi, pacijenti koji boluju od karcinoma, a u komorbiditetu imaju psihičke poremećaje ili bolesti ne dobivaju adekvatan tretman važeći prema današnjim smjernicama za liječenje karcinoma. To znanje pak ukazuje na važnost timskog, multidisciplinskog pristupa koji jedini može pravovremeno, kvalitetno pomoći takvim bolesnicima.

/ Mental disorders comorbid with carcinoma, which according to the literature occur in 50% of cases of cancer, drastically decrease the quality of life of patients, increase mortality rate, and affect the outcome of the disease. Early detection of mental disorders, screening, the use of adequate diagnostic scales, and therapy are a prerequisite to improving of the quality of life of such patients and achieving a better prognosis. The aim of this review paper is to find an answer to the following questions: which mental disorders can occur? What is the quality of life of these patients? Are there specific assessment scales? Do psychiatric patients receive adequate treatment? Are there any therapeutic specificities and interactions with the oncological therapy? Can an oncological patient's therapy cause the occurrence of a mental disorder? We went through the literature with the help of the US National Centre for Biotechnology Information (NCBI) database – the Medline/Pubmed system – and we took into consideration publications from the past ten years. There are many psychological reactions and mental disorders that occur as a result of diagnoses that requires a lifetime of treatment, aggressive medical treatments, lifestyle changes, and of the influence of the tumour itself. Most studies indicate a protective role of schizophrenia and psychopharmacology but

also that certain side-effects of drugs are directly linked with a cancerogenic effect. There are specific scales to assess the mental state of patients suffering from malignancies.

According to current guiding principles, patients suffering from carcinoma in comorbidity with mental disorders or diseases do not receive adequate treatment. Our current knowledge, however, indicates the importance of team-work and an interdisciplinary approach as the only solution to effectively and adequately help patients.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Sandra Vuk Pisk, dr. med.
Psihijatrijska bolnica "Sveti Ivan"
Jankomir 11
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sandravukpisk@yahoo.com

KLJUČNE RIJEČI / KEY WORDS:

Karcinomi / *Carcinomas*
Prevalencija psihičkih poremećaja / *Prevalence of mental disorders*
Karcinom dojke / *Breast cancer*
Karcinom kolona / *Colon cancer*
Karcinom pluća / *Lung cancer*
Farmakoterapija / *Pharmacotherapy*

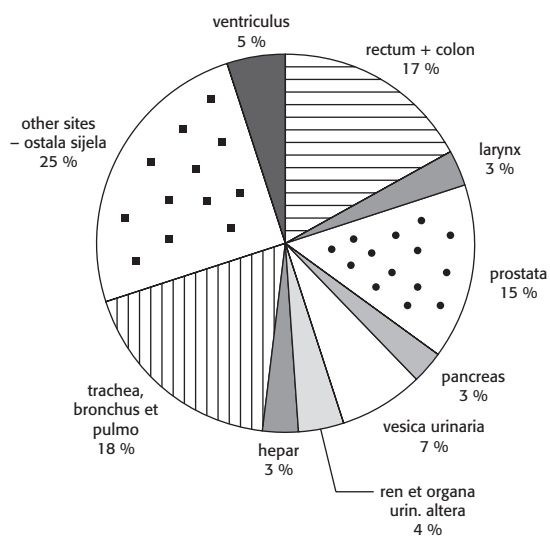
UVOD

Maligne bolesti su jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu sa 14 milijuna novih dijagnoza i 8,2 milijuna smrtnih ishoda (1,2). U mnogim zemljama postaju vodeći uzrok smrti uz kardiovaskularne bolesti (1-3). Procjenjuje se da je smrtnost u porastu od 14 % i raste prema 25 % (1,3). Značajan je javnozdravstveni problem stanovništva Hrvatske te je drugi najvažniji uzrok smrti iza bolesti srca i krvnih žila (4). Prema epidemiološkim podacima u Hrvatskoj godišnje od karcinoma oboli više od 20 000 osoba. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Registar za rak, ukupan broj novodijagnosticiranih bolesnika 2015. g. bio je 20 664 i to 11 219 muškaraca i 9 445 žena (4). Dijagnoza i liječenje raka izazivaju emocionalnu traumu, no i tjelesne smetnje. Psihološke reakcije su brojne, od psihološkog distresa (prevalencija 35 %), demoralizacije, osjećaja krivnje, nesаницe, depresije, anksioznosti, seksualnih poremećaja, afektivnih poremećaja i psihotičnih epizoda, a rezultat su same dijagnoze koja podrazumijeva

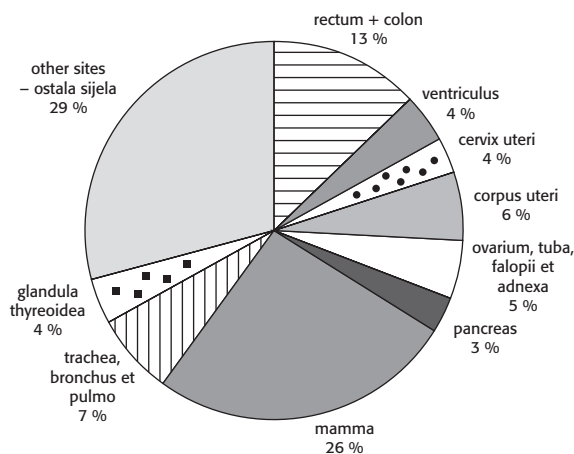
doživotno liječenje, agresivnih medicinskih tretmana, promjena u načinu života, no i direktnog utjecaja tumora (1,5). Prevalencija depresivnog poremećaja je česta, no različiti su podatci u literaturi tako da se raspon kreće od 4,5 % do 50 % ovisno o fazi bolesti, sijelu karcinoma, načinu terapije, postojanju ili odsustvu suporta (1,6-8). Pacijenti koji u komorbiditetu s karcinomom imaju i depresivni poremećaj iskuse više somatskih simptoma (kao što su bol), imaju lošiju kvalitetu života uz učestala suicidalna promišljanja (8). Psihički poremećaji koji dolaze u komorbiditetu s karcinomom drastično smanjuju kvalitetu života i utječu na ishod bolesti, povećavaju mortalitet, a prema literaturi smatra se da se javljaju kod 50 % pacijenata s dijagnozom karcinoma (9,10).

Rana detekcija psihičkih poremećaja, probir, razvijanje i korištenje adekvatnih dijagnostičkih ljestvica te odabir adekvatne terapije preduvjet su poboljšanja kvalitete života i utjecaja na povoljniju prognozu. Danas smo svjedoci još uvijek stigmatiziranja psihičkih poremećaja i bolesti kako od strane opće populacije, tako i samih zdravstvenih profesionalaca pa je

MUŠKI – Males all ages (N = 11136)



ŽENSKI – Females all ages (N = 9769)



SLIKE 1. i 2. Pet najčešćih sijela karcinoma u muškaraca i žena (preuzeto iz ref. 4)

potrebna senzibilizacija onkološkog i kirurškog tima na rano prepoznavanje i važnost pravovremenog i adekvatnog liječenja psihičkih poremećaja, razumijevanja normalnog procesa suočavanja s traumatskim događajem kao što je dijagnosticiranje teške kronične bolesti. Poseban naglasak danas trebamo staviti na psihoonkologiju, timski, multidisciplinski pristup koji jedini može pravovremeno, kvalitetno pomoći bolesniku oboljelom od karcinoma u komorbiditetu s psihičkim bolestima ili poremećajem (1,11-13).

