

Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 2(86), p. 101–109.

Paliatyvių vėžiu sergančių pacientų distresas

Augustė Lazickaitė¹
Giedrė Bulotienė^{1,2}

Santrauka

Daugelis paliatyvių vėžiu sergančių pacientų jaučia emocinį distresą. Nepaisant būklės dažnumo, klinikinėje praktikoje distresas vėžio pacientams nėra įprastai matuojamas, tad ne visi pacientai, jaučiantys aukšto lygio distresą, gali gauti tinkamą pagalbą. Šio darbo tikslas – apžvelgti paliatyvių vėžio pacientų patiriamą distresą ir jo gydymo būdus, palyginti jų veiksmingumą. Literatūros apžvalga buvo parengta remiantis straipsniais, rasta PubMed sistemoje, pirmenybę teikiant sisteminėms apžvalgoms ir metaanalizėms, publikuotoms per paskutinius 5 metus. Vėžio diagnozė ir akistata su mirtimi turi didžiulį poveikį pacientams ir sukelia daug streso, kuris jiems gali išprovokuoti psichikos sveikatos sutrikimus arba pasunkinti esamus. Pacientai jaučia visa apimantį, su egzistencine krize susijusį kentėjimą, apibūdinamą kaip holistinę kančią. Neskiriant tinkamo dėmesio ir netaikant tinkamų intervencijų šiai būklei pagerinti, ūminis stresas gali tapti lėtiniu. Savo ruožtu, lėtinis stresas skatina vėžio vystymąsi, o paciento kančia vis gilėja. Dėl nepakankamo dėmesio problemai ir tiriamos grupės ypatybių, paliatyvių vėžiu sergančių pacientų psichologinės būklės ir intervencijų šiai būklei pagerinti efektyvumo tyrimų nepakanka. Iki šiol daugiausia veiksmingumo šiai populiacijai įrodymų turi į prasmę orientuota ir orumo terapijos. Šios terapinės intervencijos padeda įveikti stresą, adaptuotis prie ligos, stiprinti įveikos strategijas. Pasaulyje atliktų tyrimų duomenų pakanka, kad šios intervencijos būtų įtrauktos į paliatyvių vėžio pacientų gydymo planus, numatant gydytojo psichiatro vaidmenį parenkant tinkamą psichoterapinę ir medikamentinę gydymą, siekiant įgyvendinti paliatyvaus gydymo tikslą – palengvinti priešmirtinę kančią.

Reikšminiai žodžiai: depresija, demoralizacija, holistinė kančia, į prasmę orientuota terapija, kognityvinė elgesio terapija, orumo terapija.

ĮVADAS

Vėžys yra antra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje, maždaug 1 iš 6 mirčių įvyksta nuo vėžio. 2018 m. visame pasaulyje vėžiu sirgo daugiau kaip 43 milijonai, mirė 9,6 mln. žmonių [1]. Naujausiais NVI duomenimis, 2012 m. Lietuvoje buvo užregistruoti 17 734 vėžio atvejai [2].

Vėžio diagnozė turi didžiulį poveikį. Psichologinis distresas ir psichinės sveikatos sutrikimai yra dažnos vėžiu sergančių žmonių gretutinės ligos. Fizinio sutrikimo lygis, pažengusi ligos stadija, netinkamai kontroliuojamas skausmas, buvusi depresija ir kiti

reikšmingi gyvenimo streso šaltiniai yra susiję su didesniu depresijos paplitimu tarp vėžiu sergančių ligonių [3]. Šiems ligoniams gali būti taikomas aktyvus arba paliatyvusis gydymas. Aktyvaus gydymo tikslas – išgydyti ligą, kad paciento gyvenimas nebūtų ribojamas jo dabartinės vėžio diagnozės, o paliatyviojo, arba gyvenimą prailginančio, gydymo tikslas – kuo ilgiau pratęsti kokybišką gyvenimą, nors pacientas greičiausiai mirs nuo ligos. Paliatyvusis gydymas taip pat yra skirtas ligonio komfortui ir jo gyvenimo kokybei pagerinti [3]. Į pastarąjį paliatyviojo gydymo aspektą – palengvinti priešmirtinę kančią – atkreipiama vis daugiau dėmesio.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine

²Nacionalinis vėžio institutas
National Cancer Institute
El. paštas: giedre.bulotiene@nvi.lt

Psichologinė trauma, kurią sukelia sunki liga, palyginus su ta, kurią sukelia fizinės traumos, iki šiol santykinai ignoruojama, nors tai galbūt dažniausia ir universaliausia žmogaus gyvenime patiriama trauma. Tokia trauma, sukelta sunkios ligos diagnozės, priešingai išorinei fizinei traumai, yra vidinė [4]. Tačiau vidinis ir todėl neišvengiamas ligos pobūdis gali reikšmingai padidinti jaučiamą distresą. Sergant vėžiu, ligos eiga ir gydymas dažnai reiškia, kad trauma kartojasi, patiriama vis iš naujo ir kaupiasi, yra kumuliatyvi [5].

Gyvenimo pabaigos dvasinius ir emocinius patyrimus, susijusius su priartėjusia gyvenimo pabaiga bei su tam tikru gyvenimo lūžiu, ganėtinai sunku apibrėžti. Egzistuoja daugybė terminų, kai kur vartojamų kaip sinonimai, kitur autorių išskiriamų kaip skirtingos ir nepriklausomos sąvokos [6]. Įvairiuose tyrimuose vertinami skirtingi kančios aspektai: valia gyventi, prasmės jausmas, viltis, fizinis ir (ar) emocinis skausmas, depresija, demoralizacija, nerimas, (emocinis) distresas.

Šio darbo tikslas – išanalizuoti psichinės būklės vaidmenį ir įtaką vėžio ligos paliatyvios stadijos pacientams ir psichiatro vaidmenį onkologinių ligonių gydymo komandoje, apžvelgti, kokie psichoterapijos metodai ir psichologinės pagalbos priemonės efektyviai taikomos paliatyviems vėžiu sergantiems pacientams greta medikamentinio gydymo, ir palyginti jų efektyvumą šiai pacientų kategorijai.

Rašant darbą, buvo nagrinėta atitinkama šios srities Lietuvos ir užsienio mokslininkų literatūra. Pažymėtina, kad Lietuvoje mokslininkų ar specialistų darbų šia tema nėra daug, apie taikomą praktiką Lietuvoje PubMed duomenų bazėje buvo prieinamas tik M. Sutkevičiūtės, M. Stančiukaitės, G. Bulotienės atliktas atvejo aprašymas [7], todėl daugiausia remtasi užsienio autorių (K. LeMay, K. G. Wilson, M. Best, J. Vos, D. Vitali, G. Rodin, D. Spiegel ir kitų) darbais.

