

Immunterápiák pszichológiai vonatkozásai a melanoma komplex és multidiszciplináris kezelésében

KOVÁCS PÉTER^{1,2}, PÁNCZÉL GITTA¹, MELEGH KRISZTINA¹, BALATONI TÍMEA¹, PÖRNECZY EDIT¹, LŐRINCZ LENKE¹, CZIRBESZ KATA¹, GORKA ESZTER¹, LISZKAY GABRIELLA¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, ²Semmelweis Egyetem, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kovács Péter,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u.
7-9., e-mail: kovacs.peter@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2015. december 4.

Elfogadva:

2015. december 12.

A melanoma malignum korszerű kezelésében az immunterápiás modalitások a betegség különböző stádiumaiban egyre jelentősebb szerepet kapnak. Mind a betegség okozta környezeti tényezők okán többnyire akutan megjelenő szorongás, mind a biológiai háttérű pszichoneuroimmunológiai hatásmechanizmusokon keresztül eszkalálódó depresszió az elhúzódó orvosi kezelések során az életminőség jelentős romlását és emiatt sokszor a terápiahűség elvesztését eredményezik. A kezelések pszichológiai mellékhatásai megfelelő körültekintéssel történő pszichoszociális szűréssel, team-munkában végzett együttműködés által időben és adekvát módon megelőzhetők, a medikális kezelések során pedig jól kézben tarthatók és kezelhetők. Magyar Onkológia 60:22-27, 2016

Kulcsszavak: melanoma, immunterápia, depresszió, szorongás, pszichoneuroimmunológia

Psychological problems may arise in connection with onco-medical treatments in three ways: 1. acute and/or 2. chronic ways, as well as 3. co-morbid psychiatric diseases that already exist must also be taken into account. Immunotherapies have the most common and also clinically relevant psychological side effects. Fatigue, anhedonia, social isolation, psychomotor slowness is reported during treatment. Anti-CTLA-4 antibody (ipilimumab) immunotherapy can present one of the most modern opportunities for adequate treatment for patients having distant metastasis or unresectable tumour. In relation to immunotherapies, acute psychological side effects (acute stress) emerging during treatments develop in a way that can mostly be linked to environmental factors, e.g. notification of diagnosis, hospitalisation, progression, deterioration in quality of life, imminent dates of control. Crisis is a temporary and

threatening condition that endangers psychological balance. In such conditions, enhanced psychological vulnerability must be taken into account and doctors play a key role in the rapid recognition of the condition. Chronic psychological problems, which may arise from the depressogenic effect of the applied treatment or originated from a pre-melanoma psychiatric condition, may exceed the diagnostic and psychotherapeutic competences of a clinical psychologist. Even in case of a well-defined depressogenic biological mechanism such as the activation of the pro-inflammatory cytokine pathway, positive environmental effects can reduce symptoms and thus increase compliance. Side effects can be treated successfully using psychotherapeutic methods and/or psychiatric medicines. The application of routinely used complex psychosocial screening packages can provide the easiest method to identify worsening psychological condition during immunotherapy and give rapid feedback to the oncologist and the patient. Team work is of particular importance in a situation like this as it requires complex, interdisciplinary and high-level professional collaboration. Multidisciplinarity is the basic framework for modern tumour therapy where, under the guidance of oncologists, the work of specialist nurses, social workers, physiotherapists, dieticians and last but not least psychiatrists/psychologists are indispensable and play a significant role.

Kovács P, Pánczél G, Meleg K, Balatoni T, Pörnczy E, Lőrincz L, Czirbesz K, Gorka E, Liszkay G. Psychological aspects of immunotherapies in the treatment of malignant melanoma. Hungarian Oncology 60:22-27, 2016

Keywords: malignant melanoma, immunotherapy, depression, anxiety, psychoneuroimmunology

BEVEZETÉS

Az onkomedikális kezelések és általában a szomatikus orvoslás, valamint a gondozás során is több pszichoszociális problémakörrel, illetőleg ezek esetleges kombinációival kell számolnunk. Az alkalmazott gyógyszerekhez, kezelésekhöz kapcsolódóan mind akut, mind pedig krónikussá váló formában jelen vannak, vagy megjelenhetnek pszichológiai eredetű tényezők/mellékhatások. Továbbá az alapos és komplex ellátás során fel kell mérni a már meglévő, komorbid pszichiátriai betegségeket is. A pszichiátriai betegségek, lelki problémák pontos diagnózisa és kezelése külön pszichológiai/pszichiátriai szakellátást igényelnek. A pszichopatológiai kórképek mielőbbi felismerése azonban a beteggel találkozó kezelőszemélyzet, elsősorban a kezelőorvos feladata.