Cilj ovog rada bio je odgovoriti na sljedeća pitanja: 1. Koji su to psihički poremećaji koji se javljaju kod oboljelih od karcinoma, koja je njihova prevalencija, jesu li emocionalni odgovor na novodijagnosticiranu bolest ili u podlozi njihova nastanka leži i zajednička etiološka kaskada?; 2. Jesu li karcinomi, odnosno određene vrste karcinoma učestaliji kod psihijatrijskih bolesnika ili su oni na neki način zaštićeni?; 3. Kakva je kvaliteta života pacijenata i koliko utječe na sam ishod i prognozu bolesti?; 4. Postoje li ljestvice koje su adekvatnije za procjenu psihičkih poremećaja kod oboljelih od karcinoma kako bi se pravovremeno detektirao poremećaj i pravovremeno odredila adekvatna te-

rapija?; 5. Dobivaju li oboljeli od karcinoma koji su prethodno imali psihijatrijsku bolest ili poremećaj adekvatnu skrb i terapiju prema važećim smjernicama liječenja karcinoma?; 6. Postoje li specifičnosti terapije, interakcije psihofarmaka i terapije koja se koristi kod liječenja karcinoma, kakva su saznanja o utjecaju psihofarmaka kao "zaštitnog faktora" na razvoj psihičkih poremećaja, postoji li antikarcinogeni učinak pojedinih psihofarmaka, no postoji li i karcinogeni učinak pojedinih psihofarmaka?; 7. Može li farmakoterapija i radioterapija inducirati nastanak psihičkog poremećaja?

U ovom je radu poseban naglasak stavljen na tri najčešća karcinoma: karcinom dojke, karcinom pluća i kolorektalni karcinom.

Doprinos samog rada bio bi u tome što su na jednom mjestu strukturirano i sveobuhvatno dati odgovori na brojna praktična pitanja koja imaju utjecaja na donošenje odluka u cilju učinkovitog terapijskog pristupa ovoj populaciji bolesnika kao i ukazivanje na važnost formiranja multidisciplinskih timova, senzibilizaciji i edukaciji članova kirurškog i onkološkog tima radi što bržeg i učinkovitijeg početka liječenja.

METODE

Pretraživali smo literaturu koristeći bazu podataka *US National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Medline/Pubmed* sistem. Uzimali smo u obzir publikacije tijekom zadnjih deset godina temeljene na različitim varijacijama traženih termina: karcinomi i psihički poremećaji, karcinomi i terapija, karcinom dojke i prevalencija psihičkih poremećaja, karcinom dojke i shizofrenija, karcinom dojke i antipsihotici, karcinom dojke i depresija, karcinom dojke i antidepresivi, karcinom pluća i prevalencija psihičkih poremećaja, karcinom pluća i shizofrenija, karcinom pluća i terapija psihofarmacima, karcinom pluća i depresija, karcinom kolona i psihofarmacima, karcinom kolona i prevalencija psihičkih poremećaja, karcinom kolona i depresija, karcinom kolona i psihotični poremećaji. Ako su nađena dva ili više rada o istoj temi, uključen je rad koji je obrađivao veći uzorak. Isključeni su radovi koji su uz karcinom imali i neke druge tjelesne komorbiditete, te radovi koji su se odnosili na dječju populaciju. Selektirali smo sljedeće: 1) općenito o karcinomima i psihičkim poremećajima, njihova prevalencija, metode probira, preporučene ljestvice procjene, suicidalnost; 2) specifičnosti pojedinih, najčešćih karcinoma – karcinom dojke, pluća i kolona – prevalencije i najčešći psihički poremećaji kod njih, zajednički etiološki čimbenici; 3) terapijske specifičnosti – utjecaj psihofarmaka kao “zaštitnog faktora”, psihofarmacima kao kancerogeni čimbenici, interakcije psihofarmaka i terapije karcinoma (farmakoterapija, radioterapija).

REZULTATI

Općenito o karcinomima i psihičkim poremećajima, njihova prevalencija, metode probira, preporučene ljestvice procjene, suicidalnost

Psihološki faktori mogu mijenjati tijek i prognozu karcinoma (7,14). Depresivni poremećaji

povećavaju mortalitet pacijenata oboljelih od karcinoma na više načina: 1. Depresija može imati patopsihološki učinak preko neuroendokrinih i imunoloških funkcija (disregulacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, osobito varijacije kortizola i melatonina). 2. Depresivni pacijenti izbjegavaju dijagnostičke postupke, terapiju i preporuke. 3. Mnogi simptomi karcinoma i nuspojave terapije su slični simptomima depresije, uključujući vegetativne simptome, nesanicu, inapetenciju, umor i teškoće koncentracije (1,7). Prevalencija depresije kreće se u širokom rasponu od 6 % do 51,9 % što je nađeno u 59 različitih studija različitih sijela karcinoma u razdoblju od 1967. godine do 2009. godine (1). Često dolaze u komorbiditetu s anksioznim poremećajima, abuzusom psihoaktivnih tvari i poremećajima kontrole (1). Karcinomi dolaze u komorbiditetu s depresijom najčešće kod karcinoma mozga (41-93 %), gušterače (iznad 50 %), glave i vrata (iznad 42 %), dojke (4,5-37 %), ginekoloških karcinoma (23 %) i pluća (11 %) (1). Depresija je često nedijagnosticirana, a time i neliječena što nema samo učinak na kvalitetu života, već i na prihvaćanje terapije samog karcinoma, veće nezadovoljstvo sa zdravstvenom njegom, povećava traženje zdravstvene skrbi, produžuje povratak na posao, povisuje stopu suicida i povećava mortalitet. Među pacijentima s karcinomom dijagnoza depresije je povezana s rizikom od mortaliteta kod 39 % pacijenata, a kod onih s depresivnim simptomima kod 25 % (6,15). Osim senzibilizacije i edukacije čitavog psihoonkološkog tima, potreban je i konsenzus oko primjene ljestvica koje bi bile najadekvatnije za procjenu same depresije. Istraživanja su pokazala da je primjena ljestvice HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) optimalna za probir depresivnih pacijenata za razliku od drugih češće primjenjivanih, jer npr. BDI uključuje dosta somatizacija koje je kod pacijenata koji boluju od karcinoma teško razgraničiti od simptoma njihove osnovne bolesti i posljedica kemoterapije (1,16). HADS koju su osmislili Zi-

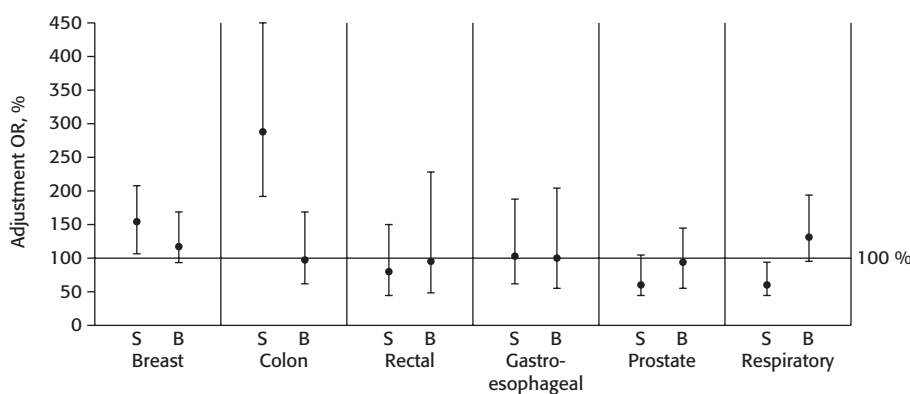
gmond i Snaith (17) je ljestvica samoprocjene koja se sastoji od 14 čestica i isključuje fizičke i emocionalne indikatore depresije, a fokusirana je na relaciju anhedonija - nemogućnost osjećaja zadovoljstva u stvarima koje normalno izazivaju zadovoljstvo. Osim HADS postoji još jedna ljestvica koja isključuje somatske simptome depresije i zamjenjuje ta pitanja osjećajem tuge, bespomoćnosti i suicidalnim ideacijama, a to je *Edinburgh Depression Scale* (EDS) (18). Većina pacijenata zainteresirana je da im antidepresivnu terapiju propisuje njihov onkolog (60,4 %) što ukazuje na važnost edukacije i multidisciplinskog pristupa. Manji broj, 26,3 % preferira liječenje anksioznosti i depresije kod psihijatra (6,11).