Mokslinės literatūros apie Lietuvoje taikomo paliatyviojo gydymo praktiką stygius nereiškia, kad tema nėra aktuali. Tai tik rodo, kad ši tema nagrinėta mažai ir dėmesys vėžiu sergančių ligonių psichinei sveikatai yra nepakankamas.

Šios temos aktualumas išryškėja šiandienėje situacijoje, kai COVID-19 pandemija privertė atsigręžti į pažeidžiamiausius asmenis, gydomus slaugos ligoninėse. Visuomenę suvienijo bendras rūpestis, kaip suteikti jiems pagalbą. Epidemija aiškiai parodė dažną pagalbos ir dėmesio stoką. Apie

šių pacientų fizinių ir ypač dvasinių kančių palengvinimą, jų psichologinės gerovės užtikrinimą būtina galvoti ne tik ištikus epidemijai.

Literatūra apžvalgai buvo rinkta nuo 2020 m. kovo 20 d. iki 2020 m. balandžio 20 d. iš PubMed duomenų bazės naudojant raktažodžius „cancer“, „palliative patient“, „psychotherapy / psychological treatment“, „existential distress / demoralization“. Pirmenybė teikta metaanalizėms, sisteminėms apžvalgoms, straipsniams, paskelbtiems per paskutinius 5 metus.

Nors vėžiniai procesai žmogaus organizme ištirti ganėtinai plačiai, dėmesio psichologinei žmogaus būsenai skirta daug mažiau. Patiriamiesiems dvasiniams sunkumams išreikšti vartojama daug skirtingų terminų, jų sąvokos painios, o skirtingiems psichologiniams aspektams naudojami diagnostiniai metodai nėra universalūs ir sunkūs apibendrinti. Esami psichologinės būklės tyrimai apima plačią vėžio pacientų populiaciją, dažniau išskirdami vėžio tipą nei jo stadiją. Tyrimai su paliatyviais ligoniais apima ne tik vėžiu, bet ir kitomis ligomis, tokiomis kaip AIDS, sergančius pacientus. Tirti paliatyvių vėžio pacientų būseną yra sudėtingiau nei esant kitoms vėžio stadijoms, nes sunku rasti tinkamą laiką, kuriuo pritaikius intervenciją paliatyvaus gydymo pacientas ne tik jaustų naudą, bet ir būtų pajėgus dalyvauti tyrime [8]. Holistinė kančia yra labai individualus išgyvenimas [9], tad taikomos intervencijos varijuoja. Dėl ligos eigos tenka adaptuoti ilgalaikes terapijas, sumažinti intervencijų skaičių. Kadangi placebo sąlygos ir vadinamieji akli tyrimai yra neįmanomi, kai taikoma pokalbio terapija, daugelyje tyrimų nebuvo vertinama kontrolinė grupė [10]. Dėl šių priežasčių paliatyvių vėžio pacientų psichologinės būklės ir taikomų intervencijų tyrimų nėra daug, o tiriamųjų imtys nedidelės, kas lemia mažesnę duomenų patikimumą. Šių tyrimų sudėtingumas ir specifinės tiriamos populiacijos savybės lemia nedidelį psichoterapinių ir kitų intervencijų veiksmingumo įrodymų kiekį, o terapijų įgyvendinimo bandymų trūkumas apriboja žinias apie tai, kaip sėkmingai jas integruoti į įprastinę klinikinę praktiką [5].

MOKSLINIŲ TYRIMŲ APŽVALGA

Distreso mechanizmai

Pasak G. Rodin ir kolegų, ūmų streso sutrikimą (angl. *acute stress disorder*, ASD) buvo galima nustatyti maždaug trečdaliui pacientų, sergančių ūmine

leukemija per pirmą mėnesį po ligos diagnozavimo ar atkryčio, ir šie simptomai išliko arba pasikartojė daugiau nei pusei šių pacientų po 3 mėnesių [11]. Daugiau nei 20 % pacientų, kuriems buvo metastazavusio vėžio stadija, teigė jaučiantys reikšmingus depresijos ir beviltiškumo simptomus [12], netaikant psichologinės intervencijos, šie simptomai tapo 2–3 kartus dažnesni gyvenimo pabaigoje [13]. Pasak J. Walker [14], depresijos paplitimas tarp vėžiu sergančių žmonių svyruoja nuo 4 % iki 49 %. Taip pat dažni nerimas, prisitaikymo ir potrauminio streso sutrikimai. Vėžiu sergantiems pacientams yra didesnė santykinė savižudybės rizika, palyginti su bendra populiacija. Iki klinikinis emocinis distresas nustatomas iki 75 % vėžiu sergančių pacientų [15]. Klinikinės ir sociodemografinės grupių klinikinės psichopatologijos įverčiai skiriasi, todėl beveik neįmanoma pateikti galutinio apibendrinto ligos dažnio [5]. Paprastai, nustačius vėžio diagnozę ar jam atsinaujinus, kaip pirmieji psichologiniai sutrikimai pasireiškia ūmus su stresu susijęs sutrikimas ir potrauminio streso sutrikimas (angl. *post-traumatic stress disorder*, PTSS), o depresija, demoralizacija ir valios gyventi praradimas atsiranda palaipsniui ir progresuoja, esant pažengusiai ligos eigai [5]. Gyvenimo baigtinumo supratimas ir iš jo kilęs netikrumas gali sukelti egzistencinę krizę [16].

Kai kurie psichikos sutrikimai sergant vėžiu yra tiesioginė reakcija į ligą, o kiti yra jau anksčiau buvusios ligos pablogėjimas susirgus vėžiu. Tarp tokių sutrikimų galima išskirti adaptacijos, nerimo, depresinius, asmenybės, bipolinį sutrikimus, delyrą, maniją, nereti yra ir miego, seksualiniai sutrikimai, nuovargis, sutrikusios kognityvinės funkcijos [3].

Onkologinių skyrių pacientams, kuriems reikalinga papildoma psichologinė pagalba ar psichiatro konsultacija, identifikuoti ir distresui atpažinti naudinga rutininė atranka naudojant tokius įrankius kaip distreso termometras [17], pacientų sveikatos klausimynas dėl depresijos [18] ir ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) [19].

