

Daganatos megbetegedések és a depresszió: rövid irodalmi áttekintés

Szelei Antónia PhD-hallgató¹ ■ Döme Péter dr.^{2, 3}

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

³Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

Mind a depresszió, mind a daganatos kórképek népbetegségek, melyek ráadásul sokszor komorbid módon fordulnak elő. Nem szisztematikus (narratív) összefoglaló tanulmányunkban röviden áttekintjük a depresszió és a malignus betegségek közti epidemiológiai összefüggéseket, melyek kapcsán elmondható, hogy 1) a depresszió előfordulási gyakorisága daganatos betegekben jóval meghaladja az átlagpopulációban mérhető értékeket; 2) depressziós páciensekben gyakrabban alakul ki malignus megbetegedés, és 3) a depresszió növeli a daganatspecifikus mortalitást. Az epidemiológiai összefüggések kapcsán röviden tárgyaljuk a daganatos betegek suicid halálózását is. Ezenkívül összefoglaljuk a két kórállapot gyakori együttállásának lehetséges etiológiai magyarázatait, ennek részeként azokat a biológiai és pszichológiai mechanizmusokat, amelyek magyarázhatják, hogy a depresszió (és/vagy annak kezelése) hogyan vezethet daganatok kialakulásához és *vice versa*. Végül röviden kitérünk még a depresszió szűrésének és kezelésének aspektusaira a daganatos betegek körében, megállapítva, hogy tekintettel a daganatos betegek között a depresszió aluldiagnosztizáltságára, az onkológiai ellátásban javasolt a depresszió szűrése, felhívva a figyelmet arra, hogy a szűrésnek csak akkor van létjogosultsága, ha a kiszűrt pozitív esetek pszichiáterhez való eljutása (ahol megtörténhet a klinikai diagnózis felállítása és valamiféle antidepresszív kezelés elindítása) biztosított.

Orv Hetil. 2020; 161(22): 908–916.

Kulcsszavak: depresszió, daganatos megbetegedések, komorbiditás, epidemiológia, suicidális, kezelés

Cancer and depression: a concise review

Both depressive and malignant disorders are endemic, furthermore, they are also frequently comorbid. In this narrative review, we briefly discuss the epidemiological aspects of the association between depression and cancer, including the following: 1) the prevalence of depression among patients with cancer is higher than that of the general population; 2) the incidence of cancer is higher among subjects with depression; 3) depression is associated with elevated cancer-specific mortality; and 4) the suicide mortality among cancer patients. Furthermore, we also discuss the possible etiological explanations of the frequent co-occurrence of depression and malignancies, including those biological and psychological factors that may explain how depression (and/or its treatment) may lead to the development of malignancies and *vice versa*. Finally, some aspects of screening and treatment of depression in cancer patients are also considered. Related to this, we may state that, taking into consideration that depression is frequently underdiagnosed in cancer patients, screening is recommended in this population. However, screening for depression is valuable only if the screened patients found depressed have access to psychiatric services where the final diagnosis can be made and some kind of antidepressive treatment is available.

Keywords: depression, cancer, comorbidity, epidemiology, suicidality, treatment

Szalai A, Döme P. [Cancer and depression: a concise review]. Orv Hetil. 2020; 161(22): 908–916.

(Beérkezett: 2020. február 13.; elfogadva: 2020. február 24.)

Rövidítések

5-HT = (5-hidroxi-triptamin) szerotonin; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; BH4 = tetrahidrobiopterin; BNO = betegségek nemzetközi

osztályozása; CANMAT = (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) Kanadai Hangulat- és Szorongáskezelési Hálózat; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; DALY = (disability-adjusted life years) egészségkárosodással

korrigált életévek; DAMP = (damage-associated molecular pattern) veszélyasszociált molekuláris mintázat; DNS = dezoxiribonukleinsav; DRD2 = dopaminreceptor D2; DSM = (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) Mentális rendellenességek kórmeghatározó és statisztikai kézikönyve; EU = Európai Unió; HPA = (hypothalamo–pituitary–adrenal) hypothalamus–hypophysis–mellékvese; IDO = indolamin-2,3-dioxigenáz; IFN α = interferon-alfa; IL = interleukin; KIR = központi idegrendszer; MDD = (major depressive disorder) major depressziós zavar (más néven „unipoláris depresszió”); NK-sejt = (natural killer cell) természetes ölüsejt; NSCLC = (non-small-cell lung cancer) nem kissejtes tüdőrák; O/E = (observed/expected) megfigyelt/elvart; PHQ-2 = (patient health questionnaire-2) 2 kérdést tartalmazó depressziószűrő-kérdőív; PHQ-9 = (patient health questionnaire-9) 9 kérdést tartalmazó depressziószűrő-kérdőív; QoL = (quality of life) életminőség; RCT = (randomized controlled trial) randomizált, kontrollált vizsgálat; RR = (relative risk) relatív kockázat; SCLC = (small-cell lung cancer) kissejtes tüdőrák; SMR = (standardised mortality ratio) standardizált mortalitási ráta

A major depressziós zavar (unipoláris depresszió; MDD) az egyik leggyakoribb mentális betegség; világviszonylatban a kórkép élettartam-prevalenciája cca. 11–18%, míg az 1 éves prevalenciája cca. 5–6% [1–4]. Hazánkban – a nemzetközi adatokkal összhangban – az MDD élettartam-prevalenciáját az 1990-es évek közepén 15,1%-nak találták [5]. Nyugtalanító, de a különféle paramétereket (például éves incidenciát; DALY) mérő prospektív epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján kimondható, hogy globális szinten a depresszió gyakorisága folyamatosan emelkedik, és így egyre nagyobb terhet jelent a modern társadalmak számára [3, 6, 7]. Hazánkban az okspecifikus halálozási adatok szerint a keringési rendszer betegségei után a daganatos megbetegedések következnek. A magyarországi daganatos halálozás (SMR-ben kifejezve) jóval meghaladja az EU-átlagot, sőt ez a különbség 1990 és 2014 között mindkét nem vonatkozásában nőtt. A halált okozó leggyakoribb daganatok (tüdő, vastagbél) incidenciája hazánkban világviszonylatban is aggasztóan magas [8, 9].