Gotovo 100 godina postoje spekulacije o tome da pacijenti sa shizofrenijom imaju niži rizik obolijevanja od karcinoma u odnosu na opću populaciju. Navedeno je na neki način paradoks, a osobito kod karcinoma pluća, jer većina shizofrenih pacijenata puše i imaju nezdrav stil života (pretilost, konzumacija alkohola, manjkava fizička aktivnost), a imaju manju prevalenciju karcinoma pluća u odnosu na opću populaciju. Manji broj pak studija ukazuje na povećanu incidenciju karcinoma kod shizofrenih pacijenata (19).

Postoje teorije da shizofrenija ima protektivni učinak koji uključuje tumorski supresorski gen, a antipsihotici koji se koriste u terapiji

shizofrenije inhibiraju enzime uključene u mutaciju te time dovode do antikarcinogenog učinka (19-21). Osobe koje boluju od shizofrenije imaju značajno povećani rizik za karcinom dojke, 52,2 % (22) i karcinom kolona, a značajno manji rizik za karcinom pluća (19-39 %) u odnosu na opću populaciju (19,22). U pacijenata koji uzimaju antipsihotike postoji tri puta veća učestalost razvoja karcinoma kolona (19), dok u nekim studijama nije nađena povećana učestalost (22). Kod respiratornih karcinoma je 46,5 % manji rizik u shizofrenih bolesnika.

Smatra se da je povećani rizik za razvoj karcinoma dojke uvjetovan otpuštanjem i povećanjem razine prolaktina zbog učinka antipsihotika dok neke studije to ne potvrđuju. Drugi rizični faktori bili bi pretilost, uporaba oralnih kontraceptiva i hormonalne terapije kao i manji broj poroda u shizofrenih pacijentica (19). Bol je jedan od najčešćih simptoma i komplikacija kod karcinoma, pogađa 30 % svih pacijenata koji boluju od karcinoma. Bol i depresija su povezani i pacijenti koji iskuse bolnost imaju veću stopu depresivnih poremećaja. Antidepresivi su učinkoviti u kupiranju boli. Postoje nekoliko objašnjenja za analgetički učinak antidepresiva: direktni nociceptivni učinak serotonina i noradrenalina u ascendentnom putu, pojačavanje opioidne akcije i pojačavanje inhibitornog (analgetičkog) descendentnog puta



SLIKA 3. Prikaz sijela tumora kod shizofrenih pacijenata koji uzimaju antipsihotike (preuzeto iz ref. 22)

u meduli (23-25). Kronični pruritus sljedeća je komplikacija i značajna tegoba kod pacijenata koji boluju od karcinoma, a u terapiji karcinoma značajan učinak pokazali su antagonisti 5-HT₃, no uključeni su i medijatori histaminskih i serotoninskih receptora preko 5HT₂ i 5HT₃. SSRI - paroksetin, sertralin, fluoksetin pokazali su se učinkoviti u reduciranju paraneoplastičkog pruritusa kao i mirtazapin (26-29).

Najčešće nuspojave kemoterapije: mučnina, povraćanje i kaheksija izdvajaju se kao učestale, ugrožavajuće i za pacijenta iznimno neugodne nuspojave koje značajno reduciraju kvalitetu života. U novije vrijeme serotoninski antagonisti su u sve većoj primjeni, a recentne studije ukazuju na značajnu ulogu olanzapina i mirtazapina u kontroli mučnine, povraćanja i kaheksije kao i regulaciji sna te time poboljšanju kvalitete života (30-32). Umor je simptom koji prati svaki tip karcinoma, pogađa 4 % do 91 % pacijenata koji boluju od karcinoma, a njegovo kupiranje značajno poboljšava kvalitetu života. Nađen je pozitivan učinak paroksetina, a osobito bupropiona na kupiranje simptoma umora (33-35). Psihički poremećaji često su povezani sa suicidalnim promišljanjem i suicidalnim pokušajima, no neke studije ukazuju na važnost fizičke bolesti kao otponca za pokušaj i počinjenje suicida. Svaka peta osoba koja ima fizičku bolest navodi ju kao glavni razlog pokušaja suicida, a svaka treća za počinjeni suicid (36). Povećani rizik od suicida zabilježen je kod pacijenata koji boluju od karcinoma pluća, GI karcinoma, karcinoma dojke, genitalnog karcinoma, karcinoma mjehura, limfoma. Povećani suicidalni rizik kod muškaraca povezan je s karcinomom pluća, GI karcinomom, karcinomom kostiju, genitalnim karcinomom, karcinomom mokraćnog mjehura i limfomom. Kod žena je povećani rizik od suicida kod karcinoma pluća, dojke i genitalnih karcinoma (37).

Najadekvatnije ljestvice procjene suicidalnosti kod pacijenata koji boluju od karcinoma su:

Desire for Death Rating Scale (DDRS), Schedule of Attitudes toward Hastened Death (SAHD), Beck Hopelessness Scale i Demoralization Scale (38-41).

Specifičnosti pojedinih, najčešćih karcinoma – karcinom dojke, pluća i kolona – prevalencija i najčešći psihički poremećaji kod njih, zajednički etiološki čimbenici

Karcinom dojke

Karcinom dojke je najčešća maligna bolest žena. Prevalencija velike depresivne epizode kreće se od 10 % do 25 %, a prema drugim studijama od 2 % do 55 % (42-44). Može biti direktna posljedica dijagnosticiranog karcinoma, kemoterapije, uključujući dugotrajnu profilaksu tamoksifenom. Smatra se da je depresivni poremećaj kod pacijentica s karcinomom dojke uvjetovan i gubitkom dijela tijela koji je investiran femininom reprezentacijom uz strah od neizlječive bolesti što rezultira stigmom i patnjom (45,46). Postoji još niz faktora koji doprinose depresiji kod pacijentica s karcinomom dojke: poremećaji spavanja, simptomi menopauze, mučnina, bol uzrokovana visokom razinom proinflammatoryh citokina što je uvjetovano oštećenjem tkiva zbog kemoterapije i radioterapije. Važno je voditi računa da rapidno sniženje estrogena za vrijeme kemoterapije također favorizira razvoj depresivnih simptoma, zato što hormoni u stvari povećavaju osjetljivost mozga na serotonin (45,47). Depresivni simptomi interferiraju sa suradljivošću u terapijski osnovne bolesti (44). Studije pokazuju da 46,3 % pacijentica odbija kemoterapiju zbog komorbiditeta s depresivnim poremećajem, a što povećava rizik od smrti (45). Najveća prevalencija depresije je prvu godinu nakon postavljanja dijagnoze (50 %), 25 % u drugoj, trećoj i četvrtoj godini, 15 % u petoj godini (48). Dok prevalencija depresije raste tijekom prve godine nakon postavljanja dijagnoze (od početka 18,5 % do 21,5 % nakon 4 mjeseca)