A holisztikus szemlélet integratív, biopszichoszociális kerete szerint a szomatikus betegségek és a pszichopatológiai kórképek kialakulásának hátterében nem csupán biológiai (pl. genetikai, immunológiai, neurológiai vonatkozások), hanem pszichológiai és szociális aspektusok egyaránt szerepet játszanak. A sokrétű összefüggéseket, a nevezett aspektusok egymásra hatását és a bonyolult hatásmechanizmusokat a pszichoneuroimmunológia diszciplínája szervezi egységes szemléleti keretbe.

A MELANOMA MALIGNUM IMMUNTERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

A hagyományosan immunogén daganatnak tartott melanoma (tumort infiltráló limfociták, metasztatizáló spontán regressziója) terápiájában a különböző támadáspontokon alkalmazott immunterápiás beavatkozások a betegség effektív kezelésének reményét nyújtják (1). Az utóbbi évek új terápiái (célzott terápiák, immunterápiák) hatására a túlélés meghosszabbodott, de még így is jelentős a betegség mortalitása (2, 3). Távoli áttétek felléptekor az utóbbi időben a molekuláris patológia és az immunológia fejlődésével ígéretes lehetőségek nyíltak a betegség kezelésében. Az új, immunellenőrzési pontokon ható gyógyszerek a saját immunválasz felerősítésével a szervezet védekezésének megindítását, erősítését célozzák.

Jelenleg a betegség korai fázisában, a primer tumor eltávolítását követően a különböző dózisokban immáron mintegy 20 éve alkalmazott interferon a legszélesebb körben használt, a tünetmentes túlélést klinikai evidenciákkal alátámasztott módon meghosszabbító adjuváns terápiája a betegségnek (4, 5).

Előrehaladott melanomában az anti-CTLA-4 antitest (anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; ipilimumab – YERVOY®) immunterápia jelentheti az adekvát kezelés egyik legkorszerűbb lehetőségét. Az ipilimumab az első olyan gyógyszer, amely statisztikailag igazolhatóan meghosszabbította a túlélést metasztatikus melanomában (6). Az immunrendszerre „természetes fékként” ható CTLA-4 molekula gátló jelzését blokkolja, ezzel serkentve a T-sejtek

aktivációját és proliferációját, amely a daganatsejtek pusztulásához vezet (7). Az ipilimumabot 2011-ben törzskönyvezte az FDA (U.S. Food and Drug Administration). Az ipilimumab-terápia során leggyakrabban autoimmun mellékhatásokról számoltak be (colitis, thyreoiditis, hepatitis), ugyanakkor depressziót, zavartságot, inszomniát, a mentális állapot változását, fáradékonytágot is említ az irodalom (8). Fontos figyelembe venni, hogy bár a terápia viszonylag rövid időtartamú (4 infúzió, 9 hét), a mellékhatások a terápiát követően is kialakulhatnak (9).