Számos vizsgálat eredményei alapján kijelenthető, hogy a depressziós betegek várható élettartama akár 5–15 évvel rövidebb, a legtöbb tanulmány szerint a férfiaknál talán kissé nagyobb mértékben, mint a nőknél. A csökkent várható élettartammal összhangban a depresszió emelkedett mortalitással jár együtt, így egy 43 vizsgálat adatait összesítő metaanalízis például arra az eredményre jutott, hogy depressziós személyekben a mortalitás kockázata RR-ben kifejezve 1,71 (95% CI: 1,54–1,90) [10–14]. A megnövekedett mortalitásért (és a csökkent várható élettartamért) a „nem természetes” (elsősorban suicid és baleseti) halálozáson túl a „természetes” halálokok (cardiovascularis betegségek, daganatok stb.) is felelősek, sőt egyes vizsgálatok szerint abszolút értelemben az utóbbiak felelősek a többlethalálozás nagyobb részéért [11–14].

A depresszió és a daganatos megbetegedések közti kapcsolat epidemiológiai aspektusai

Metaelemzésből származó eredmény alapján a kezelt daganatos betegek közt az MDD pontprevalenciája 14,3% (a DSM szerinti diagnózist használva) és 16,5% (a DSM *vagy* a BNO szerinti diagnózist használva) volt, továbbá 9,6%-nak találták az enyhébb, DSM szerinti minor depresszió prevalenciáját. Ezek az értékek messze meghaladják az átlagpopulációban mérhető gyakoriságot (lásd a bevezetésben) [15–17]. Egy másik metaelemzés is hasonló, 14%-os depresszióprevalenciát talált ebben a betegcsoportban [18]. Egy nagy elemszámú vizsgálat (n = 21 151) tüdő-, ginekológiai, emlő-, colorectalis és genitourinális tumorban szenvedők csoportjaiban is magasabbnak találta a depresszió előfordulási gyakoriságát (a legalacsonyabb pontprevalencia 5,6% volt a genitourinális csoportban, a legmagasabb pedig 13,1% volt a tüdődaganatos betegek között), mint az átlagpopuláció pont- és 12 hónapos prevalenciájának értékei [17, 19]. A depresszió prevalenciája különbözhet egymástól a különböző daganattípusokban szenvedőknél (lásd részletesebben a következő fejezetben), továbbá vannak arra utaló eredmények is, hogy a kezelés akut fázisában magasabb a depresszió prevalenciája, mint a későbbiekben (azaz a kezeléseket befejezése után), de az utóbbi megállapítás valószínűleg nem vonatkoztatható minden daganattípusra egyforma mértékben [18–21]. Ellentmondások az eredmények a tekintetben, hogy a palliatív, életvégi ellátásban részesülők közt magasabb-e a depresszió prevalenciája az egyéb ellátási formákat (járó-, illetve fekvőbeteg-ellátás) igénybe vevő tumoros betegekhez képest [15, 20].

Egy további érdekes probléma, hogy a daganatos betegek között a legtöbb vizsgálat által gyakoribbnak talált depresszióért (lásd az előző bekezdést) mennyiben felelősek az új esetek (vagyis azok az esetek, amikor az adott személy első depressziós epizódja a daganat diagnózisát követően alakul ki), illetve mennyiben a rekurrens esetek (vagyis azok az esetek, amikor az adott személynek a daganatos megbetegedés előtt már volt depressziós epizódja, ami a daganat felfedezése után visszatért). Egy nemrégiben publikált vizsgálat arra jutott, hogy az első depressziós epizód 12 hónapos incidenciája nem magasabb a daganatos betegek között (\approx 1%), mint a nem daganatos betegek között (\approx 1,5%), míg a korábban depressziós és nemrégiben daganattal diagnosztizált betegek cca. 41%-ában egy 12 hónapos időszakban rekurrens depressziós epizód alakult ki (egyébként ebben a vizsgálatban, igencsak rendhagyó módon, a depresszió 12 hónapos prevalenciája nem tért el szignifikáns módon az előző 12 hónapban daganatos diagnózist kapó és a nem daganatos betegek közt) [22]. Az előbbi tanulmány következtetéseivel szemben mások azt találták, hogy az új (első) depressziós epizód kialakulásának rizikója már a daganat diagnózisa előtti cca. egy évben emelkedni kezd,

a diagnózist közvetlenül követő időszakban pedig extrém magas mértéket ölt, ami aztán gyorsan csökkenni kezd, de még évekig magas marad [17, 23]. A daganat diagnózisa előtti cca. 1 évben észlelt emelkedett depressziórizikóra többféle magyarázat is adódik, beleértve a (még diagnosztizálatlan) daganat kiváltotta inflammációjának a depressziót indukáló hatását (lásd később) vagy a pszichés stresszt, amelyet a daganat okozta tünetek és a diagnózishoz vezető kivizsgálás okoz [23, 24].

Azon túl, hogy a depresszió gyakoribb a daganatos betegekkel élőkben, fontos kérdés még az is, hogy a depresszió a rizikófaktora-e a daganatos megbetegedéseknek, azaz a depressziós betegekben – a későbbiekben – gyakrabban alakul-e ki malignus megbetegedés. Az utóbbi évek metaelemzései, illetve nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatai alapján lényegében kijelenthető, hogy depressziós betegekben kismértékben, de gyakrabban jelennek meg malignus megbetegedések (az egyik metaanalízisben például RR: 1,15; 95% CI: 1,09–1,22) [4, 25–27]. Ugyanakkor egy metaelemzés eredményei, amely csak azokat a vizsgálatokat vonta be, amelyekben a betegek klinikai (azaz a DSM/BNO kritériumrendszere alapján megállapított) depresszióban szenvedtek (és kizárta azokat a vizsgálatokat, amelyekben a depresszió diagnózisa tünetbecslő skálák alapján lett megállapítva), némileg árnyalják a képet. Ebben a vizsgálatban az összes tanulmányt figyelembe véve ugyancsak kimutatható volt az összefüggés (OR: 1,26; 95% CI: 1,06–1,50), de úgy tűnik, hogy az összefüggésért leginkább a rosszabb minőségű vizsgálatok (ezekben nem kontrollálták például az összefüggést potenciálisan magyarázó zavaró változókat, mint a dohányzás vagy a szocioökonomiai status) voltak felelősek (ezekben OR: 1,31; 95% CI: 1,05–1,63), míg a jó minőségű vizsgálatokban, bár megmutatkozott a depresszió kockázatonövelő hatásának trendje, az statisztikailag nem volt szignifikáns (OR: 1,15; 95% CI: 0,85–1,56) [28].