Paliatyvių ligonių kančia susijusi ne su vienu išskirtinai kančia keliančiu parametru, bet su jų deriniu. Vartojami terminai nesako vėžiu sergančių pacientų patiriamą būseną, susijusią su egzistencine krize, kuri veda į visa apimančią distresą, distresą suvokiant kaip bendrą patiriamą kentėjimą, nepriklausomą nuo ligos simptomų ir atskirą nuo vėžio ir jo gydymo sukeltų fizinių simptomų. M. Best ir

kolegų buvo pasiūlytas terminas „holistinė kančia“, kuri apima prarastą dvasinę gerovę, susitaikymo/prasmės pojūtį, dvasingumą, darnos jausmą, gyvenimo prasmę, dvasinius poreikius. Holistinės kančios potyris mažina paciento gebėjimą kovoti su liga [9]. Nors kai kurie autoriai, kaip antai S. Robinson ir D. W. Kissane, išskiria distreso komponentes kaip atskiras, pavyzdžiui, depresiją ir demoralizaciją [20], šioms būklėms gerinti taikomos panašios nefarmakologinės intervencijos [10, 15, 21–23].

Holistinės kančios sąvoka [9] apima terminus – kentėjimą, egzistencinę distresą, egzistencinį kentėjimą, egzistencinį skausmą, dvasinį distresą, dvasinį kentėjimą, dvasinį skausmą, psichologinį-dvasinį distresą, psichologinį-egzistencinį kentėjimą, visapusišką skausmą, demoralizaciją. Savo ruožtu, šie terminai siejami su beviltiškumu, neviltimi, prasmės praradimu, prasmės ieškojimu, sumažėjusiu ar prarastu vidinės darnos pojūčiu, gyvenimo tikslu, viltimi, orumu, transcendentija, dvasine gerove, susitaikymu bei tikėjimo krize.

Žodis „distresas“ yra daugiau apibendrinantis ir mažiau stigmatizuojantis negu depresija ar demoralizacija, nors visapusiškai ir neatspindi žmogaus dvasinės situacijos, kai gyvenimo trukmę labai apriboja liga ir nėra jokios išgyjimo perspektyvos. Natūralu manyti, kad mintys apie mirtį, liūdesys ir beviltiškumo jausmas neišvengiami tokioje situacijoje, bet taip pat yra svarbu nepalikti žmogaus be pagalbos. Humaniškos, holistinės medicinos tikslas – nepalikti žmogaus neviltį, jaučiančio pagalbos ir dėmesio stoka. Tokia pagalba į gydymo programą įtraukta tik kai kuriose ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse. Pavyzdžiui, Amerikos chirurgų koledžo komisija, sprendžianti vėžio klausimus, palaipsniui nuo 2015 metų įveda psichosocialinę distreso vertinimą. Į visas patvirtintas vėžio programas įtraukiamas onkologinių pacientų patiriamo distreso įvertinimas ir problemų, kurios gali neigiamai paveikti gydymą ir jo rezultatus, nustatymas. Jungtinės Karalystės tyrėjai nustatė, kad onkologinėse klinikose depresijos simptomų gydymas yra ekonomiškai efektyvus [24].

Ontologiškai dvasinio skausmo pojūtis yra negatyvi, su prasmės nebuvimu ir (arba) atsiribojimu nuo gyvenimo ir intymių santykių susijusi būseną, kurią sukelia stresas dėl egzistencinės krizės ar reikšmingo nepatenkinto poreikio [25].

Pagrindiniai etiologiniai dvasinio skausmo veiksniai yra difuzinis emocinio / egzistencinio / intelektualinio

skausmo jausmas, tiesiogiai susijęs su beprasmiškumu, atsirandančiu dėl nutrūkusių tikėtino / įprasto santykių tinklo, kuris jungė su gyvenimu. Pagrindinė tokio skausmo sudedamoji dalis yra pojūtis, kad normali santykių ir gyvenimo patirties dermė neatitinka individo poreikių, todėl ligonis nejaučia pasitenkinimo gyvenimu ir gyvenimo prasmės.

Dvasinį skausmą ir beprasmiškumo jausmą sustiprina slegiančios gyvenimo aplinkybės ir/ar kraštutiniai egzistenciniai iššūkiai, patiriami susidūrus su invaziniais ir agresyviais gydymu. Gebėjimo susisiekti su „čia ir dabar“ suirimas verčia abejoti savo gyvenimo prasme ir sukelia begalinį vienvandenis ir beprasmybės jausmą. Daugeliui dvasingumas nėra teologiškai ar religijškai paremtas. Svarbu pažymėti, kad kiekvienas priežastinis dvasinio skausmo veiksnys turi būti suprantamas atsižvelgiant į veiksnio reikšmingumą ir prasmę to asmens gyvenime. Veiksnių negalima atskirai išvardyti kaip neabejotinų dvasinio skausmo priežasčių. Jų svarbą apibūdina diskomforto laipsnis ar skausmo intensyvumas, atsirandantis dėl veiksnio įtakos unikaliam gyvenimo istorijai. Trumpai tariant, dvasinis skausmas yra subjektyvus reiškinys, kuris galutinai gali būti įvertintas tik konkretaus asmens, tik jo gyvenimo visumos atžvilgiu. P. McGrath išskiria keturis pagrindinius dvasinio skausmo veiksnis: fizinių pokyčių, identiteto, socialinių santykių ir egzistencinį [25].

Jei toks dvasinis skausmas yra gana stiprus, jis gali paskatinti žmogų galvoti apie savižudybę kaip savo ankstesnio gyvenimo pabaigą. Pacientai praranda save ir savo savastį. Jie tarsi turi susikurti save iš naujo, su

nauja tapatybe ir gyvenimo prasme. Ligos akivaizdoje jiems būdingas stiprus prasmės suvokimo ir ryšio su gyvenimu poreikis.