anksioznost pak u istom razdoblju pokazuje tendenciju pada (u početku 37,7 %, a nakon 4 mjeseca 26,7 %) (49). Žene koje imaju psihičke poremećaje ili bolesti imaju veću stopu smrtnosti vjerojatno i zato što nisu toliko uključene u programe probira (12). Shizofrene pacijentice imaju veću prevalenciju raka dojke iz više razloga. Pretilost je jedan od neovisnih rizičnih faktora osobito kod žena u postmenopauzi, a prevalencija pretilosti je veća kod shizofrenih pacijentica u odnosu na opću populaciju. Pretilost vodi hiperestrogeniji. Sljedeći rizični faktor je dijabetes melitus tip 2. Dijabetes je povezan s pretilošću i uporabom antipsihotika. Žene sa shizofrenijom rjeđe se javljaju na mamografiju što je još jedan rizični čimbenik. Hiperprolaktinemija uvjetovana antipsihotičnom i antidepressivnom terapijom sljedeći je rizični faktor. Prolaktin je uključen u rast tumora. Smanjeni broj poroda i nedojenje je sljedeći rizični faktor, studije su pokazale da shizofrene majke rjeđe doje (50). Pacijentice koje boluju od karcinoma dojke često se žale na probleme sa spavanjem. Prevalencija poremećaja spavanja kreće se od 20 % do 70 % (51). Poremećaj spavanja kod pacijentica oboljelih od karcinoma dojke je učestaliji u odnosu na opću populaciju (52,53) i druge onkološke pacijente (54,55). Poremećaj kognitivnih funkcija je važna stavka u cjelokupnoj kvaliteti života žena nakon provedene terapije karcinoma dojke. Istraživanja pokazuju da žene u postmenopauzi imaju značajne poteškoće u kognitivnom funkcioniranju i padu izvršnih funkcija, a isto tako i žene nakon provedene kemoterapije i radioterapije. Statistička značajnost evidentna je nakon kombinacije radio i kemoterapije, a nije nakon samostalne kemoterapije. Smatra se da su za nastanak kognitivnih poteškoća kod žena u postmenopauzi odgovorne povišene vrijednosti kortizola. Studije ukazuju da je u podlozi proinflatorni biološki mehanizam te ga se smatra odgovornim i za osjećaj umora kod pacijentica s karcinomom dojke. Smatra se da je postterapijska upala etiološki čimbenik kognitivnih poteškoća (56).

Kolorektalni karcinom

Osobe koje su se liječile od kolorektalnog karcinoma pokazuju u razdoblju od pet godina visoku razinu psihološkog distresa koji je čak kod trećine prisutan i 5 godina nakon postavljene dijagnoze. Rizični faktori koji pozitivno koreliraju s povećanom razinom distresa su: muški spol, mlađa životna dob, kasniji stadij bolesti, lošija socijalna podrška. Lošiji socioekonomski status kod žena je prediktivni faktor za somatizacije, anksioznost i depresiju. Za razliku od muškaraca čija anksioznost s vremenom pada, kod žena perzistira visoka anksioznost (57). Studije pokazuju da 57 % pacijenata kojima je sijelo karcinoma u GI traktu ima visoku učestalost depresivnih simptoma (58). Uzroci seksualnih disfunkcija mogu biti i fizički i psihološki. Metode liječenja karcinoma (kirurške, radio i kemoterapija) mogu imati direktno fiziološki i psihološki učinak na pacijentovu seksualnost (59). U studiji koja je obuhvaćala 105 pacijenata s kolorektalnim karcinomom nađeno je da ih je 44 % pokazivalo znakove depresije, a 29 % visoke anksioznosti, 15 % pacijenata imalo je problema s izbjegavanjem, 40 % sa zadovoljstvom, 27 % problem dodira, 33 % žena je imalo probleme kao što je vaginizam, a 76 % ih nije moglo doživjeti orgazam; 17 % muškaraca imalo je problem prijevremene ejakulacije, a 15 % ih je bilo impotentnih. Nađena je i pozitivna korelacija između razine anksioznosti i prerane ejakulacije i vaginizma, dodira, izbjegavanja i anorgazma. Kod onih s evidentiranom depresijom nađena je pozitivna korelacija samo kod dodira. Anksioznost, depresivnost, umor i nesanica nađeni su učestalije u žena (60).

Karcinom pluća

Pacijenti oboljeli od karcinoma pluća, ali i njihovi partneri, imaju visoku razinu psihološkog distresa (43-45 %), i depresivnog poremećaja (11 %) što bitno utječe na prognozu i sam tretman. Kriterije za psihijatrijski poremećaj, a što

je povezano sa smanjenom kvalitetom života, smanjenom suradljivošću sa zdravstvenim osobljem, produženim hospitalizacijama i većim mortalitetom zadovoljava 15-19 % pacijenata s karcinomom pluća. Zbog važnosti pravovremene detekcije, a time i pravovremene terapije, nužno je razviti ljestvice procjene koje bi se primjenjivale kod tih pacijenata i njihovih partnera. Ispitivano je više ljestvica, no nađeno je da je najpogodniji instrument HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) i za pacijente i njihove partnere kod svih vrsta karcinoma. HADS-T obuhvaća i depresiju i anksioznost. Oni s rezultatom 15 i više trebaju biti upućeni na dalju procjenu i terapiju psihijatru (16). Prevalencija psihijatrijskih poremećaja kod partnera je 20 %, kod partnera je nađeno da je pogodniji BDI-II za detekciju depresivnog poremećaja (16,61). Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti kod svih karcinoma, a pogađa uglavnom stariju populaciju. Kako je broj starijih pacijenata sa shizofrenijom u porastu, zbog sve adekvatnije i učinkovitije terapije, raste i broj pacijenata koji imaju shizofreniju i karcinom pluća. Pacijenti sa shizofrenijom dva puta češće umiru od karcinoma pluća u usporedbi s općom populacijom, a što može biti uvjetovano kasnijim postavljanjem dijagnoze i suboptimalnim tretmanom. Paradoksnost je što se kod shizofrenih pacijenata češće ranije detektira karcinom (dostupni su jer su često hospitalizirani, imaju često komorbiditet s KOPB-om pa su češće na pretragama te se kao nuznalaz nađe i karcinom), no unatoč tome liječenje započinje kasnije. Smatra se da je razlog kasnijeg adekvatnog početka liječenja takvih pacijenata njihova bolest i utjecaj na kognitivna oštećenja, teškoće shvaćanja postupka, odbijanja terapijskih zahvata (62). Druge pak studije ukazuju na važnost i drugih razloga zašto se pacijenti sa shizofrenijom ne tretiraju na adekvatan način, prema važećim smjernicama. Smatra se da sama bolest sa svojim specifičnostima i reperkusijama na mentalni status nije jedini uzrok, već da dio ovisi i o timu koji odlučuje o liječenju (63).

Terapijske specifičnosti – utjecaj psihofarmaka kao “zaštitnog faktora”, psihofarmaci kao kancerogeni čimbenici, interakcije psihofarmaka i terapije karcinoma (farmakoterapija, radioterapija)

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u liječenju psihotičnih poremećaja. Postoje studije koje ukazuju na antikarcinogeni učinak, protektivni učinak antipsihotika kod karcinoma, a s druge pak strane se zna da se pojedine nuspojave antipsihotika (hiperprolaktinemija) dovode u direktnu svezu s rizikom nastanka karcinoma (karcinoma dojke). Postoje različiti podatci pa neke studije navode da je rizik 14 % za one koji uzimaju antagonist dopamina da će razviti karcinom dojke (64), druge pak spominju 16 % (64,65). Studije ukazuju da je nađena dvostruko do deseterostruko povišena razina prolaktina kod antipsihotika prve generacije (64,65).

Aripiprazol možda ima najniže koncentracije prolaktina upravo zbog njegovog parcijalnog agonizma na dopaminske receptore (66,67).