A jelen írás témája kapcsán egy további releváns epidemiológiai kérdés, hogy a depresszió befolyásolja-e a daganatspecifikus halálozást. Metaanalízisekből és nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatokból származó eredmények alapján úgy tűnik, hogy mind a daganat felismerése előtt [29–31], mind a daganat felismerése után diagnosztizált depresszió [30, 32] növeli a daganatos halálozás kockázatát [4]. Egy vizsgálat eredményei tovább árnyalták az erre az összefüggésre vonatkozó tudásunkat: a szerzők úgy találták, hogy a daganat diagnózisa után először jelentkező mentális betegségek (mint csoport, köztük a depresszió) hatása a halálozásra kifejezettebb, mint a rekurrens mentális zavaroké (vagyis amelyek már a daganat diagnózisa előtt is ismertek voltak) [33]. Egyes eredmények pedig arra utalnak, hogy a depresszió és az emelkedett daganatspecifikus mortalitás közötti összefüggés erőssége fordítottan arányos a depresszió és a mortalitás megállapítása között eltelt idővel (azaz azok a vizsgálatok találták az összefüggést a legerősebbnek, amelyekben a halálozás mértékének megállapítása rövi-

debb idővel történt a depresszió diagnózisának megállapítása után) [30, 34].

Mivel a depresszió a suicidium egyik legerősebb prediktora [35, 36], és a depresszió gyakoribb daganatos betegekben, logikusnak tűnik feltételezni, hogy a daganatos betegek közt az öngyilkossági kockázat is kifejezettebb. Ezt a sejtést a jó minőségű, nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatok eredményei egyöntetűen alá is támasztják [37–39]. Így például egy közel 5 millió, angol daganatos beteg adatait feldolgozó vizsgálat a betegek között 20%-kal magasabb suicid rizikót talált (vs. átlagpopuláció) [37], míg egy, az Egyesült Államokban lefolytatott vizsgálat (a bevont daganatos betegek száma több mint 4,5 millió volt) a suicidium O/E arányát 2,52-nek (95% CI: 2,39–2,64) találta a diagnózist követő egy évben [39]. Túl azon az egyszerű tényen, hogy a malignus betegségben szenvedők suicid kockázata magasabb, mint az átlagpopulációé, több vizsgálat is úgy találta, hogy a kockázatemelkedés mértéke a diagnózis felállítását követő néhány hónapban (egyes vélemények szerint már az első héten) tetőzik, ettől időben távolodva pedig csökkenni kezd, és az eredmények zöme szerint cca. 3 év után tér vissza az átlagpopuláció szintjére (bár vannak olyan eredmények, amelyek arra utalnak, hogy még 3 éven túl is emelkedett a rizikó) [20, 37–39]. Mindez azt jelenti, hogy a daganatos betegeket kezelő orvosnak főképp, de nem kizárólag, a diagnózist követő néhány hónapban kell monitoroznia a betegek mentális állapotát és suicid szándékát. Különös figyelmet érdemelnek e tekintetben azok, akik anamnézisében suicid kísérlet és/vagy pszichiátriai betegség szerepel! Kerülve a téma részletes tárgyalását, megjegyzésre érdemes, hogy a vizsgálatokban a különféle daganattípusok eltérő suicidkockázat-emelkedéssel jártak együtt, és hogy egyes eredmények szerint a már metasztatizált daganatok (vs. nem metasztatikus daganatok) diagnózisát követően nagyobb mértékben fokozódik a suicid rizikó [20, 37–39]. Mivel a depresszív epizód a suicid magatartás fő pszichiátriai korrelátuma, és a depresszió klinikai diagnózisához a tüneteknek minimum két hétig fenn kell állniuk, ugyanakkor a suicidium kockázata egyes eredmények szerint a diagnózis utáni első héten tetőzik, felmerül a kérdés, hogy az ilyen prompt előfordulású suicidiumok olyan betegek kétségbeesett akciói-e, akik már azelőtt is depressziósak voltak, hogy hírt szereztek volna daganatos betegségükről, vagy ebben az időszakban nem a depresszió, hanem a daganat diagnózisának megismerését követően fellépő egyéb pszichológiai entitás (például „katasztrófareakció”) magyarázza az önkárosító magatartást [37, 40].

A depresszió rizikófaktora daganatos betegséggel élőkben

A következőkben azokat a tényezőket soroljuk fel, amelyek jelenléte az adott páciensben a daganatos betegség diagnózisát követően növel(het)ji a depresszió kialakulá-

sának kockázatát. Ilyen tényezők például a beteg egyéni és/vagy családi anamnézisében szereplő MDD (esetleg egyéb típusú hangulatzavar); alkohol- és/vagy droghasználati probléma a beteg kórelőzményében; az egyedüllét (például a páciens családi statusa elvált, hajadon/nőtlen, özvegy); a szociális izoláció és az alacsony szintű szociális támogatottság (azaz a páciens nem várhat érdemi segítséget a környezetétől); az alacsony szocioökonómiai status (például alacsony jövedelem és/vagy végzettség); a súlyos/gyakran megjelenő fizikális tünetek (például nausea, fájdalom, fáradtság); a súlyos funkciókárosodás (például az önellátás, a munka területén); az előrehaladott/metasztatikus betegség [17, 19, 21, 36]. Bizonyos, az onkológiai ellátásban gyakran alkalmazott szerek szintén rizikófaktori a depresszióknak, ezeket a következő fejezetben tárgyaljuk [21]. Úgy tűnik – bár a vizsgálatok eredményei nem mindig mutatnak egyezést –, hogy bizonyos típusú (lokalizációjú) daganatokhoz gyakrabban, míg másokhoz ritkábban társul depresszió. Így például a tüdő és a pancreas tumorai, illetve az agydaganatok gyakran asszociálódnak komorbid depresszióval, míg a bőrdaganatok ritkábban [18–21, 41, 42].