Ligos baigtis daugiausia yra lemiamą specifinės ligos patofiziologijos, tačiau tam tikrą skirtumą tarp atskirų atvejų taip pat galima paaiškinti „skirtingu atsparumu“, įskaitant atsaką į ligos sukeltą stresą [26]. Įvairūs klinikiniai ir epidemiologiniai tyrimai parodė, kad naviko augimas, progresavimas ir metastazės yra susiję su paciento patiriamu stresu, depresija ir nerimu, taip pat su ribota socialine parama ir silpnais įveikos mechanizmais [27–29]. Tiriamos streso sumažėjimo sąsajos su endokrininės, imuninės ir autonominės nervų sistemos funkcijos pokyčiais ir keliai, siejantys genų ekspresiją su vėžio progresavimu [30, 31]:

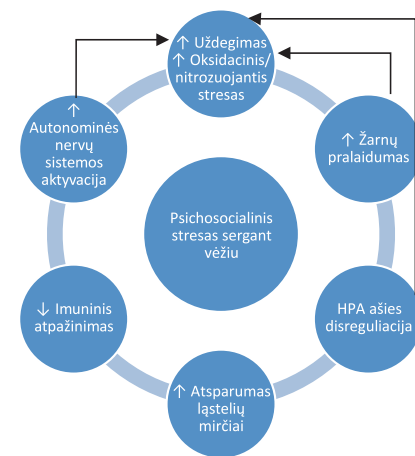
Stresas ir vėžys

• Depresijos įtaka vėžio atsiradimui nėra įrodyta, bet ji turi įtakos vėžio ligos progresavimui. Pasirodė, kad fiziologinis atsakas į stresą yra vienas iš galimų depresijos, psichosocialinių veiksnių ir vėžio progresavimo modulatorių [26, 32]. Psichosocialinių veiksnių vaidmuo vėžio atsiradimui išlieka neaiškus, bet yra įrodymų, patvirtinančių ryšį tarp psichologinių veiksnių, tokių kaip stresas, depresija, socialinė izoliacija, ir vėžio progresavimo [33]. Atsakas į lėtinį stresą gali paveikti įvairius vėžio metastazavimo ir progresavimo kelius, įskaitant imunoreguliaciją, angiogenezę ir naviko invaziją [32, 33]. Socialinės paramos stoka buvo susijusi su didesniu noradrenalino kiekiu pacientams, sergantiems kiaušidžių navikais [33]. Lėtinis stresas keičia ir kitus neuroendokrininius veiksnis (įskaitant dopaminą, prolaktiną, nervų augimo faktorių (angl. *nerve growth factor*, NGF), medžiagą P ir oksitociną) [33, 34].

• Bortolato su kolegomis apžvelgė biologinius elgsenos veiksnis, skatinančius vėžio progresavimą [35]. Lėtinis stresas gali suaktyvinti kelis tarpusavyje susijusius biologinius elgsenos mechanizmus, kurie turi poveikį depresijos simptomų formavimuisi ir neigiamai veikia vėžio progresavimą (žr. pav.).

Simpatinė nervų sistema ir citokinai

• Vėžio metastazės lemia didžiąją dalį mirčių, susijusių su vėžiu. Atsako į stresą keliai gali paveikti daugelį sudėtingo naviko metastazavimo aspektų. Prieš atsirandant metastazėms, liga pereina kelis etapus: angiogenezę, proliferaciją, invaziją, embolizaciją ir imuninės sistemos blokavimą [36].



Pav. Lėtinio streso ir vėžio progresavimo ryšys

Fig. The link between chronic stress and cancer progression

Angiogenezę skatina daugybė veiksnių, įskaitant kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), interleukiną-6 (IL-6), transformuojančios augimo faktorių alfa ir beta bei naviko nekrozės faktorių alfa (TNF-alfa) [37]. Šie veiksniai susiję su psichosocialine būseną. Pavyzdžiui, menka socialinė parama susijusi su aukštesniais VEGF ir IL-6 lygiais vėžiu sergantiems pacientams [38, 39], padidėjusi IL-6 koncentracija plazmoje – su depresijos diagnoze. Be to, noradrenalino išsiskyrimas dėl reakcijos į stresą taip pat turi ryšį su VEGF ekspresijos indukcija ir IL-6 geno transkripcija, kuri skatina angiogenezę, palaikančią naviko metastazes [40]. Šis VEGF padidėjimas ir su tuo susijęs metastazių augimas krūties vėžiu sergantiems pacientams gali būti sumažinami skiriant beta adrenoreceptorių blokatorių, taip pat ilgio nekoduojančią RNR (siRNR), kuri slopina noradrenalino gamybą [40]. Krūties vėžiu sergantiems pacientams, vartojantiems beta adrenoreceptorių blokatorius (t. y. propranololį), atkryčiai buvo retesni ir išgyvenamumas ilgesnis [41].

- Su stresu susijusioje naviko sukeliamoje angiogenezeje dalyvauja signalo keitikliai ir transkripcijos faktoriaus-3 (STAT3) aktyvatoriai [42]. STAT3 gali būti suaktyvintas augimo faktorių (VEGF) ir citokinų (IL-6), taip pat streso hormonų (noradrenalino ir adrenalino).

- Kitas svarbus metastazių formavimosi etapas – naviko ląstelės gebėjimas atsiriboti nuo pagrindinio naviko, išsiskverbti į pamatinę membraną ir patekti į kraujotaką. Pasak Sood ir kolegų [43], streso hormonai gali paveikti šį procesą padidindami matricos metaloproteinazės (MMP) koncentraciją. Pavyzdžiui, kiaušidžių vėžiu sergantiems moterims tiek depresija, tiek stresas yra susiję su MMP-9, sekretuojama su naviku susijusių makrofagų (TAM). Tiriant šias pacientės buvo nustatyta, kad toms, kurios buvo depresinės ir stokojo socialinės paramos, suaktyvėjo signalizacijos keliai, susiję su naviko augimu ir progresavimu.

Parasimpatinė nervų sistema

- Parasimpatinė nervų sistema, atsakinga už poilsį, atsveria simpatinės nervų sistemos sujaudinimą, susijusį su širdies ritmo, kraujospūdžio padidėjimu ir prakaitavimu. Jos aktyvumą galima lengvai išmatuoti įvertinant širdies ritmo kitimą kvėpavimo metu [44]. Šiuos širdies ritmo pokyčius daugiausia lemia *n. vagus* aktyvumas. Yra duomenų, kad parasimpatinės *n. vagus* grįžtamojo ryšio grandinės, apimančios adrenerginius ir cho-

linerginius kelius [45], daro įtaką naviko procesams reguliuojant uždegimą [46–48].

Pogumburio-hipofizės-antinksčių ašis

- Pogumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis yra susijusi su padidėjusiu depresijos lygiu [49]. PHA ašis yra pagrindinė hormoninio atsako į stresą sistema, skatinanti pirminio streso hormono kortizolio išsiskyrimą. Kortizolis mobilizuoja gliukozę į kraują, paruošdamas organizmą kovai ar bėgimui. Stresas sutrikdo neuroendokrinių hormonų, įskaitant kortizolį, paros sekreciją, kai kortizolio lygis įprastai būna aukštas ryte prabudus ir mažėja dieną. Neuroendokrinių hormonų reguliavimo disbalansas yra susijęs su prastesne vėžiu sergančių asmenų gyvenimo kokybe ir blogesniais gydymo rezultatais [50].