Klozapin je lijek koji se preferira kod karcinoma dojke zbog svog minimalnog učinka na povišenje razine prolaktina (68). Nađeno je također da povećana razina leptina i snižena adiponektina utječe na homeostazu signalnog puta uključenog u nastanak i proliferaciju karcinomskih stanica. Žene koje imaju veću razinu adiponektina imaju 65 % veći rizik za razvoj karcinoma dojke (50). Klozapin i olanzapin snizuju razinu adiponektina (69).

Psihoza je još relativno česta komplikacija poslije ezofagealne operacije i smatra se da je uvjetovana abnormalno niskom razinom melatonina kao i iregularnim melatoninskim cirkadijskim ritmom. Nadomjestak melatonina ili akceleracija melatoninske sekrecije pomaže u oporavku, odnosno postizanju remisije (70). Kod primjene kemoterapeutika, 5-fluorouracila (5-FU) koji se koristi u terapiji kolorektalnog

TABLICA 1. Utjecaj antipsihotika na razinu prolaktina (preuzeto iz 65)

Antipsihotik	Razina prolaktina (%)	Procijenjeni domet povišenja razine prolaktina	Preporuke kod pacijentica s karcinomom dojke
Risperidon	45-87	45 to .100 ng/mL	izbjegavati
Paliperidon	45-87	45 to .100 ng/mL	izbjegavati
Haloperidol	34-75	28-50 ng/mL	izbjegavati
Olanzapin	30-47	23-34 ng/mL	oprez
lloperidon	26	20-32 ng/mL	oprez
Lurasidon	5-8	≥5xULN	oprez
Ziprasidon	< 5	minimalno	preporuča se
Asenapin	< 5	minimalno	preporuča se
Kvetiapin	< 5	minimalno	preporuča se
Klozapin	< 5	minimalno	preporuča se

ULN5 gornja granica normale. ULN varira u studijskim pregledima, ali normalna razina prolaktina smatra se do 20 ng/mL

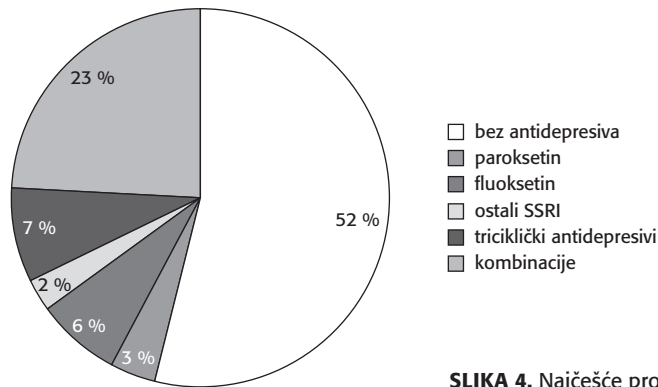
TABLICA 2. Prikaz terapijskog učinka psihofarmaka na pojedina sijela karcinoma (preuzeto iz ref. 82-84)

Antipsihotici	Stabilizatori raspoloženja	Antidepresivi	Analgetici
Penfluridol- supresija metastaza u mozgu kod xa dojke, supresija tumora za 49 %	valproična kiselina – inhibira rast tumora kod karcinoma pluća, dojke, kolona i prostate sinergistički učinak valproata i cisplatinu, moguća niža koncentracija, manje nuspojave	fluoksetin- blokira tumorsku proliferaciju i razvoj kod kolorektalnog karcinoma	celecoxib (nesteroidni antiinflamatorni) – antidepresivni učinak (djelujući na proinflammatory citokine); antitumorski učinak; poboljšanje gustoće kostiju kod pacijentica s karcinomom dojke
Bepriđil, Trifluoperazil – supresija kod karcinoma dojke i pluća (preko FOXO3)	litij – senzibilizira stanice tumora dojke na radioterapiju, antiproliferativni i apoptoični učinak		

karcinoma, dojke, želuca i pankreasa, poznate su nuspojave od strane koštane srži (leukopenija), gastrointestinalnog epitela (stomatitis, dijareja, mučnina i povraćanje), alopecija, dermatitis i neurotoksičnost. Psihijatrijski simptomi uključujući konfuziju, dezorijentaciju i gubitak memorije nađeni su kod 5 % pacijenata. Neurotoksičnost se manifestirala i psihotičnim simptomima (71).

Iako se zna da je rizik obolijevanja od depresije dva puta veći kod pacijenata s karcinomom još uvijek se antidepresivi manje prepisuju nego u pacijenata s depresijom, no bez karcinoma. Postoje dvije glavne hipoteze koje to mogu objasniti. Prvo je da postoji strah da antidepresivi mogu kompromitirati osnovnu terapiju

karcinoma interferirajući s tom terapijom (72). Druga hipoteza je da još uvijek nije postignuta adekvatna koordinacija između svih sudionika uključenih u terapiju takvih pacijenata. Osim toga nema detaljne dokumentacije o nuspojavama antidepresiva kod pacijenata koji boluju i liječe se od karcinoma, već zaključke možemo donositi na temelju uglavnom retrospektivnih studija (72,73). Studije navode da je ipak porast u propisivanju antidepresiva, tako da ih je 1980. godine bilo svega 3 % koji su dobivali antidepresive, a početkom 2000. taj broj se popeo na 10-15 %. SSRI i SRNI su zadnjih 25 godina prva linija antidepresiva propisivanih u pacijenata s karcinomom (15,74). Dakle osim za depresiju, antidepresivi se kod pacijenata s karcinomom propisuju i pokazali su učinkovi-



SLIKA 4. Najčešće propisivani antidepresivi (preuzeto iz ref. 76)

tost u terapiji valova vrućine, mučnine, boli. Studija Ashburna i sur. pokazuje distribuciju uporabe antidepresiva prema sijelu tumora, identificirano je da je najviši postotak uzimanja antidepresiva kod pacijentica s karcinomom dojke (24 %), slijede pacijenti s karcinomom pluća (19 %), 13 % s kolorektalnim karcinomom i 12 % s karcinomom prostate (75).

Na temelju studija koje su rađene vidljiv je porast propisivanja SSRI i SNRI, a upravo zbog njihovog sigurnijeg profila nuspojava. Triciklički antidepresivi su zbog svojih nuspojava kontraindicirani. Poznata je interferonom inducirana depresija, a interferon se koristi u terapiji nekih karcinoma. Kod depresije uvjetovane interferonom pokazao se učinkovit paroksetin i psihostimulans metilfenidat (1). Irinotecan, lijek koji se koristi u terapiji kolorektalnog karcinoma, ulazi u interakciju s nekim lijekovima koji djeluju preko serotoninergičkog sustava (desipramin, sertralin, paroksetin). Oni su inhibitori CYP2B6 i mogu podići razinu, a time i učinak irinotecana. Tada može doći do rabdomiolize i smrtnosti, a mogu se i potencirati GI nuspojave antidepresiva (1).