A depresszió és a daganatos megbetegedések gyakori komorbiditásának magyarázatai

Figyelembe véve a depresszióknak az átlagpopulációban mérhetőnél gyakoribb előfordulását daganatos betegségekben szenvedőkben, illetve ennek a komorbiditásnak az időbeli kialakulását (az epidemiológiai fejezetben tárgyalt adatok arra utalnak, hogy a depresszió a később kialakuló malignitás rizikófaktora és *vice versa*), felmerül a kérdés, hogy milyen tényezők magyarázhatják ezt a jelenséget és annak időbeli viszonyait. A következőkben – a teljességre való törekvés igénye nélkül – ezek közül említünk meg néhányat, felhíva a figyelmet arra, hogy a daganatos betegségek (nemkülönböztetve az MDD) patogenezise meglehetősen heterogén, következésképpen valószínűleg nem létezik olyan univerzális etiopatológiai mechanizmus, mely magyarázatul szolgálhatna az összes daganat-depresszió komorbiditás kialakulására.

Ok-okozati szempontból háromféle – egymást nem kizáró – módon jöhet létre az MDD és a malignus betegségek gyakori együttállása: 1) a depresszió és/vagy annak kezelése okozza a daganatot, de legalábbis fokozza a daganat kialakulásának rizikóját, és/vagy rontja annak prognózisát; 2) a daganat (és/vagy annak kezelése) okozza a depressziót, illetve 3) a depresszióknak és a malignus megbetegedésnek valamilyen közös ok áll a háttérben. Az első lehetőséget többféle biológiai és életmódbeli jelenség is magyarázhatja, mint például a következők:

1) Depresszióban romlanak bizonyos daganatellenes mechanizmusok, így például csökken az NK-sejtek és a DNS-hiba-javításért (DNS-repair) felelős enzimikus folyamatok aktivitása [4, 43, 44].

2) A depressziós betegek egyes alcsoportjaiban észlelhető hypercortisolaemia egyrészt immunszuppresszív hatású (így a daganatokra adott immunválasz mértéke ezekben a betegekben csökkent), másrészt rontja bizonyos antiangiogén mechanizmusok hatásfokát, továbbá a kortizol hatással van bizonyos, a sejtciklust befolyásoló jelátviteli utakra is [4, 26, 43–45].

3) A depresszióhoz sok esetben társuló csökkent egészségtudatosság (gyakori dohányzás, fizikai inaktivitás, túlzott mértékű alkoholfogyasztás, egészségtelen étrend) indirekt módon szintén hozzájárulhat ahhoz, hogy a depressziós betegekben emelkedett a daganatos megbetegedések kialakulásának veszélye [4, 26].

4) Mint említettük, lehetőségként merül fel az is, hogy a depresszió gyógyszeres kezelése szerepet játszik abban, hogy a depressziós betegek közt gyakoribbak a daganatos betegségek, azaz hogy az antidepresszívumok karcinogének volnának. Egyelőre azonban mind a preklinikai, mind az epidemiológiai vizsgálatok eredményei meglehetősen inkonzisztensek a tekintetben, hogy egyes antidepresszívumok rizikó- vagy épp protektív faktori-e a daganatképződésnek [46–51].

5) Egyes vizsgálatok szerint a depressziós betegek kevésbé fogadják el a daganatellenes kezelés bizonyos formáit, illetve alapvetően rosszabb a kezeléshez való adherenciájuk, ami szintén oka lehet a rosszabb túlélésüknek [17, 44, 52, 53].

6) Több vizsgálat eredményei is arra utalnak, hogy a pszichiátriai betegséggel élőknel a diagnózis időpontjában a daganatos betegség előrehaladottabb állapotú (magyarán később kerül felismerésre), továbbá a pszichiátriai betegek gyakrabban kapnak rosszabb minőségű ellátást, mint azok, akik nem szenvednek pszichiátriai betegségekben. Ezek a jelenségek szintén hozzájárulhatnak a daganatos megbetegedések rosszabb kórkimeneteléhez depressziós személyekben. Feltehetőleg a fenti összefüggések létrejöttéért mind maga a pszichiátriai kórkép (például a betegek kevésbé jutnak el szűrővizsgálatokra, és egyeznek bele az invazív vizsgálatokba, illetve pszichés állapotuk miatt kevésbé alkalmasak a szigorú időrendben zajló, daganatellenes kezelési protokollokban való részvételre, esetleg nem kaphatnak bizonyos kemoterápiás szereket a pszichiátriai gyógyszerekkel való interakció miatt), mind az egészségügyi ellátórendszer szereplőinek prekoncepciói (például a daganat okozta tüneteket a személyzet a pszichés betegségnek tudja be) hozzájárulnak [4, 27–29, 34, 54].

A daganatos megbetegedések (és/vagy azok kezelése) sokféle módon vezethetnek depresszióhoz, így például a következő esetekben:

1) Bizonyos daganattípusok (SCLC, NSCLC, myeloma), illetve a csontáttétek eltérő mechanizmusokkal, de ioneltérésekkel járhatnak együtt (például hyponatraemia, hypercalcaemia), melyek aztán depresszióban is manifesztálódhatnak [15].

2) Egyes daganatok (például pancreas) proinflammatoricus citokineket (például IL6) szekretálnak, melyek

különböző mechanizmusokkal (IDO-indukció; BH4-downreguláció) csökkentik a hangulatszabályozásban esszenciális szerepet betöltő monoamin- (5-HT-, dopamin-) transzmitterek szintjeit (ráadásul bizonyos daganatok önmaguk is expresszálják az IDO-t) [15, 41, 55].

3) A paraneoplasziás jelenségként fellépő, autoimmun mechanizmusú, a központi idegrendszert érintő kórképek (például paraneoplasziás limbicus encephalitis) szintén manifesztálódhatnak (általában más tünetek kíséretében) depresszió formájában [56].