- Paros kortizolio koncentracijos kitimo disreguliacija siejama su didesne funkcinė negalia, depresija [51], nuovargiu [52] ir prastesniu krūties vėžiu sergančių moterų [53] ir plaučių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumu [54].

Imuninės sistemos moderatoriai ir mediatoriai, jų poveikis depresijai ir vėžio progresijai

- Tarp neuroendokrininės ir imuninės sistemos yra abipusis ryšys. Streso sukeltas katecholaminų (noradrenalino ir adrenalino) ir gliukokortikoidų išsiskyrimas susijęs su imuninės sistemos funkcijos pakitimais [55]. Yra žinoma, kad lėtinis stresas slopina ir išreguliuoja imuninės sistemos funkcijas, todėl ši reakcija veikia ir vėžio biologiją [32]. Lėtinis stresas, depresija ir socialinė izoliacija yra susiję su ląstelinio imuninio atsako silpnėjimu, daugiausia per adrenerginius ir gliukokortikoidinius signalų kelius [56]. Uždegiminiai citokinai yra siejami su vėžio sukeltu nuovargiu ir depresija, o depresija ir krūties vėžys yra susiję su didesniu uždegimą skatinančių citokinų kiekiu, kurie, savo ruožtu, veikia nervų funkciją ir sukelia depresinius simptomus [57]. Tiek depresija, tiek krūties vėžys yra stipriai imunitetą moduliuojančių citokinų šaltiniai [58], kurie gali paveikti tiek imuninę, tiek centrinę nervų sistemą, prisidedami prie abipusio grįžtamojo ryšio, kuris gali pabloginti depresiją ir navikinį procesą. Specifiniai genetiniai žymenys, įskaitant serotoniną nešiklį ir apolipoproteiną E [59], taip pat trumpesni telomerai ir sumažėjęs telomerazės aktyvumas [60] turi įtakos padidėjusiai depresijos ir kognityvinių gebėjimų sutrikimo rizikai. Šie veiksniai greičiausiai padidina disfunkcijos rizi-

ką reaguojant į stresą, kuri sukelia krūties vėžys ir jo gydymas.

- Krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurioms buvo atlikta operacija, stresas buvo susijęs su įvairių ląstelinio imuniteto žymenų sumažėjimu, įskaitant mažesnę T limfocitų gaminamą TH1 citokinų kiekį, sumažėjusią T limfocitų reakciją į mitogeno stimuliaciją ir sutrikusiu NK ląstelių citotoksiškumu. NK ląstelės puola pakitusias ir mirštančias ląsteles, įskaitant naviko ląsteles, užuot ieškojusios specifinių antigenų. Nustatyta, kad mažėjantis NK ląstelių skaičius ir citotoksinis aktyvumas yra susiję su trumpesniu išgyvenamumu sergant krūties vėžiu [61].

- Lėtinis uždegimas, lydimas laisvuosius radikalus išskiriančių granulocitų, monocitų ir citokinų (t. y. IL-1 beta, IL-6 ir TNF-alfa) padidėjimo, yra susijęs su naviko augimo skatinimu [62, 63]. Imuninė ir navikinė citokinų (t. y. IL-8) sekrecija ir angiogeniniai veiksniai (t. y. VEGF) buvo siejami su padidėjusiu metastaziniu aktyvumu [64]. Svarbu tai, kad uždegimą skatinantys citokinai veikia depresijos aspektus [58]. Uždegimą slopinančių citokinų (t. y. IL-10) sumažėjimas taip pat buvo susijęs su depresija [65].

- Mieloidinės kilmės imuninių ląstelių (angl. *Myeloid-derived suppressor cells*, MDSC, CD33+ / CD11b+ / CD15+ / CD14- / HLADR) randama metastazavusio naviko audinyje ir jų daugiau aptinkama toms krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurioms taip pat pasireiškia depresija [66]. Mieloidinės kilmės imuninės ląstelės citokinus iš krūties vėžio ląstelių nukreipia į metastazavimo vietas ir juos stimuliuoja šių ląstelių gaminami citokinai MIF, serpinas E1, IL-8 ir GM-CSF. MDSC palengvina metastazinį procesą, slopindamos NK (CD56+) ir T limfocitų citotoksiškumą, naikindamos naviko arginino mikroaplinką [67].

p53 geno ekspresija

- p53 geno funkcijos pokyčiai yra susiję su krūties liaukinio audinio ląstelių (angl. *mammary cells*) virsmu į pamatinės kancerogenezės struktūras, būdingas ER (estrogenų receptoriams) neigiamiems navikams [68]. Stresas ir kortizolis slopina p53 geno ekspresiją, taip skatinami naviko augimą [69].

Telomerai

- Telomerų sutrumpėjimas yra pagrindinė chromosomų nestabilumo priežastis ir buvo vadinamas žmogaus kancerogenezės „žymeniu“ [70]. Nustatytas ryšys tarp telomerų nusitrynimų ir žinomų kancerogeninių poky-

čių, tokių kaip neabipusė translokacija ir genų kopijų skaičiaus pokyčiai [70]. Intensyvūs meditacijos mokymai padidina telomerazės aktyvumą [71]. Telomerų ilgis ir aktyvumas yra svarbūs vėžiui [72, 73] bei stresui [74] ir yra paveikiami psichoterapijos [75].

Krūties vėžio pacientės, sergančios gretutine depresija, paprastai turi emocijų ir kognityvinių sutrikimų, sukeliančių autonominės ir PHA ašies disreguliaciją. Ši disreguliacija susijusi su MDSC sukeltu apsauginio imuniteto slopinimu ir su per didele uždegimą skatinančios sistemos stimuliacija bei p53 baltymo sumažėjimu. Savo ruožtu tai gali lemti spartesnį vėžio progresavimą ir žalingą poveikį smegenų funkcijai, nei būtų atskirai kiekvienos ligos atveju.

Be fiziologinių pokyčių organizme, nustatyta, kad psichologinis distresas gali šiek tiek paveikti kai kurių vėžio formų prognozę [15, 76]. Ūminio streso sutrikimas yra susijęs su padidėjusia mirštamumo nuo širdies ligų rizika [77] bei padidėjusia potrauminio streso simptomų rizika [78], o savižudybės rizika esant ūminio streso sutrikimui yra 10 kartų didesnė nei bendroje populiacijoje [79].