Žene koje boluju od karcinoma dojke pokazuju veći interes za individualno savjetovanje i terapiju u odnosu na uzimanje psihofarmaka ili suportivnih grupa, iako se u literaturi upravo one preferiraju kao učinkovitije. Prvi izbor terapije kod depresivnih pacijentica u komorbiditetu s karcinomom, kod njih 53 %,

je individualno savjetovanje. Razlog zašto nisu sklone antidepresivima je strah od nuspojave i ovisnosti o tim lijekovima (77). Većina pacijenata prihvatila bi i prihvaća propisivanje antidepresiva od svojih onkologa, a samo manji broj traži psihijatrijsku pomoć i od njih ordiniranje antidepresiva. To znanje pak ukazuje na važnost promoviranja edukacije onkologa za bolje razumijevanje i prihvaćanje psiholoških simptoma kao i savladavanje vještina i znanja u terapiji depresivnih poremećaja (11). Jedna od za pacijente težih nuspojava kemoterapije je mučnina i povraćanje što značajno umanjuje kvalitetu života pacijenata. Psihofarmaci mirtazapin (antidepresiv) i olanzapin (antipsihotik) pokazali su potentan antiemetični učinak. Ujedno imaju anksiolitički učinak i poboljšavaju kvalitetu spavanja. Osim što smanjuju mučninu i povraćanje, povećavaju apetit pomažući tako u rješavanju kaheksije uvjetovane karcinomom. Antiemetički učinak uvjetovan je antagonizmom 5-HT₃ receptora. Oba lijeka imaju i značajan antagonizam za serotoninergičke 5-HT_{2A} receptore što je pak odgovorno za anksiolitički i antidepresivni učinak. Oba lijeka imaju i jak antihistaminski učinak blokiranjem H₁ receptora pomažući time u liječenju insomnije. Daju se u jednokratnoj večernjoj dozi. Postoje neki dokazi da jaka inhibicija H₁ može sniziti razinu IL-6 koji je povišen kod nekih karcinoma (multipli mijelom, kolorektalni karcinom, melanom, karcinom prostate, glioblastom) (32).

Interakcija između SSRI antidepressiva i tamoksifena

Antidepressivi mogu inhibirati CYP2D6. Paroksetin i fluoksetin su najjači inhibitori. Fluvoksamin i citalopram su slabiji inhibitori (44). Kelly i sur. (78) opisuju povećanu smrtnost od karcinoma dojke kod pacijentica koje su uzimale tamoksifen i paroksetin zajedno. Spominje se u rizik od smrtnosti 24 % pa i 91 % u nekim studijama (1). Postoje doduše i studije koje ne nalaze povezanost, ni pojačanu smrtnost kao ni smanjenu učinkovitost, no one su malobrojnije (1,76). Unatoč tome ipak se preporučuju slabi inhibitori CYP2D6, kao što su: venlafaksin, citalopram, escitalopram te trebaju biti razmotreni kao prvi izbor u farmakološkoj terapiji depresije kao i kod pacijenata koji imaju vazomotorne simptome prilikom terapije tamoksifenom (79). Osim antidepressiva, klonidin i gabapentin pokazuju učinkovitost u terapiji valova vrućine i sigurno se mogu upotrebljavati zbog njihovog malog interakcijskog potencijala (79).

Tamoksifen pak pokazuje antimaničnu učinkovitost inhibirajući protein kinazu C, isti učinak kao i Litij i valproat. Time se podupire uloga protein kinaze C u nastanku BAP-a (80). Osim psihofarmakoterapije, psihoterapija, a osobito grupna psihoterapija i kognitivno-behavioralna terapija pokazale su značajnu učinkovitost kod pacijenata s karcinomom (44).

RASPRAVA

Karcinom je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Zadnjih godina, a primjenom sve učinkovitije terapije, svjedoci smo sve većeg broja zaliječenja, izliječenja tako da možemo govoriti o kroničnoj bolesti s čestim relapsima kod nekih sijela, a što se neminovno reflektira na emocionalno i psihičko prihvaćanje same bolesti, same dijagnoze, a i "nošenje" s ograni-

čenjima koje bolest donosi te i promjenama u načinu i kvaliteti života ne samo takvih pacijenata već i njihovih obitelji. Paralelno s takvim razmišljanjem rasla je i spoznaja o potrebi zajedničkog multidisciplinskog pristupa liječenju takvih bolesnika, formiranju psihoonkoloških timova, jer je prepoznata važnost senzibilizacije somatskih zdravstvenih djelatnika na psihološko zbog njihove još uvijek usmjerenosti na uglavnom fizičke simptome. Spoznali smo važnost psihoedukacije svih uključenih aktera (pacijenata, članova obitelji, onkologa, kirurga, sestara) o sve većoj prevalenciji psihičkih poremećaja kod pacijenata koji boluju od karcinoma, njihovom detektiranju, načinu probira i posebnosti i primjeni adekvatne psihofarmakoterapije, vodeći računa o karakteristikama same osnovne bolesti i terapije koju pacijent zbog nje dobiva. Cilj ovog rada bio je odgovoriti na nekoliko pitanja koje se neminovno nameću u praksi, a odgovori kojih su nužni za primjenu pravovremene i adekvatne psihofarmakoterapije i psihoterapije.

Psihološke reakcije i psihički poremećaji su brojni, od psihološkog distresa (prevalencija od 35 %), demoralizacije, osjećaja krivnje, nesanicе, depresije (4,5 % do 50 % prevalencije), anksioznosti, seksualnih poremećaja, afektivnih poremećaja i psihotičnih epizoda, a rezultat su same dijagnoze koja podrazumijeva doživotno liječenje, agresivne medicinske tretmane, promjenu u načinu života, no i direktnog utjecaja tumora (1,5).

Što se pak tiče dvojbe jesu li karcinomi, odnosno određene vrste karcinoma učestaliji kod psihijatrijskih bolesnika ili su oni na neki način zaštićeni, nađeni su različiti podatci, no većina studija ukazuje na protektivnu ulogu shizofrenije, dok se kod shizoafektivnih poremećaja i bipolarnih poremećaja nalazi povećana prevalencija. Postoje teorije da shizofrenija ima protektivni učinak koji uključuje tumorski supresorski gen, a antipsihotici koji se koriste u terapiji shizofrenije inhibiraju enzime uklju-

čene u mutaciju te time pokazuju antikancerogeni učinak (19).

Psihički poremećaji koji dolaze u komorbiditetu s karcinomom drastično smanjuju kvalitetu života i utječu na ishod bolesti, povećavaju mortalitet, a prema literaturi smatra se da se javljaju kod 50 % pacijenata s dijagnozom karcinoma (9). Na kvalitetu života ne utječe samo dijagnoza bolesti uz reperkusiju na razvoj psihičkih poremećaja, već i utjecaj same terapije osnovne bolesti sa svim njenim specifičnostima i nuspojavama kao što je bol, pruritus, vailovi vrućine.

Ljestvice koje se koriste u psihijatriji većinom nisu adekvatne za primjenu kod pacijenata oboljelih od karcinoma jer sadrže dosta pitanja koja se odnose na somatske simptome pa je teško razgraničiti koliko su uvjetovani depresijom, a koliko samom osnovnom bolešću. Istraživanja su pokazala da je primjena ljestvice HADS optimalna za probir depresivnih pacijenata za razliku od drugih češće primjenjivanih, jer npr. BDI uključuje dosta somatizacija koje je kod pacijenata koji boluju od karcinoma teško razgraničiti od simptoma njihove osnovne bolesti i od posljedica kemoterapije (1). Isto tako za procjenu suicidalnosti kod pacijenata koji boluju od karcinoma preporučuju se već spomenute ljestvice: *Desire for Death Rating Scale* (DDRS), *Schedule of Attitudes toward Hastened Death* (SAHD), *Beck Hopelessness Scale* i *Demoralization Scale* (38-41).

Što se pak tiče skrbi, pacijenti koji boluju od karcinoma, a u komorbiditetu imaju psihičke poremećaje ili bolesti istraživanja pokazuju da ne dobivaju adekvatan tretman, prema današnjim smjernicama za liječenje karcinoma. Smatra se da su razlozi višestruki: svaka se tegoba kod psihijatrijskih pacijenata procjenjuje kao somatizacija, psihički uvjetovana, relaps njihovog osnovnog poremećaja, sami ne obraćaju pažnju, ne traže pomoć, ne pristaju na dijagnostičke postupke i često na terapije pod utjecajem psihičkog stanja, smanjena je

adherencija, ne dobivaju adekvatnu pomoć i tretman zbog straha, predrasuda, stigme kao i nepoznavanja specifičnosti terapije zbog interakcije s psihofarmacima kojima su liječeni (12,13).