4) Az agyat érintő térfoglaló folyamatok feltehetőleg direkt mechanizmusokkal (a hangulatszabályozásban részt vevő területeknek és/vagy azok fehérállományi összeköttetéseinek daganat vagy az azt kísérő oedema általi, esetleg diaschisis mechanizmusú károsítása) képesek depressziót okozni, míg a hypophysistumorok az endokrin milió megváltoztatásával (például következményes hypothyreosist kiváltva) tehetik ugyanezt. Idekapcsolódóan megjegyzendő, hogy az a széles körben elterjedt „tankönyvi adat”, hogy az agydaganatok (vagy egyéb, az agyállományt károsító laesiók) lebenylokálizációja és oldalisága erősen meghatározza a kialakult pszichiátriai tüneteket (tünetegyütteseket), csak fenntartásokkal fogadható el, mivel az eredmények ellentmondásosak [57, 58].

5) Változatos módon egyes tumorelles terápiai szintén depressziót okozhatnak. Így például a fej-nyaki tumorok radioterápiája hypothyreosishoz, ezen keresztül hangulatzavarhoz vezethet, a medence besugárzása pedig a potenciálisan megjelenő B₁₂-vitamin-hiány miatt válthat ki hangulatzavart [15]. A sebészeti, radio-, illetve kemoterápia miatt roncsolt szövetekben olyan molekuláris változások (ún. DAMP) alakulnak ki, amelyeket a fehérvérsejtek (elsősorban a macrophagok) érzékelnek, és az erre adott reakciójuk részeként proinflammatoricus citokineket (IL1, IL6; IFN α) szekretálnak, amelyek egyrészt az IL6 kapcsán feljebb már említett, de egyéb mechanizmusokkal is (például az 5-HT- és noradrenalin-transzporterek expressziójának fokozása, így az érintett átvivőanyagok szinaptikus koncentrációjának csökkenése; BDNF-downreguláció; a HPA-tengely aktiválása; a DRD2 expressziójának csökkenése, egyúttal csökkent striatalis dopamin felszabadulás) depressziót válthatnak ki (megjegyzendő, hogy az IFN α bizonyos kemoterápiás rezsimeknek is a része, amely molekula akár a betegek 50%-ában depressziót válthat ki) [44]. A prosztaták kezelésében szerepet kapó androgéndepriatio, illetve az onkológiában sokszor alkalmazott kortikoszteroidok, továbbá egyes kemoterapeutikumok – például a vinkrisztin és a vinblasztin – szintén gyakran okoznak depressziót [15, 17, 20, 59]. A kemoterápia mellékhatásaként jelentkező nausea kezelésében szerepet játszó egyes hatóanyagok dopaminantagonistaként működnek az agyban, amely hatás szintén hangulatomlásához vezet [20, 44].

6) A daganatos megbetegedés, illetve annak kezelése nemcsak a fent részletezett biológiai hatások miatt, di-

rekt módon vezethet hangulatomlásához, de az általuk okozott krónikus stressz – részben szintén feltérképezett patomechanizmusokkal, mint például a HPA-tengely aktiválása – végül szintén depresszióban ölthet testet. Az említett krónikus pszichológiai stresszt kiválthatja többek közt a rossz prognózis miatt a jövővel kapcsolatos bizonytalanságérzés, az elvesztett munkaképesség, a betegség miatti bevételkiesés, a kezelés potenciális mellékhatásai (exstirpációs műtétek miatti szervvesztés/testtorzulás [például mastectomia után], hajhullás, hányinger, perifériás neuropátia, szexuális diszfunkció), a hátramaradtak miatti aggodalom vagy büntudatérzés azokban a páciensekben (például dohányos tüdőrákosok), akik életmódjukkal potenciálisan hozzájárultak a betegség kialakulásához [15, 17, 20, 44].

A „közös ok” hipotézisre egy példát hozunk: úgy tűnik, hogy a RAS-protoonkogének működészavara mind egyes daganattípusok kialakulásához, mind a szerotonin- és dopaminforgalom zavarához (és ezen keresztül depresszióhoz) vezethet [43].

A daganatos betegséggel komorbid depresszió diagnózisának, szűrésének és kezelésének néhány speciális szempontja

Több vizsgálat eredményei alapján kimondható, hogy nagyon gyakori, hogy a daganatos betegek depressziója nem kerül felismerésre, azaz hogy a depresszió aluldiagnosztizált ebben a betegpopulációban, aminek logikus következménye, hogy sokszor elmarad az adekvát kezelés is [36, 60, 61]. Egy már korábban tárgyalt, az Egyesült Királyságban elvégzett, nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatban például a depressziós daganatos betegek 73%-a semmiféle kezelést nem kapott a depressziójára [19]. A daganatos kórképekkel komorbid depresszió felismerését nehezítheti, hogy a depresszió „neurovegetatív” tünetei (a fáradtság/anergia, az étvágytalanság, az alvászavar, a pszichomotoros aktivitás szintjének megváltozása) nagyon sok esetben a daganatos betegségnek és/vagy a daganatellenes terápianak is a velejárói lehetnek (az alvászavar például a fájdalom, az étvágytalanság pedig a kemoterápia miatt), vagyis ezek a tünetek előfordulhatnak olyan daganatos betegekben is, akik nem depressziósak. Emiatt egyesek úgy vélik, hogy a daganatos betegek depressziójának azonosításában nagyobb súllyal kell latba esnie a hangulati és kognitív tüneteknek (lehangoltság; örömrzésre való képtelenség; értéktelenségérzés/büntudat; csökkent koncentrációs készség/döntésképtelenség; suicid tendenciák), ugyanakkor a diagnózisalkotás folyamán a neurovegetatív tüneteket sem szabad ignorálni, hiszen az MDD kritériumai daganatos betegekben ugyanazok, mint a nem daganatos személyekben [17, 61]. Azoknál a depressziós betegekknél, akiknél súlyos tünetek vannak jelen (például kifejezett suicid tervek), gondoskodjunk az azonnali pszichiátriai hospitalizációról [17]. Az MDD-s betegek-

nél, főleg amennyiben szomatikus komorbiditás (így például malignitás) van jelen, különösen fontos, hogy azonosítsuk azokat a faktorokat, amelyek potenciálisan kiválthatták a depressziót (vagy legalábbis hozzájárulhattak annak létrejöttéhez), hiszen ezek korrigálása várhatóan javítja a depresszió tüneteit is. Így ellenőrizni kell többek között, hogy nincs-e a betegnek anaemiája, paraneoplasziás KIR-i érintettsége, hypothyreosisa, kortizolszint-eltérései, ioneltérései, vitaminhiánya, agyi áttétje, fájdalmai stb. [17, 36, 56, 62].