A CTLA-4 elleni antitestek mellett a PD-1- (programmed death-1) útvonal gátlásával kapcsolatosan gyűlt össze a legtöbb kísérletes és klinikai információ az előrehaladott betegség kezelésével kapcsolatban. A kezelés mellett a progressziómentes túlélés átlagosan 6 hónap. A hosszabb terápia mellett az időtartam miatt is nagyobb valószínűséggel kell számolnunk pszichés panaszokkal, de pillanatnyilag még nem rendelkezünk kellő utánkövetési tapasztalattal ezek pontos megjelenését és súlyosságukat tekintve. A PD-1-nek főként a T-sejt-aktiváció későbbi, végrehajtási fázisában van jelentősége, a perifériás szövetekben a gyulladásos reakciók és az autoimmunitás gátlásában. Az anti-PD-1 terápia autoimmun mellékhatásai jóval enyhébbek és később alakulnak ki az anti-CTLA-4-hez képest (10). A PD-1 receptor ligandumaival való kölcsönhatása ugyanakkor a daganatok fontos immunrezisztencia-mechanizmusának bizonyult (11), ígéretes célpontja ezért az antitumorális immunválasz „akadálymentesítésére” irányuló terápiának. Jelenleg klinikai alkalmazásban levő anti-PD-1 ellenanyag két készítménye törzskönyvezett: a pembrolizumab és a nivolumab. Egy nagyobb esetszámmal végzett vizsgálat megerősítette, hogy a kezelésre adott objektív válasz aránya melanoma esetében 28% volt, és a hatás tartósnak bizonyult (12, 13). A súlyos mellékhatások 6%-a volt potenciálisan immunasszociált. A kezeléshez kapcsolódóan leírt leggyakoribb mellékhatások a fáradtság, apátia, étvágytalanság, hasmenés, hányinger, köhögés, székrekedés, bőrkütiés, láz és fejfájás voltak (11). A fáradtság és gyengeség voltak azok, amik a 3-4-es fokozatú mellékhatások között is a leggyakrabban előfordultak (12).

Számos, a PD-1-útvonal blokkolására irányuló klinikai vizsgálat van folyamatban melanomában és egyéb daganatokban, főként a PD-1-antagonista ellenanyagokkal monoterápiaként, illetve különböző kombinációkban is (14). Az anti-CTLA-4 és az anti-PD-1 kombinált terápiája tovább növelheti a kezelések hatékonyságát, de a potenciális mellékhatásokat is (a grade 3-4 mellékhatások előfordulása kb. 55%).

PSZICHONEUROIMMUNOLÓGIAI HATÁSMECHANIZMUSOK MOLEKULÁRIS HÁTTERE

Nem csupán az esetlegesen súlyosabb fizikai mellékhatások jelenthetnek distresszt, hanem az immunterápia központi idegrendszeri hatásai is klinikailag jelentős szorongásos

és depresszív tüneteket okozhatnak [15]. A betegek fáradékonyságról, anhedóniáról, szociális izolációról, pszichomotoros meglassultságról számolnak be a kezelés során. Ezek a pszichológiai problémák az életminőség jelentős romlását okozhatják, és gyakran a kezelések idő előtti felfüggesztését, abbahagyását eredményezik. Jelentős rizikótényezőt jelentenek a distressztünetek megjelenésében a komorbid pszichiátriai betegségek, a női nem, a fiatalabb életkor, az alacsonyabb iskolázottság és a társas támogatottság hiánya is [9, 16, 17].

Az immunterápia által indukált depresszió hátterét legnagyobb részletességgel az interferon esetén vizsgálták. Többféle hatásmechanizmust azonosítottak. A szerotonin-neurotranszmisszió változásai egyértelműen kapcsolatban állnak különböző neuropszichiátriai tünetek kialakulásával [18]. A szelektív szerotonin visszavétel-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) a depresszív tünetek csökkentésében jelentős effektivitást mutatnak. Ebből is következtethetünk arra, hogy a szerotoninrendszer szerepet játszik az interferon indukálta depresszió kialakulásában. E mellett az interferon-alfa megnöveli a proinflammatorikus citokinek termelődését, melyek központi idegrendszeri, pszichoneuroimmunológiai hatásmechanizmusok által pszichiátriai betegségek tüneteit idézhetik elő. További lehetséges háttérmechanizmusként a prolongált pszichológiai stressz és ezzel összefüggésben a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) tengely hiperaktivitása a hangulatzavarok kialakulásában jelentős szerepet játszhat. A szerotoninrendszer az indukált depresszió és a társas támogatottság lehetséges kapcsolatában is fontos szerepet játszik [19], a társas élmények egyéni érzékenységét moderálja. Azok a személyek, akik pozitív társas környezetben élnek, valamint a szerotonintranszporter gén rövidebb allélú polimorfizmusával rendelkeznek (serotonin-transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR), jobb pszichés működést mutatnak, mint a hosszú alléllal rendelkező genotípusú személyek. A társas támogatottság továbbá képes szabályozni a HPA-rendszer stresszválaszát is. Itt is jelentős szerepe van tehát a HPA-tengely működésének. A társas támogatottság egyértelműen olyan környezeti tényezőnek bizonyult, amely képes kivédeni, moderálni a terápia által indukált biológiai hátterű depressziót hosszú távon [20].