Tinkamas distreso simptomų gydymas ir valdymas gali pagerinti gyvenimo kokybę ir teigiamai paveikti vėžio ligos progresavimą. Depresija yra gana gerai gydoma liga tiek taikant psichoterapiją, tiek vartojant antidepresantus. Tiksliai gretutinės depresijos diagnozė ir aktyvus gydymas gali pagerinti vėžio sergančių asmenų gyvenimo kokybę ir taip pat prailginti gyvenimą. Šiuo atveju gyvenimas geriau gali reikšti ir gyvenimą ilgiau [23].

PAGRINDINIAI GYDymo METODAI

Gyvenimo prasmingumo suvokimas yra glaudžiai susijęs su geresne gyvenimo kokybe, žemesniu psichologinio streso lygiu (t. y. depresija ir nerimu) bei geresne fizine savijauta. Pacientai geriau susidoroja su savo liga, kai „sukuria prasmę iš chaoso“ [80, 81] ir naudoja į prasmę orientuotus įveikos būdus [10, 82, 83].

Apskritai, holistinė kančia yra svarbi gyvenimo pabaigos problema, tačiau nėra aišku, koks gydymas jai yra veiksmingiausias [9]. 2007 m. Katherine LeMay ir Keith G. Wilson [21] ištyrė 8 skirtingas struktūrizuotas intervencijas pacientams, sergantiems nepagydomomis ligomis: 1) palaikomoji išraiškos grupės terapija (angl. *Supportive-expressive group therapy*),

paremta I. Yalomo egzistencine psichoterapija ir skirta pacientams, sergantiems pažengusios stadijos vėžiu; 2) A. Cumminghamo aprašyta gydymo kelionė (angl. *The healing journey*) pacientams ir jų šeimoms; 3) katalikiškų sveikatos priežiūros organizacijų išplėtotą pavojaus gyvybei ligos palaikomosios emocinės grupės patirtis (angl. *Life-threatening illness supportive-affective group experience*), skirta ne tik vėžio, bet ir ŽIV, geriatriniais pacientams; 4) kognityvine elgesio terapija pagrįstas gyvenimo sukūrimas iš naujo (angl. *Re-creating your life*); 5) ankstyvos stadijos krūties vėžio pacientėms pritaikyta kognityvinė egzistencinė grupinė terapija (angl. *Cognitive existential group therapy*); 6) W. Breitbarto išplėtotą V. Franklio logoterapiją – į prasmę orientuota grupinė psichoterapija (angl. *Meaning-centered group psychotherapy*); 7) V. Franklio idėjomis ir reakcija į traumą paremta prasmės kūrimo intervencija (angl. *Meaning-making intervention*) ir 8) H. Chochinovo išvystyta orumo psichoterapija (angl. *Dignity psychotherapy*), paremta eutanazijos studijomis. Nė vienos iš aprašytų intervencijų efektyvumas tyrimo metu neturėjo pakankamai įrodymų. Daugėjant duomenų ir tyrimų, 2015 m. metaanalizėje [9] buvo apžvelgtas daug platesnis intervencijų spektras. Visos intervencijos, veikiančios visų stadijų vėžio pacientų psichosocialinę būseną, buvo suskirstytos į septynias grupes:

1. Psichoedukacinės intervencijos, apimančios sveikatos ugdymo programas, struktūruotas slaugos intervencijas rūpinimuisi savimi palengvinti ir kognityvines elgesio mokomąsias intervencijas. Šios intervencijos pasirodė sėkmingos gerinant gyvenimo kokybę ir/ar įveikos įgūdžius, mažinant beviltiškumą. Dėl poveikio dvasinės gerovės jausmui aiškaus atsakymo nėra.

2. Į prasmę orientuotos terapijos. Į šią grupę įeina terapeuto vadovaujama gyvenimo apžvalga (gyvenimo apžvalga ir orumo terapija), individuali ir grupinė į prasmę orientuota psichoterapija, kančios palengvinimas. Keturi iš penkių prasmės įtakos tyrimų nurodo, kad prasmės jausmas turi reikšmingą teigiamą poveikį, kuris gali būti sustiprintas palyginti trumpalaikėmis intervencijomis – tiek individualiomis, tiek grupinėmis. Ilgalais intervencijų efektyvumas išlieka neaiškus. Prasmę akcentuojančios terapijos yra perspektyvios pažengusios stadijos vėžio pacientams, tačiau jų įtaka kentėjimui ar dvasinei gerovei išlieka neaiški, o beviltiškumo jaus-

mui įtakos jos neturėjo. Šios intervencijos teigiamai veikė dvasinės gerovės jausmą praėjus 5 mėnesiams po intervencijos.

3. Palaikomosios terapijos: individualiai telefonu teikiama terapija, individualiai atliekama atleidimo terapija, tiesiogiai ir telefonu telkiamos palaikymo grupės, internetinė kolegų palaikymo grupė. Dėl didelės studijų įvairovės išvados apie poveikį vilčiai, dvasinei gerovei, transcendencijai ir gyvenimo tikslui nėra patikimos. Kai kurios studijos, atliktos su ankstyvos stadijos krūties vėžio pacientėmis, buvo palankesnės kontrolinei grupei, todėl manoma, kad tokio tipo intervencijos netinkamos pacientėms, sergančioms ankstyvos stadijos vėžiu. Šios paramos ir emocijų reiškimo terapijos gali būti naudingos, atsižvelgiant į jų taikymo aplinkybes.

4. Streso mažinimas. Tyrimuose buvo apžvelgtas jėgos, samoningumo paremto streso mažinimo, kognityvinio elgesio streso valdymo (įtraukiant ir atsipalaidavimo technikas) ir transcendentinės meditacijos poveikis. Nustatytas reikšmingas teigiamas šių intervencijų poveikis dvasinei gerovei, prasmei ir susitaikymui. Šių intervencijų efektas išliko ir praėjus 4,5 mėnesio, bet po 10 savaičių jos gali turėti neigiamą efektą dėl atsirandančių blogų minčių. Studijos rodo, kad mažesnis teigiamas efektas buvo krūties vėžio pacientėms, kurioms vėžys buvo nustatytas prieš ilgesnį laiką, vidutiniškai prieš daugiau nei 5 metus.