Tekintettel a depresszió aluldiagnosztizáltságára, az onkológiai ellátásban javasolt a depresszió szűrése, amit a különféle szakmai szervezetek (például az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság) ajánlása is igazolnak [17, 30, 36]. A szűrést a malignus betegség diagnózisának megállapításakor, majd ezután időszakosan érdemes végezni, például a daganat statusának változásakor (például progresszió, rekurrencia) [17]. A szűrést kifejezetten ajánlatos elvégezni azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében már szerepelt depressziós epizód [22]. A szűrésre többféle teszt, például az önkitöltő, mindösszesen két kérdést tartalmazó PHQ-2 is alkalmas; a teszt 9 tételes verziója (PHQ-9) magyarul is elérhető (http://www.multiculturalmentalhealth.ca/wp-content/uploads/2013/11/PHQ-9_Hungarian.pdf), ennek első két tétele a PHQ-2 [17, 36]. Fontos, hogy a szűrésnek csak akkor van értelme, ha a kiszűrt pozitív esetek pszichiáterhez való eljutása (ahol megtörténhet a klinikai diagnózis felállítása és valamiféle antidepresszív kezelés elindítása) biztosított [17, 20]. Habár egyelőre nem áll rendelkezésre jó minőségű bizonyíték arról, hogy a depresszió szűrése kifejezetten ebben a populációban javítja a depresszió kimenetelét, más populációk adataiból következtethetünk erre [17]. Ahogy feljebb már jeleztük, javasolt feltenni a suicid szándékot monitorozó kérdéseket is, különösen a daganat diagnózisát követő néhány hónapban.

A depresszió eredményes kezelésének módszerei a daganatos betegekben sok szempontból nem tekinthetők jól kidolgozottaknak, illetve feltérképezettnek (ugyanakkor, természetesen, a depresszió kezelését meg kell kísérni). Így például ebben a populációban az antidepresszívumok hatékonyságára vonatkozó eredmények meglehetősen bizonytalanok, és nincs arra vonatkozó univerzális információ sem, hogy a különféle hatóanyagok közül melyiket érdemes választani [20, 27, 36, 63, 64]. A hatóanyag kiválasztásakor az adott szernek az általános populációban való hatékonyságát, de még inkább azt kell figyelembe venni, hogy a választott szer és a beteg többi gyógyszere (például kemoterápiás szer, opiát) között ne léphessen fel gyógyszer-interakció. Érdemes lehet az adott antidepresszívum kiválasztásakor annak speciális mellékhatásait *pro* (például egyes szerek szedálnak, vagy fájdalomcsökkentő potenciáljuk van, esetleg étvágyfokozó hatásúak) és *kontra* (például egyes szerek antikolinerg hatásuk miatt intestinalis és/vagy urinaris obstrukciót okozhatnak, mások fokozhatják a görcsro-

hamok kialakulásának rizikóját, egyesek pedig komprimálhatják a csontvelőműködést) módon is figyelembe venni (a részleteket lásd a szakirodalomban) [15, 36, 62, 63, 65]. A pszichoterápiás módszerek (például a 'mindfulness' [tudatos jelenlét] alapú terápia, kognitív magatartásterápiák stb.) hatékonysága több vizsgálatban is bizonyított a depresszió (vagy a depressziós tünetek) kezelésében ebben a betegpopulációban [15, 20, 36, 60, 65–67]. A daganatos betegek depressziójának kezelésében ígéretes módszernek tűnik az ún. kollaboratív ellátás, melyben az egészségügy oldaláról több szereplő (háziorvos, nővér, pszichiáter, onkológus) működik együtt a szűrés és a kombinált (gyógyszeres és pszichoterápiás) kezelés területén, miközben monitorozzák az utóbbi hatékonyságát. A kollaboratív módszer hatékonyságát RCT-kben igazolták [4, 15, 36, 60, 65, 68]. Jelenleg úgy tűnik, hogy a depresszió kezelése a daganatos betegek között suicid prevenció szempontból ineffektív, aminek egy lehetséges oka, hogy a malignus betegséggel élők közt az öngyilkosság etiológiai háttere összetettebb [69].

Tekintve a komorbid depresszió negatív hatását a daganatos betegek túlélésére (lásd feljebb), joggal merül fel a kérdés, hogy a depresszió (sikeres) kezelése képes-e javítani a daganatos betegek daganatspecifikus és/vagy összhalálozását, így a túlélését. Sajnos egyelőre nincs konzisztens bizonyíték arra, hogy a komorbid depresszió kezelése, illetve a depressziós tünetek javulása hosszabb túléléssel járna együtt ebben a betegpopulációban [27, 52, 53, 70–72].

Következtetés

A daganatos betegségek és a depresszió között fennálló kapcsolat sokrétűségére számos epidemiológiai vizsgálat hívta fel a figyelmet. Ezek eredményei szerint a depresszió előfordulási gyakorisága daganatos betegekben jóval meghaladja az átlagpopulációban mérhető értékeket (ugyanakkor nem igaz – és ezért nem szabad, hogy az a nézet terjedjen el az egészségügyi személyzetben –, hogy minden daganatos beteg depressziós volna, mivel ez a tévítélet könnyen aláássa a depresszió felismerése iránti motivációt, ami kedvez a depresszió aluldiagnosztizálásának, illetve annak, hogy a személyzet természetesnek vegye a valóban depressziós betegek szenvedését) [17]. Ezen túl arra vonatkozó adatok is vannak, hogy depressziós páciensekben gyakrabban alakul ki malignus megbetegedés, és hogy a depresszió növeli a daganatspecifikus mortalitást is. Mivel a depresszió a suicidium egyik legerősebb ismert rizikófaktora, nem meglepő, hogy a daganatos betegek között a suicid magatartás veszélye emelkedett.