Az inflammatorikus citokinek a HPA-tengely aktivitását növelve betegségviselkedést (sickness-behavior) váltanak ki állatokban és depressziót az emberekben. A monoamin-aktiváció csökkentése által pedig szintén hasonló hatásokat vált ki az interferon [18, 19]. Capuron és munkatársai a triptofánkoncentráció csökkenésével párhuzamosan tapasztalták a depresszív tünetek (negatív és/vagy öngyilkossági gondolatok, koncentráció romlása stb.) fokozott kialakulását [21]. A kortikotropinfel szabadító hormon (corticotrop releasing hormone, CRH) hiperaktivitása előirányozza a hangulatzavarok kialakulását szoma-

tikus betegségek esetében [22]. Az ilyen jellegű központi idegrendszeri változások a terápia felfüggesztésével rapid módon csökkennek.

LEGJELLEMZŐBB PSZICHOLÓGIAI ÁLLAPOTOK ÉS TÜNETEK

A depresszió tünetlistája széles spektrumú. A fizikai problémák (testsúlyváltozás, alvási nehézségek, fáradtság, motoros agitáltság vagy éppen gátoltság stb.) jellemzően a kórházi kezelést igénylő szomatikus állapotok mellett is gyakran kialakulnak, így azok kevésbé nyújtanak biztos támpontot a depresszió differenciáldiagnózisában. Emiatt különösen fontos a lelki eredetű tünetek felismerése és a helyzetnek megfelelő mérlegelése is a beteg gondozása során. A deprimált hangulat, az örömtelenség, az érdeklődés elvesztése, bűntudat, önvádolás, halál gondolatával való gyakori foglalkozás, öngyilkossági gondolatok említése éppen úgy tünetei lehetnek a depresszióknak, mint ahogy a kórházi éjjeliszékenyen hagyott összegyűrt, könnyes zsebkendő, begubózott, görnyedt, fal felé forduló testtartás, mimikátlanság, a szemkontaktus kerülése vagy éppen a halk vagy monoton beszéd.

A szorongás gyakran a tehetetlenségérzés kifejeződése, ami generalizálódhat az élet minden területére. Szintén számolni kell testi és érzelmi komponensekkel a diagnózis felállításakor. Szomatikus tünetként heves szívdobogás, verejtékezés, izomfeszülés, szédülés, gyomorfájdalom, szájszárazság figyelhető meg, nyugtalanság, álmatlanság, rémálmok, ingerlékenység, érzékenység jellemezhetik a beteget. Szintén fontos üzeneteket hordozhatnak a beteg nonverbális jelzései is (tekintet, testtartás, hangerő, hangszín stb.). Ezek észrevétele különösen jelentős a pontos helyzetfelismerés érdekében.

Az intenzív szorongást okozó, felelős döntést és érzelmi megküzdést igénylő helyzetet, amikor a korábbiakban jól alkalmazott lelki megküzdési stratégiák használhatatlannak bizonyulnak, krízisállapotnak nevezzük. A krízisállapot egy akut beavatkozást igénylő, különösen veszélyes állapot, amely szakember intervencióját teszi szükségessé. Krízishelyzetben a beteg gondolatköre és intellektuális működése beszűkült, döntései (például kezelésekre való beleegyezését illetően) könnyen inadekvátak lehetnek. Ahogy a súlyos depressziónál, úgy a krízishelyzetben is fennáll az öngyilkosság veszélye.