Na kraju smo otvorili jedno veliko poglavlje nedoumica. Adekvatna i pravovremena terapija pravi je izazov zbog specifičnosti međudjelovanja psihofarmaka, kemoterapije i radioterapije, dakle terapije osnovne bolesti. Važno je poznavanje putova metabolizma, citokroma, zajedničke etiopatogeneze i patofizioloških mehanizama, farmakodinamike lijekova, kako bismo odabrali najučinkovitiji farmak u adekvatnoj dozi, a da ne štetimo pacijentu. Postoje studije koje ukazuju na antikarcinogeni učinak, protektivni učinak antipsihotika kod karcinoma. Dokazan je antikarcinogeni učinak klorpromazina, tioridazina, haloperidola, flufenazina, perfenazina. Rađeno je istraživanje o učinku penfluridola (antipsihotik) na supresiju metastaza u mozgu kod karcinoma dojke (81).

S druge pak strane se zna da se pojedine nuspojave antipsihotika dovode u direktnu svezu s rizikom nastanka karcinoma (npr. hiperprolaktinemija – karcinom dojke). Stoga se preferiraju antipsihotici koji nemaju tu nuspojavu (klozapin, aripiprazol).

Stabilizatori raspoloženja koji se koriste u liječenju psihijatrijskih poremećaja i bolesti imaju također povoljan učinak u terapiji karcinoma. Nađen je inhibirajući učinak valproata na grupu enzima uključenih u razvoj tumora (82). Osim valproične kiseline nađen je i povoljan učinak litija na terapijski učinak kod karcinoma. Naime nađeno je da litij senzibilizira stanice tumora dojke na radioterapiju (83).

Onkostatski učinak nađen je i kod antidepresiva. Nađeno je da fluoksetin reducira proliferaciju u tumoru kolona (84). Izbor antidepresiva ovisi o vodećem simptomu, sijelu i karakteristici samog tumora kao i nuspojavama anti-

depresiva te afinitetu za CYP2D6 (1). Antidepresivi mogu inhibirati CYP2D6 te time dovesti do porasta smrtnosti kod istodobne terapije tamoksifenom. Paroksetin i fluoksetin su najjači inhibitori, dok su fluvoksamin, venlafaksin i citalopram slabiji. Preporučuju se stoga kao prvi izbor u farmakološkoj terapiji depresije kao i kod pacijenata koji imaju vazomotorne simptome prilikom terapije tamoksifenom (44,78,79). Tamoksifen pokazuje pak antitumorsku učinkovitost inhibirajući protein kinazu C, isti učinak kao i litij i valproat (80). Jedne od težih, za pacijente, nuspojava kemoterapije su mučnina i povraćanje što značajno umanjuje kvalitetu života pacijenata. Psihofarmaci mirtazapin (antidepresiv) i olanzapin (antipsihotik) pokazali su potentan antiemetični učinak. Ujedno imaju anksiolitički učinak i poboljšavaju kvalitetu spavanja. Osim što smanjuju mučninu i povraćanje, povećavaju apetit pomažući tako u rješavanju kaheksije uvjetovane karcinomom (32). Osim antidepresiva,

klonidin i gabapentin pokazuju učinkovitost u terapiji valova vrućine i sigurno se mogu upotrebljavati zbog njihovog malog interakcijskog potencijala (79). Osim psihofarmakoterapije psihoterapija, a osobito grupna psihoterapija i kognitivno-bihevioralna terapija pokazale su značajnu učinkovitost kod pacijenata s karcinomom (44). Žene koje boluju od karcinoma dojke pokazuju veći interes za individualno savjetovanje (53 %) u odnosu na uzimanje psihofarmaka ili suportivnih grupa, iako se u literaturi upravo one preferiraju, jer pokazuju bolju učinkovitost (77). Većina pacijenata prihvatila bi i prihvaća propisivanje antidepresiva od strane svojih onkologa, a samo manji broj traži od njih psihijatrijsku pomoć i ordiniranje antidepresiva. To znanje pak ukazuje na važnost promoviranja edukacije onkologa za bolje razumijevanje i prihvaćanje psiholoških simptoma kao i savladavanje vještina i znanja u terapiji depresivnih i ostalih psihičkih poremećaja (11).

LITERATURA

1. Kissane DW, Maj M, Sartorius N. Depression and cancer. Hoboken, NY: John Wiley & Sons Ltd, 2011.
2. WHO. Cancer statistics. <http://www.who.int,2015>, accessed on 08/23/15
3. McGinty EE, Zhang YY, Gullar E i sur. Cancer incidence in a sample of Maryland resident with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2012; 63(7): 714-17.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten 38. Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2015.
5. Meijer A, Roseman M, Delisle VC i sur. Effects of screening for psychological distress on patient outcomes in cancer: A systematic review. *J Psychosom Res* 2013; 75: 1-17.
6. Walker J, Hansen CH, Martin P i sur. Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2013; 24(4): 895-900.
7. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a metaanalysis. *Psychol Med* 2010; 40(11): 1797-1810.
8. Rosenstein DL. Depression and end-of-life care for patients with cancer. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13(1): 101-8.
9. Harter M, Reuter K, Aschenbrenner A i sur. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of a fan interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1385-93.
10. Asevedo E, Brietzke E, Chaves AC. First manic episode in a patient with breast cancer. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 13-14.
11. McFarland DC, Shen MJ, Harris K i sur. Would women with breast cancer prefer to receive an antidepressant for anxiety of depression from their oncologist? *J Oncol Practice* 2016; 12(2): 172-06.
12. Werneke U, Horn O, Mayron-Davis A i sur. Uptake of screening for breast cancer in patients with mental health problems. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60(7): 600-95.
13. Peharda T, Trivanović D. Multidisciplinarni pristup onkološkim pacijentima u Pulju. *Glas Pul boln* 2009; 2: 140-2.
14. Coyne JC, Palmer SC. Review Psychotherapy and survival in cancer: the conflict between hope and evidence. *Psychol Bull* 1997; 123(3): 367-94.
15. Fisch MJ, Zhao F, Manola J i sur. Patterns and Predictors of Antidepressant Use in Ambulatory Cancer Patients with Common Solid Tumors. *Psychooncology* 2015; 24(5): 523-32.
16. Schellekens MPJ, van der Hurk DGM, Prins JB i sur. The suitability of the Hospital Anxiety and Depression Scale, Distress Thermometer and other instruments to screen for psychiatric disorders in both lung cancer patients and their partners. *J Affect Disord* 2016; 203: 176-83.

17. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
18. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression-development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 782-6.
19. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C i sur. Risk of Malignancy in Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(12): 1368-76.
20. Wang Y, Wang L, Xingwang L i sur. Polymorphisms of XRCC4 are involved in reduced colorectal cancer risk in Chinese schizophrenia patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 523-9.
21. Barak Y, Achiron A, Mandel M i sur. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer* 2005; 104: 2817-21.
22. Ajdacic-Gross V, Tschop A, Bopp M i sur. Cancer comortality patterns in schizophrenia and psychotic disorders: a new methodological approach for unique databases. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014; 23(1): 19-24.
23. Barkin RL, Fawcett J. The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. *Am J Ther* 2000; 7: 31-47.
24. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 206-19.
25. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 37-43.
26. Zyllicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 1998; 16: 121-4.
27. Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA i sur. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manag* 2003; 26: 1105-12.
28. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D i sur. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manag* 2003; 25: 288-91.
29. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 543-4.
30. Tan L, Liu J, Liu X i sur. Clinical research of olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 131.
31. Kim SW, Shin IS, Kim JM i sur. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 75-83.
32. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care* 2007; 16: 351-4.
33. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA i sur. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4635-41.
34. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G i sur. An open-label study of effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006; 15: 259-67.
35. Cullum JL, Wojciechowski AE, Pelletier G i sur. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *Can J Psychiatry* 2004; 49(2): 139-44.
36. Fegg M, Kraus S, Graw M i sur. Physical compared to mental diseases as reasons for committing suicide: a retrospective study. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 14.
37. Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y. Physical diseases as predictors of suicide in older adults: a nationwide, register-based cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015; 50(9): 1427-39.
38. Chochinov HM, Wilson KG, Enns M i sur. Desire for death in the terminally ill. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1185-91.
39. Rosenfeld B, Breitbart W, Galietta M i sur. The schedule of attitudes toward hastened death: measuring desire for death in terminally ill cancer patients. *Cancer* 2000; 88: 2868-75.
40. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Hopelessness and suicidal behavior. An overview. *JAMA* 1975; 234: 1146-9.
41. Kissane DW, Wein S, Love A i sur. Demoralization Scale: a report of its development and preliminary validation. *J Palliative Care* 2004; 20: 269-76.
42. Christensen S, Zachariae R, Jensen AB i sur. Prevalence and risk of depressive symptoms 3-4 months post-surgery in a nationwide cohort study of Danish women treated for early stage breast-cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 339-55.
43. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Bakos AB i sur. Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. *Cancer Pract* 1999; 7: 240-7.
44. Callari A, Mauri M, Miniati M i sur. Treatment of depression in patients with breast cancer: a critical review. *Tumori* 2013; 99: 623-33.
45. Fresche de Souza B, Andrade de Moraes J, Inocenti A i sur. Women with breast cancer taking chemotherapy: depression symptoms and treatment adherence. *Rev Lat Am Enfermagem* 2014; 22(5): 866-73.
46. Vin-Raviv N, Akinyemiju TF, Galea S i sur. Depression and Anxiety Disorders among Hospitalized Women with Breast Cancer. *PLOS One* 2015; 10(6): 129-69.
47. Dodd MJ, Cho MH, Cooper BA i sur. The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 14(2): 101-10.
48. Burgess C, Cornelius V, Love S i sur. Depression and anxiety in women with early breast cancer. Five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330: 702-5.
49. Saboonchi F, Petersson L-M, Wennman-Larsen A i sur. Changes in caseness of anxiety and depression in breast cancer patients during the first year following surgery: Patterns of transiency and severity of the distress response. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 598-604.
50. Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 107-17.
51. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Insomnia and its treatment in woman with breast cancer. *Sleep Med Rev* 2006; 10(6): 419-29.
52. Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH i sur. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31(3): 591-8.

53. Carlson LE, Campbell TS, Garland SN i sur. Association among salivary cortisol, melatonin, catecholamines, sleep quality and stress in women with breast cancer and healthy controls. *J Behav Med* 2007; 30(1): 45-58.
54. Savard J, Villa J, Ivers H i sur. Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5233-9.
55. Rute Costa A, Fontes F, Pereira S i sur. Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances- A systematic review. *Breast* 2014; 23: 697-709.
56. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA i sur. Cognitive complaints after breast cancer treatments: Examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 791-801.
57. Dunn J, Ng SK, Holland J i sur. Trajectories of psychological distress after colorectal cancer. *Psycho-Oncology* 2013; 22: 1759-65.
58. Tavoli A, Mohammad AM, Montazeri A i sur. Anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer: does knowledge of cancer diagnosis matter? *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 28.
59. Quah HM, Jayne DG, Eu KW i sur. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional openmesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1551-6.
60. Akyol M, Ulger E, Alacacioglu A i sur. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life among Turkish colorectal cancer patients (Izmir Oncology Group (IZOG) study). *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45(7): 657-64.
61. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. San Antonio, TX; Psychological Corporation, 1996.
62. Bergamo C, Sigel K, Mhango G i sur. Inequalities in lung cancer care of elderly patients with Schizophrenia: an observational cohort study. *Psychosom Med* 2014; 76(3): 215-20.
63. Mateen FJ, Jatoi A, Lineberry TW i sur. Do patients with schizophrenia receive state-of-the-art lung cancer therapy? A brief report. *Psychooncology* 2008; 17(7): 721-5.
64. Wang PhW, Walker AM, Tsuang MT i sur. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arh Gen Psychiatry* 2002; 59: 1147-54.
65. Mortensen PB. Neuroleptic treatment and other factors modifying cancer risk in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 585-90.
66. Rahman T, Clevenger ChV, Kaklamani V i sur. Antipsychotic treatment in breast cancer patients. *Am J Psychiatry* 2014; 171(6): 616-21.
67. Leucht S, Ciprian A, Spineli L i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
68. Sankaranarayanan A, Mulchandani M, Tirupati S. Clozapine, cancer chemotherapy and neutropenia- dilemmas in management. *Psychiat Danub* 2013; 25(4): 419-22.
69. Liang-Jen W, Shao-Chun R, Yu-Shu H i sur. Adjunctive effects of aripiprazole on metabolic profiles: comparison of patients treated with olanzapine to patients treated with other atypical antipsychotic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 40: 260-6.
70. Myzaki T, Kuwano H, Kato H i sur. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy. *Surgery* 2005; 133(6): 662-8.
71. For a A, Alabsi E, Fakh M. A case of 5-fluorouracil-induced acute psychosis. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8(3): 166-8.
72. Jacob L, Kostev K, Kalder M. Treatment of depression in cancer and non-cancer patients in German neuropsychiatric practices. *Psycho-Oncology* 2016;24, doi: 10.1002/pon.4066.
73. Strong V, Waters R, Hibberd C i sur. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomized trial. *Lancet* 2008; 372: 40-8.
74. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 140.
75. Ashbury FD, Madlensky L, Raich P i sur. Antidepressant prescribing in community cancer care. *Support Care Cancer* 2003; 11(5): 278-85.
76. Haque R, Shi J, Schottinger JE i sur. Tamoxifen and antidepressant drug interaction in a cohort of 16 887 breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2016; 198(3): 1-8.
77. Wu SM, Brothers BM, Farrar W i sur. Individual Counseling in the Preferred Treatment for Depression in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol* 2014; 32(6): 637-46.
78. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T i sur. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: 693.
79. Binkhorst L, Mathijssen HJ, van Herk-Sukel MPP i sur. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRI in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res* 2013; 139: 923-9.
80. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ i sur. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipol Disord* 2007; 9: 561-70.
81. Ranjan A, Gupta P, Srivastava SK. Penfluridol: an antipsychotic agent suppresses metastatic tumor growth in triple negative breast cancer by inhibiting integrin signaling axis. *Cancer Res* 2016; 76 (4): 877-90.
82. Tesei A, Briigliadori G, Carloni S i sur. Organosulfur derivatives of the HDAC inhibitor valproic acid sensitize human lung cancer cell lines to apoptosis and to cisplatin cytotoxicity. *J Cell Physiol* 2011; 227(10): 3389-96.
83. Rouhani M, Goliaei B, Khodaghali F i sur. Lithium increases radiosensitivity by abrogating DNA repair in breast cancer spheroid culture. *Arch Iron Med* 2014; 17(5): 352-60.
84. Kannen V, Garcia SB, Silva WA i sur. Oncostatic effects of fluoxetine in experimental colon cancer models. *Cell Signall* 2015; 27: 1781-8.