A depresszió és a malignus kórképek gyakori együttállítását többféle mechanizmus magyarázhatja, melyeket leginkább ok-okozati szempontból érdemes kategorizálni. Így a depresszió jelenléte többféle módon növelheti a daganatok kialakulásának kockázatát (például depresszió-

ban csökken a DNS-repair mechanizmusainak aktivitása), míg a malignus megbetegedések ugyancsak változatos mechanizmusokkal (például ioneltérések kiváltása, proinflammatoricus citokinek termelése) direkt módon is képesek lehetnek a depresszió kiváltására, illetve vannak olyan elképzelések is, hogy a kétféle betegségecsoport háttérében valamilyen közös ok is állhat.

A tanulmányunkban közölt információknak klinikai vonatkozásai is vannak. Így például javasolt volna a daganatos betegek közt szisztematikusan szűrni a depressziót (különösen azok körében, akiknek a daganat felismerését megelőzően is volt[ak] már depressziós epizódja[ik]), egyben biztosítani a kiszűrt betegek hangulatzavarának adekvát ellátását. Jóllehet a depresszió kezelésének hatékonysága daganatos betegek közt – legalábbis egyes terápiás modalitások, például a farmakoterápia vonatkozásában – bizonytalan, más terápiás megközelítések (például egyes pszichoterápiás módszerek) és az ún. „kollaboratív ellátás hatékonysága bizonyított. A komorbid depresszió, de még az enyhe depressziós tünetek is nagymértékben ronthatják [17, 36, 52, 63], míg a depresszió kezelése javíthatja a daganatos betegek életminőségét [20, 39, 53, 60, 66–68, 70]. Fontos még, hogy a pszichiátriai betegek daganatos megbetegedése különböző okokból sokszor később kerül felismerésre, így ezen betegpopuláció daganatszűréseken való részvételét fokozott figyelem kellene, hogy kísérje.

Dolgozatunkban nem érintettük ugyan ezt a témát, de végezetül szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy a daganatos betegség nemcsak a beteg, de annak családtagjai számára is súlyos lelki megterhelést jelent, amit a körükben észlelhető magas depresszióprevalencia-értékek is visszajeleznek [36].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megírásához szükséges irodalomkutatásban, illetve a kézirat elkészítésében mindkét szerző részt vett. A kézirat végleges változatát mindketten elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek a jelen dolgozattal kapcsolatban nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392: 2299–2312.
- [2] Merikangas KR, Rihmer Z. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition). Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, 2017; pp. 1614–1619.
- [3] Liu Q, He H, Yang J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res.* 2019 Aug 10. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002. [Epub ahead of print]
- [4] Wang YH, Li JQ, Shi JF, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2019 Nov 19. [Epub ahead of print] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0595-x> [accessed: February 23, 2020].
- [5] Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, et al. Prevalence of mood and anxiety disorders in the Hungarian adult population. [A hangulat- és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében.] *Orv Hetil.* 2000; 141: 17–22. [Hungarian]
- [6] GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1603–1658. [Correction: *Lancet* 2017; 389(10064): e1.]
- [7] Moller HJ, Bitter I, Bobes J, et al. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 114–128.
- [8] Kovács K, Bálint L. Mortality. In: Monostori J, Óri P, Spéder Z. (eds.) *Demographic portrait 2018.* [Halandóság. In: Monostori J, Óri P, Spéder Zs. (szerk.) *Demográfiai portré 2018.*] KSH Népeségtudományi Kutatóintézet, Budapest, 2018; pp. 147–175. [Hungarian]
- [9] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424.
- [10] Gilman SE, Sucha E, Kingsbury M, et al. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952–2011. *CMAJ* 2017; 189: E1304–E1310.
- [11] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 334–341. [Error in figure caption: *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 736.] [Error in table footnote: *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 1259.]
- [12] Chang CK, Hayes RD, Perera G, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS ONE* 2011; 6: e19590.
- [13] Zivin K, Ilgen MA, Pfeiffer PN, et al. Early mortality and years of potential life lost among Veterans Affairs patients with depression. *Psychiatr Serv.* 2012; 63: 823–826.
- [14] Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord.* 2016; 193: 203–207.
- [15] Pitman A, Suleman S, Hyde N, et al. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ* 2018; 361: k1415.
- [16] Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 160–174.
- [17] Rivest J, Levenson J. Clinical features, assessment, and diagnosis of unipolar depressive disorders in patients with cancer. In: Silver JM, Block SD. (eds.) *UpToDate.* Waltham, MA, 2019.
- [18] Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* 2014; 23: 121–130.
- [19] Walker J, Hansen CH, Martin P, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 343–350.
- [20] Niedzwiedz CL, Knifton L, Robb KA, et al. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority. *BMC Cancer* 2019; 19: 943.
- [21] Caruso R, Nanni MG, Riba M, et al. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta Oncol.* 2017; 56: 146–155.