Az akut stresszállapot vagy krízis lelki traumát jelentő eseményekhez (pl. diagnózisközlés, hospitalizáció, progresszió, műtét, kontrollidőpontok közelgő alkalmai) köthető módon alakulnak ki. A krízis a lélektani egyensúlyt, sokszor az életet is veszélyeztető, átmeneti, fenyegető állapot, mellyel a személy kénytelen szembenézni. Olyan helyzet, melyet a megszokott lelki elhárítási módokon nem tud megoldani, így azt képtelen kontrollja alatt tartani.

A krízis egy kontrollvesztettség élményével jár, emiatt kiszolgáltatottságot jelentő testi és lelki állapot. Ezekben a helyzetekben megnövekedett pszichológiai sérülékeny-

1. TÁBLÁZAT. A krízisben lévő személy leggyakoribb kognitív, érzelmi, indulati és kapcsolati jellemzői

Figyelme beszűkült, problémacentrikus.
Szorongó, töprengő, elgyötört közérzet jellemzi.
A helyzettel kapcsolatos információkat nem tudja koherens rendszerbe szervezni.
Impulzív, ingadozó hangulatú, érzelmeit nehezen tartja kordában.
Tevékenységeiben alacsony hatásfokkal vesz részt.
Másokat a várható segítség függvényében ítél meg.
Nincs önmagára vonatkoztatott jövőképe.

séggel kell számolnunk [1. táblázat]. A gyakran önveszélyes állapot gyors felismerésében a kezelőorvos szerepe kulcsfontosságú. A krízist okozó helyzet biztonságos átvészelésében a beteghez empatikusan forduló, őt meghallgató bármely szakember (orvos, nővér, gyógytornász, dietetikus, szociális munkás, pszichológus), de alapvetően bárki (hozzátartozó, beteglátogató) jelentős segítséget nyújthat.

Krónikus pszichológiai problémák a generalizálódó akut pszichés nehézségekből adódhatnak, ugyanakkor, az akut krízishelyzeten túl, a medikális kezelések (pl. sugárkezelés, immunterápiák) következtében hosszú távon megjelenő mellékhatások manifesztációi is lehetnek.

PSZICHOLÓGIAI DIAGNÓZIS

A pszichológiai mellékhatások kialakulása a terápiák mellett viszonylag lassú folyamat. A megelőzés ilyen szempontból pszichoszociális szűrővizsgálatok segítségével időben megkezdhető. Az orvosi beavatkozásokhoz kapcsolódó, azokat támogató, egyénre szabott pszichológiai ellátás megalapozásához a beteg lelkiállapotának multidimenzionális felmérésére van szükség. A személyes találkozás benyomásain és a mindennapi gyakorlati tapasztalatokon alapuló ismereteken kívül a kialakult pszichés tünetek nemzetközileg kifejlesztett és hazai mintán is validált kérdőívekkel jól mérhetők (pl. Beck Depresszió Kérdőív – BDI; Zung-féle Önértékelő Depresszió Skála; Spielberger-féle Állapot-Vonás Szorongás Kérdőív) [23]. A gyors és objektív felmérést a rutinszerűen alkalmazott komplex pszichoszociális szűrővizsgálatok tehetik legkönnyebben lehetővé.

Ezek az adatok a pszichológus közreműködésével gyors visszajelzést adhatnak, nem csupán a pszichoszociális ellátást/gondozást végző szakember számára, hanem a kezelőorvosnak is, sőt saját állapotát illetően egyaránt informatív és lényeges lehet a beteg számára is. Az ilyen, javasoltan önkitöltős kérdőíveket alkalmazó vizsgálati módszerek összeállításakor egyaránt figyelembe kell venni a külföldi irányelveket és a szocio- és/vagy pszichoterápiás és rehabilitációs szempontokat is. A széles látókört érvényre juttató, komplex kialakítás és a gyors kiértékelhetőség a hatékony szűrővizsgálati eszköz ismérvei. Általuk egyrészt

lényeges pszichoszociális jellegű, anamnesztikus és szocioökonómiai státuszra vonatkozó információk nyerhetők, másrészt könnyebben megjósolhatóvá válik a kezelendő pszichológiai problémák megjelenésének valószínűsége is. Ezek az információk jelentős prevenciós támpontokat adhatnak az elhúzódó orvosi kezelések mentén kialakuló pszichológiai mellékhatások megelőzését, obszervációját és kezelését (pl. pszichoterápiás vagy gyógyszeres) illetően. Az ilyen jellegű felmérés biztosítéka lehet annak, hogy a betegek jó pszichoszociális életminőség mellett, megtartott adherenciával tudnak együttműködni onkomedikális terápiájukban, a legnagyobb mértékben hozzájárulva így saját gyógyulásukhoz.