5. Dvasinės intervencijos, tokios kaip psicho-dvasinė (islamo) grupė; kūno, proto ir dvasios terapija, struktūruota daug sričių apimanti intervencija, orientuota į konkrečias strategijas gyvenimo kokybei pagerinti įvairiose plotmėse (įskaitant ir dvasinę); dvasingumo konsultavimas, dvasinė terapijos grupė, trumpas pusiau struktūruotas onkologų klausimynas dėl religinių ar dvasinių problemų. Šios rūšies intervencijos gali būti naudingos, tačiau jų poveikis dvasinei gerovei nėra vien teigiamas ir jų ilgalaikis poveikis nėra įrodytas.

6. Grupinės arba individualios į viltį orientuotos intervencijos gali reikšmingai teigiamai paveikti vilties jausmą vėžio pacientams, esant skirtingoms ligos stadijoms – ne tik naujai diagnozuotais atvejais, bet ir esant recidyvams ar paliatyviai ligos stadijai. Pagerėjimas pastebimas ir nuo trumpalaikių intervencijų, nepriklausomai nuo to, ar tai buvo grupinė, ar individuali terapija. Trūksta duomenų, ar pasiektas pagerėjimas ilgalaikis. Vis dėlto neaišku, ar šio tipo intervencijos viltį sustiprina, ar ją suteikia. Bevil-

tiškumas išskiriamas kaip atskira sąvoka [84]. Į viltį orientuotos intervencijos yra perspektyvus būdas sustiprinti vilties jausmą esant skirtingoms vėžio stadijoms ir gali sustiprinti egzistencinę gerovę.

7. Tiriant kitas intervencijas (kūrybinio meno terapija, rašymo, piešimo ir judėjimo pagal muziką derinys, muzikos terapija, ekspresyvus rašymas, sistemingas vertinimas, šunų terapija, haptoterapija (prisilietimu paremta terapija)) nė vienas iš tyrimų neparodė reikšmingo intervencijos poveikio, nenustatytas joks sistemingas teigiamas efektas dvasinei gerovei, sutaikymui, dvasingumui, darnos jausmui, gyvenimo prasmei ar dvasiniams poreikiams.

Apibendrinant atliktus tyrimus paaiškėjo, kad dvasinė gerovė, prasmė, viltis, naudos radimas gali būti reikšmingai teigiamai paveikti keliais skirtingais būdais. Ryškiausiai teigiamas efektas paliatyviems pacientams matomas į prasmę orientuotos terapijos, įskaitant orumo terapiją, tyrimų grupėje. Ankstyvųjų vėžio stadijų pacientams efektyvesnės buvo streso mažinimo, naudojant kognityvines elgesio technikas, meditaciją, bei į viltį orientuotos intervencijos. Reikėtų atsakingai apgalvoti, kuris metodas yra tinkamiausias norimam efektui pasiekti, įvertinant visas su liga ir pacientu susijusias aplinkybes.

Toliau detaliau apžvelgsime į prasmę orientuotą grupinę psichoterapiją ir orumo terapiją, nes pagal aptartus intervencijų efektyvumo tyrimus būtent šiomis intervencijomis buvo pasiektas didžiausias teigiamas efektas paliatyviems vėžiu sergantiems pacientams.

Į prasmę orientuota grupinė psichoterapija buvo sukurta W. Breitbarto, kuris dirbo su jaučiančiais neviltį ir sergančiais mirtinomis ligomis pacientais. Iš tyrimų išvadų matyti, kad depresija, prasmės praradimas ir beviltiškumas siejasi su terminalinės stadijos pacientų noru mirti [85]. Todėl tikėtina, kad klinikinėje praktikoje galima pacientams sustiprinti gyvenimo prasmės jausmą ir taip mažinti jų neviltį. Buvo sukurta grupinė terapija, kurios pagrindu buvo Viktoro Franklio darbai. Pasak Franklio, kiekvienas asmuo gyvenime turi unikalią užduotį, kurią turi įvykdyti, ir tik pats asmuo yra atsakingas už savo gyvenimo užduoties ir jo prasmės realizavimą. Franklis taip pat mano, kad žmogus gali išgyventi kančias, jei turi priežastį gyventi, ir teigia: „Tas, kuris turi dėl ko gyventi, visada atras, kaip išgyventi“ [86]. Į prasmę orientuotos grupinės terapijos tikslas – padėti pa-

cientams, sergantiems išplitusiu vėžiu, rasti gyvenimo prasmę. Kitas svarbus šios intervencijos tikslas yra padėti pacientams analizuoti filosofinius gyvenimo klausimus, tokiu būdu padedant jiems iš naujo susitelkti į gyvenimą, o ne mirtį [87–89].

Į prasmę orientuotos psichoterapijos sesijos vyksta aštuonias savaites, kas savaitę po 90 min. Jų metu diskutuojama ir atliekami pratimai grupėse, siekiant paaiškinti ir padėti grupės nariams suprasti Franklio (1984) darbuose išanalizuotus gyvenimo prasmės šaltinius. Vėliau diskusijos tampa mažiau didaktinės ir daugiau spontaniškos, nes grupės nariai pradeda integruoti Franklio idėjas ir atvirai kalbėti apie savo patirtį. Visais atvejais pacientai skatinami susitaikyti su savo gyvenimu, priimti jiems reikšmingus dalykus, taip sukurdami didesnę ryšio su kitais ir saviimi jausmą, kartu jiems padedama peržengti savo kančias. Artėjant pabaigai išplečiamos su praradimu susijusios problemos ir aptariamos ateities viltys bei planai [88, 89].

Antroji iš įvardytų veiksmingiausių intervencijų yra orumo psichoterapija. Šios terapijos pradininkas H. Chochinovas siekė suprasti, kaip žmogaus orumo jausmą sumažina ar palaiko mirtina liga, ir suvokė poreikį sukurti veiksmingas intervencijas, skirtas mirštančių pacientų egzistencinei neviltčiai mažinti [90]. Jo susidomėjimas kilo remiantis eutanazijos ir gydytojų padedamos savižudybės tyrimų išvadomis. Jos leido manyti, kad orumo praradimas gali būti svarbus veiksnys, priimančias sprendimą pagreikinti savo mirtį [91].