- [22] Mallet J, Huillard O, Goldwasser F, et al. Mental disorders associated with recent cancer diagnosis: results from a nationally representative survey. *Eur J Cancer* 2018; 105: 10–18.
- [23] Lu D, Andersson TM, Fall K, et al. Clinical diagnosis of mental disorders immediately before and after cancer diagnosis: a nationwide matched cohort study in Sweden. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1188–1196. [Correction: *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1244.]
- [24] Mallet J, Dubertret C, Huillard O. Clinical diagnosis of mental disorders before cancer diagnosis. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 565–566.
- [25] Scott KM, Lim C, Al-Hamzawi A, et al. Association of mental disorders with subsequent chronic physical conditions: world mental health surveys from 17 countries. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 150–158.
- [26] Jia Y, Li F, Liu YF, et al. Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2017; 149: 138–148.
- [27] Mitchell AJ. Why doesn't depression treatment improve cancer survival? *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 289–291.
- [28] Ahn HK, Bae JH, Ahn HY, et al. Risk of cancer among patients with depressive disorder: a meta-analysis and implications. *Psychooncology* 2016; 25: 1393–1399.
- [29] Davis LE, Bogner E, Coburn NG, et al. Stage at diagnosis and survival in patients with cancer and a pre-existing mental illness: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2020; 74: 84–94.
- [30] Piquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2010; 40: 1797–1810.
- [31] Yang L, Korhonen K, Moustgaard H, et al. Pre-existing depression predicts survival in cardiovascular disease and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 617–622.
- [32] Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009; 115: 5349–5361.
- [33] Zhu J, Fang F, Sjölander A, et al. First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality: a nationwide cohort study. *Ann Oncol.* 2017; 28: 1964–1969.
- [34] Ko A, Kim K, Sik Son J, et al. Association of pre-existing depression with all-cause, cancer-related, and noncancer-related mortality among 5-year cancer survivors: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2019; 9: 18334.
- [35] Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 17–22.
- [36] Fujisawa D. Depression in cancer care. *Keio J Med.* 2018; 67: 37–44.
- [37] Henson KE, Brock R, Charnock J, et al. Risk of suicide after cancer diagnosis in England. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 51–60.
- [38] Wang SM, Chang JC, Weng SC, et al. Risk of suicide within 1 year of cancer diagnosis. *Int J Cancer* 2018; 142: 1986–1993.
- [39] Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, et al. Suicidal death within a year of a cancer diagnosis: a population-based study. *Cancer* 2019; 125: 972–979.
- [40] Carota A, Bogousslavsky J. Catastrophe reaction and emotionalism. *Front Neurol Neurosci.* 2018; 41: 50–60.
- [41] Barnes AF, Yeo TP, Leiby B, et al. Pancreatic cancer-associated depression: a case report and review of the literature. *Pancreas* 2018; 47: 1065–1077.
- [42] Hartung TJ, Brähler E, Faller H, et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur J Cancer* 2017; 72: 46–53.
- [43] Gross AL, Gallo JJ, Eaton WW. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 191–199.
- [44] Smith HR. Depression in cancer patients: pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett.* 2015; 9: 1509–1514.
- [45] Peeters F, Nicolson NA, Berkhof J. Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Res.* 2004; 126: 1–13.
- [46] Tsai CJ, Chiu WC, Chen CJ, et al. Antidepressant prescription and risk of lung cancer: a nationwide case-control study. *Pharmacopsychiatry* 2019; 52: 134–141.
- [47] Huang J, Zhao D, Liu Z, et al. Repurposing psychiatric drugs as anti-cancer agents. *Cancer Lett.* 2018; 419: 257–265.
- [48] Lee HC, Chiu WC, Wang TN, et al. Antidepressants and colorectal cancer: a population-based nested case-control study. *J Affect Disord.* 2017; 207: 353–358.
- [49] Huo YL, Qiao JM, Gao S. Association between antidepressant medication use and epithelial ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 649–658.
- [50] Boursi B, Lurie I, Mamtani R, et al. Anti-depressant therapy and cancer risk: a nested case-control study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 1147–1157.
- [51] Reeves KW, Okereke OI, Qian J, et al. Depression, antidepressant use, and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27: 306–314.
- [52] Shoval G, Balicer RD, Feldman B, et al. Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with cancer: a nationwide cohort study. *Depress Anxiety* 2019; 36: 921–929.
- [53] Machado MO, Veronese N, Sanches M, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med.* 2018; 16: 112.
- [54] Kisely S, Crowe E, Lawrence D. Cancer-related mortality in people with mental illness. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 209–217.
- [55] Machado MO, Oriolo G, Bortolato B, et al. Biological mechanisms of depression following treatment with interferon for chronic hepatitis C: a critical systematic review. *J Affect Disord.* 2017; 209: 235–245.
- [56] Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1039–1050.
- [57] Rooney AG. The Neuropsychiatry of brain tumors. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, 2017; pp. 489–507.
- [58] Nickel A, Thomalla G. Post-stroke depression: impact of lesion location and methodological limitations – a topical review. *Front Neurol.* 2017; 8: 498.
- [59] Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961–1970.
- [60] Caruso R, GiuliaNanni M, Riba MB, et al. Depressive spectrum disorders in cancer: diagnostic issues and intervention. A critical review. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19: 33.
- [61] McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, et al. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 89–99.
- [62] Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd edn. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2010.
- [63] Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD011006.
- [64] Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 91–109.
- [65] Roy-Byrne PP. Management of psychiatric disorders in patients with cancer. In: Silver JM. (ed.) *UpToDate.* Waltham, MA, 2019.
- [66] Fulton JJ, Newins AR, Porter LS, et al. Psychotherapy targeting depression and anxiety for use in palliative care: a meta-analysis. *J Palliat Med.* 2018; 21: 1024–1037.

- [67] Haller H, Winkler MM, Klose P, et al. Mindfulness-based interventions for women with breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2017; 56: 1665–1676.
- [68] Sharpe M, Walker J, Holm Hansen C, et al. Integrated collaborative care for comorbid major depression in patients with cancer (SMaRT Oncology-2): a multicentre randomised controlled effectiveness trial. *Lancet* 2014; 384: 1099–1108.
- [69] Kawashima Y, Yonemoto N, Inagaki M, et al. Interventions to prevent suicidal behavior and ideation for patients with cancer: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2019; 60: 98–110.
- [70] Mulick A, Walker J, Puntis S, et al. Is improvement in comorbid major depression associated with longer survival in people with cancer? A long-term follow-up of participants in the SMaRT Oncology-2 and 3 trials. *J Psychosom Res.* 2019; 116: 106–112.
- [71] Shim EJ, Lee JW, Cho J, et al. Association of depression and anxiety disorder with the risk of mortality in breast cancer: a National Health Insurance Service study in Korea. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 179: 491–498.
- [72] Zingone A, Brown D, Bowman ED, et al. Relationship between anti-depressant use and lung cancer survival. *Cancer Treat Res Commun.* 2017; 10: 33–39.

(Döme Péter dr.,
e-mail: dome_peter@yahoo.co.uk;
Szelei Antónia,
e-mail: szeleiantonia@gmail.com)

„Nulla tam bona est fortuna de qua nihil possis queri.”
(Sosem oly jó sorsod, hogy ne lelless benne panaszra okot.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)