A kérdőíves felmérésen túl, javasolt és lehetőség szerint szükséges az alapos és részletes anamnézis felvétele is. Az ún. pszichológiai interjú nem csupán az alapvető, orvosi szempontból fontos információkra (gyógyszerszedés, pre-morbid pszichopatológia, aktuális együttműködés ismérvei stb.) kell, hogy kiterjedjen, hanem alaposan fel kell mérni a beteg élethelyzetét, szocioökonómiai státuszát, családi állapotát, egzisztenciális körülményeit is. Felmérésre kerülnek a páciens érzelmi erőforrásai, melyeket mozgósítani tud a betegséggel való lelki megküzdés során, de hasonlóképpen elengedhetetlen az egyén aktuális körülményeit megnehezítő tényezők pontos ismerete is. Az interjú során a szakember széleskörű benyomást szerez a betegről, mely kiindulási alapja lehet hosszú távon egy szakember-beteg kapcsolaton alapuló (pszicho)terápiás együttműködésnek.

A pszichiátriai anamnesztikus adatok alapos megismerése a komplex ellátás részét képezi, hiszen mind a terápiahűség, mind az életminőség tekintetében fontos szempontot jelent. A pszichiátriai betegségek változó tünettana legtöbbször az onkológiai betegséghez és kezeléséhez kapcsolódó attitűdben, illetőleg a kezelőorvossal, más kezelőkkel való kommunikációban, kapcsolattartásban manifesztálódik és válik felismerhetővé az osztályos vagy az ambuláns ellátás során (pl. agresszivitás, türelmetlenség, deprimáltság, fokozott mértékű szorongás). Fontos, hogy mind az orvos, mind a nővér tájékozott legyen a lehetséges pszichés helyzeteket illetően, és tudjon figyelni a várható pszichés reakciókra is. A kérdőívekre adott válaszok és a kiszámítható pontszámok a hozzáértő szakemberek számára lényeges információt jelenthetnek. Anamnesztikusan ismert komorbid pszichopatológiák esetében pszichiáter és/vagy klinikai pszichológus bevonása feltétlenül szükséges.

Külön nehézséget jelenthet a kezelőorvos számára a demens betegek vagy a karakterpatológiával is jellemezhető páciensek irányítása, gyógyítása. A súlyos pszichiátriai kórképet mutató betegek onkológiai kezelése megfelelően beállított és rendszeresen ellenőrzött pszichofarmakon-terápia talaján kezdhető meg. Külön figyelmet igényelnek az ön- és/vagy közveszélyes betegek – ezek az állapotok első-sorban akut pszichiátriai beavatkozást igényelnek, hiszen az

együtműködés hiánya az onkomedikális kezelés egyértelmű kontraindikációja.

A pszichológiai problémák vázolt típusai legtöbbször egymással összefüggésben, egymást provokálva, a pszichés nehézségeket ezáltal mélyítve, jelentősen súlyosbítva jelentkeznek. Felismerésük, ellátásuk, gondozásuk és terápiájuk körütekintő gondosságot, valamint elmélyült szakmai felkészültséget és tudást kíván meg.

PROTEKTÍV TÉNYEZŐK JELENTŐSÉGE ÉS HATÁSA A TERÁPIÁRA

A pszichoszociális jellegű protektív tényezők megléte, illetve beiktatása a lelki problémák kialakulása szempontjából preventív jelentőségű. Egyaránt fakadhatnak a személy pszichés érettségének magasabb színvonalából (endogén tényezők, pl. korábbi élettapasztalatok szerepe, érett önismeret), illetve környezeti tényezőkből (exogén tényezők, pl. kedvező szocioökonómiai státusz).

A beteg körül lévő megbízható és megtartó erejű szociális háló, a szubjektíven jónak érzékelt, tehát alapvetően nem csupán mennyiségi paraméterekkel kifejezhető társas támogatottság az, ami alapvető érzelmi biztonságot nyújthat a beteg számára. Az észlelt társas támogatottság moderáló tényezőnek bizonyult a melanoma immunterápiájának mellékhatásaként kialakuló depresszió tekintetében [20]. Nagyon fontos, hogy ennek a (támogató) szociális hálónak a kezelők különösen lényeges részét képezhetik – a betegek érzelmileg is kötődni kezdenek kezelőjükhöz. Gyakran jelölik meg orvosukat, pszichológusukat, de alapvetően a kezelőszemélyzetet is, mint számukra fontos, támogató személyeket. Emiatt az onkológusok, pszichológusok, ápolók empátikus jelenléte a betegek mellett a diagnózisközléstől kezdve, az elhúzódó (onko)medikális terápiák során különös fontosságot nyer. A beteg számára lelki biztonságot jelent, ha az őt kezelő szakemberek jelenlétükkel egy sajátos állandóságot képviselnek a sokféle kezelésből, konzultációból, vizsgálatokból álló ellátásban. Az ilyen jellegű kapcsolat, különösen nehéz időszakokban, az orvos, de a kezelők számára is lelkieg igénybevevő lehet. Emiatt különösen fontos a burn-out prevenciója, azaz a kezelők mentális egészségének megőrzésére tett időbeni lépések biztosítása.

A preventív célzatú onkopszichológiai edukáció szintén növeli az orvosi kezelésekkal való együtműködés valószínűségét (pl. betegoktatási programok, pszichoedukációs konzultáció). Az adekvát tájékoztatás alapján történő informált beleegyezés és a helyzet fölött ilyen módon érzett és némileg visszaszerzett kontroll hozzájárul a beteg énthatékony-ság-érzéséhez és önbizalmának erősödéséhez. Legtöbbször személyre szabott tájékoztatásra van szükség ahhoz, hogy a beteg döntésképes-ségének birtokában informált beleegyezését tudja adni a kezelése-khez. Előfordul, hogy a személy kétségbe vonható hitelességű forrásokból szerez (téves) információt (ld. alternatív gyógyászat, bizonyos internetes felületek): ezek alkalmazása egyrészt általános

egészségét tekintve is kockázatokkal járhat, másrészt a medikális kezelés sikerességét is akadályozhatja, hatéktívitasát csökkentheti. Mindig szükséges, hogy az ilyen kiegészítő vagy alternatív kezeléseket igénybe vevő személyek erről tájékoztassák kezelőorvosukat.

A KEZELŐK EGÉSZSÉGE

Az előbbiekben említett biztonságos pszichoszociális környezet könnyen lelki kötődéssé is alakuló kapcsolatokat hozhat létre orvos és betegek között. Az orvos és a beteg ellátásában, kezelésében részt vevők számára is nagyon igénybe vevő, lelkieg megterhelő lehet az ilyen jellegű „munkavégzés”. Az érzelmi elköteleződéssel, alapos odafigyeléssel, magas színvonalon hivatásként végzett klinikai munka gyakran szinte emberfeletti teljesítményt, állandó és komplex túlterheltséget jelent. Nagyon fontos a burn-out prevenciója, a kezelők mentális egészségének megőrzését célzó (időbeli) lépések megtétele, munkájuk méltó megbecsülése. Ebben mind az egészségügyi politika döntéshozói, mind a foglalkoztató intézmények, mind az egyén saját magával kapcsolatos, de az együtt dolgozó emberek egymás iránti kölcsönös felelőssége is kiemelendő szerepet kap. Különösen fontos tehát az onkológusok, pszichológusok, ápolók empátikus jelenléte a betegek mellett egészen a diagnózisközléstől kezdve, de az esetlegesen elhúzódó (onko)medikális terápiák során is.

KONKLÚZIÓ

A daganatos betegségekkel járó pszichológiai szövőd-mények és pszichoszociális nehézségek ismerete eddig is fontos volt a melanoma komplex egészségügyi ellátása során. Jelenleg örömdetes módon jelentősen megnövekedett a melanomában alkalmazható terápiás lehetőségek, ezen belül az immunterápiás modalitások száma, ezek azonban, figyelembe véve az új mellékhatásprofilokat és a hosszan elnyúló terápiás időt, újabb nehézségeket okoznak, és jelentős kihívásokat jelentenek a pszichológiai kórkepek prevenciójában, felismerésében, kezelésében és rehabilitációjában. Ezért, saját osztályunk betegeinél, hangsúlyt fektetünk a pszichológiai mellékhatások korai diagnóziséra és korrekt pszichoterápiájára, szükség esetén a pszichiátriai ellátásra.

Saját kutatási eredményeink szerint az interferon-terápia mellett kialakuló depresszió és a szorongásérték mellékhatásprofilja a különböző háttér miatt jelentősen eltérnek egymástól [20]. Míg a depresszió kialakulása hosszú távon eszkalálódó, egyértelműen biológiai hatásmechanizmusok hátterén kialakuló, addig a szorongás megjelenése inkább környezeti tényezők által meghatározott és általában akut megjelenésű [20]. Ez az eltérés a terápiás vonatkozások tekintetében is más szemléletmódot kíván meg a szakemberektől.

A rövidebb ideig, ám előrehaladott melanomában alkalmazott ipilimumab-terápia esetén az eleve magasabb depresszió és szorongásszint megnehezíti a terápiát követő

esetlegesen növekvő distressz hátterének és okának pontos azonosítását. A szorongásértékek tekintetében hasonló lefutás azonosítható, mint az interferonterápiánál, de a depresszió esetében nem volt kimutatható változás [9].

Az együttműködés, a teammunka, ahol a pszichológusnak is fontos szerepe van, az összetett és magas színvonalú szakmai felkészültséget igénylő, lelki megterhelést jelentő

onkológiai kezelés során rendkívül fontos. A multidiszciplinaritás a modern onkoterápia alapvető kerete és tartalma, ahol a kezelőorvos irányítása mellett nélkülözhetetlenek és jelentős szerepet kapnak az együttműködésre törekvő szakápolók, nővérek, szociális munkások, gyógytornászok, dietetikusok, és nem utolsósorban a pszichiáterek/pszichológusok is.

IRODALOM

1. Ladányi A. A malignus melanoma immunterápiájának lehetőségei. *Magyar Onkológia* 47:113–117, 2003
2. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 9:587–595, 2009
3. Liszkay G, Ladányi A, Kotlán B, et al. A melanoma malignum diagnosztikája és terápiája napjainkban. *Onkológia* 2:230–233, 2012
4. Friebe A, Horn M, Schmidt F, et al. Dose-dependent development of depressive symptoms during adjuvant interferon treatment of patients with malignant melanoma. *Psychosomatics* 51:466–473, 2010
5. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon alpha 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 19:1195–1201, 2008
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 363:711–723, 2010
7. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update. *Eur J Cancer* 48:2375–2390, 2012
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252–264, 2012
9. Kovács P, Pánczél G, Borbola K, et al. Psychological changes in melanoma patients during ipilimumab treatment compared to low-dose interferon alpha therapy — a follow-up study of first experiences. *Pathol Oncol Res* 20:939–944, 2014
10. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 8:793–800, 2002
11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443–2454, 2012
12. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 384:1109–1117, 2014
13. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res* 19:1021–1034, 2013
14. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther* 37:764–782, 2015
15. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma. *Arch Dermatol* 145:1415–1427, 2009
16. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 27:3–9, 2009
17. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 351:998–1012, 2004
18. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 12:988–1000, 2007
19. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system and cancer. *Lancet* 5:617–625, 2004
20. Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, et al. Social support decreases depressive effect of low-dose interferon alpha treatment in melanoma patients. *J Psychosom Res* 78:579–584, 2015
21. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7:468–473, 2002
22. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller A. Neuropsychiatric adverse effects of interferon alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 19:105–123, 2015
23. Perczel FD, Ajtay Gy, Kiss Zs. Kérdőívek, becslőskálák a klinikai pszichológiában. Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Medicina Kiadó, Budapest, 2012