Orumo psichoterapija yra trumpa intervencija, pagrįsta empirišku orumo modeliu. Orumo modelis buvo sukurta remiantis kokybiniais tyrimais su paliatyviais pacientais. Šis modelis pateikia conceptualų orumo supratimo pagrindimą bei koncentruojasi į keletą pagrindinių temų, skirtų orumui išsaugoti gyvenimo pabaigoje. Modelis išskiria tris pagrindines problemų kategorijas. Pirmoji – tai „rūpestis dėl ligos“. Ji apibūdina fizinius simptomus ir funkcinės problemas, turinčias įtakos žmogaus orumo jausmui. Antroji kategorija, „orumą apsaugantis rinkinys“, sprendžia problemas, susijusias su tuo, kaip žmonės vertina savo orumo jausmą (pvz., jų lūkesčiai, vaidmens prisiėmimas ir jo išsaugojimas). Siekiama koncentruotis, pavyzdžiui, į gyvenimą šiuo metu. Trečioji kategorija, „socialinio orumo priemonės“, apima problemas, susijusias su tuo, kaip orumo jausmas gali susilpnėti ar sustiprėti dėl socialinės sąveikos (pvz., našta kitiems, neįsitraukimas į globėjai) [92].

Orumo psichoterapija yra individualizuota intervencija, taikoma pacientams, esantiems akistatoje su mirtimi. Orumo psichoterapijoje naudojamas pasakojimo metodas. Ją siekiama sustiprinti pacientų vertės, prasmės ir tikslo jausmą ir sumažinti jų nevilties lygį. Didelę šios terapijos naudą lemia dvasinio palikimo dokumento sukūrimas. Terapeutas yra tarsi pašnekovas, kuris skatina pacientą apžvelgti svarbius savo gyvenimo aspektus ir pamokas. Pokalbiai įrašomi, perrašomi, taisomi ir gražinami pacientui peržiūrėti. Galiausiai baigtas nuorašas paliekamas šeimos nariams kaip asmeninis paciento palikimo dokumentas [90, 93].

Orumo terapija paprastai vyksta prie paciento lovos. Ši intervencija suteikia pacientams laisvę pakreipti pokalbį taip, kaip jie nori. Į orumo terapiją įtrauktos temos yra tik bendros gairės. Pacientai skatinami kalbėti apie svarbiausius savo gyvenimo aspektus, laiką, kai jautėsi gyvi, ir apie savo savybes, kurias jie norėtų, kad jų šeimos nariai žinotų ir atsimintų. Pacientai taip pat kalba apie vaidmenų, kuriuos jie atliko per savo gyvenimą, svarbą (pvz., šeima, pašaukimas). Išsako mintis, kurios liko nepasakytos artimiesiems, kalba apie savo viltis ir svajones, gyvenimo pamokas ir patarimus, kuriuos norėtų perduoti kitiems, taria paskutinius paguodos žodžius savo šeimai [92]. Sukūrę ilgalaikį palikimo dokumentą, pacientai jaučia didesnę savivertę. Autonomijos ir kontrolės jausmai sustiprinami, suteikiant pacientams laisvę formuoti intervenciją, kaip jie nori. Pagaliau, sukuriant apčiuopiamą produktą, kuris pergyvena žmogų, dar labiau pabrėžiamas paciento kūrybiškumas.

Šios intervencijos metu terapeutai taiko empatišką, lankstų požiūrį. Jie taip pat turi mokėti padėti pacientams gvildinti svarbias temas, susijusias su testinumu, pasididžiavimo ir vilties palaikymu, vaidmens išsaugojimu ir tarpasmeninių santykių apmąstymu.

Yra daugybė psichoterapinių technikų ir kitų psichologinių intervencijų, kurios gali būti efektyvios gydydant depresinius simptomus. Nemažai jų buvo šiek tiek modifikuotos, palyginti su originalia forma, kad būtų tinkamesnės specifinėms, su vėžiu susijusioms problemoms, pavyzdžiui, mirties baimės įveika. Terapinės technikos ypač tinkamos vėžiu sergantiems pacientams, nes jos pirmiausia akcentuoja nusiteikimą kovoti su gyvenimo būdo pokyčiais, gyvenimo kokybės valdymu ir (ar) galimais gyvenimo pabaigos klausimais. Šios intervencijos gali būti individualios arba grupinės. Pa-

žymėtina, jog nė vienas tirtas psichoterapinis metodas neturėjo neigiamo poveikio paliatyvių vėžio pacientų psichologinei būsenai. Būtent į prasmę orientuotos ir orumo terapijos buvo įvardytos kaip tinkamiausios paliatyviems vėžio pacientams [3], nors naudingos gali būti ir kitos intervencijos, būtent palaikomoji psichoterapija, kognityvinė elgesio terapija, problemų sprendimo terapija ir tarpasmeninė psichoterapija [94].

Terapinės intervencijos yra nukreiptos į paciento adaptaciją ir kovą su vėžio keliamu stresu. Greta terapinių intervencijų gali būti priimamas sprendimas skirti psichotropinius vaistus. Toks sprendimas yra pagrįstas, jei pacientas yra nuolat kamuojamas didelės kančios ar nesugeba atlikti kasdienės veiklos. Pagal poreikį skiriami benzodiazepinai (lorazepamas, alprazolamas ar klonazepamas) leidžia kontroliuoti tokius simptomus kaip priepuolinis nerimas ar nemiga, padėdami pacientams lengviau toleruoti nemalonų ar bauginantį gydymą. Pirmiau aprašytos atsipalaidavimo ir elgesio intervencijos gali labai sumažinti nerimo ir panikos simptomus, tačiau tais atvejais, kai šiais terapijos būdais nepasiekama norimo rezultato, tikslinga pritaikyti farmakologines intervencijas.

Kaip įrodė keli atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, kuriuose vartotas mianserinas, serotonininio reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI; pvz., fluoksetinas ir paroksetinas), taip pat tricikliai antidepresantai (TCA; pvz., amitriptilinas ir desipraminas), gydymas antidepresantais sumažina onkologinių pacientų depresijos simptomus. Be to, kai kurie antidepresantai (pvz., mirtazapinas) taip pat gali palengvinti chemoterapijos sukeltą pykinimą ir su vėžiu susijusią kacheksiją, anoreksiją. Todėl prieš pradėdant vėžio sergančių pacientų gydymą depresijos simptomų įvertinimas gali padėti identifikuoti pažeidžiamus asmenis, kuriems gali būti skiriamas profilaktinis gydymas antidepresantais [35]. Farmakologinės terapijos pasirinkimas priklauso nuo simptomų pobūdžio, esamų medicininių būklių, šalu-

tinio konkretaus vaisto poveikio ir galimos vaistų sąveikos, todėl šią terapiją turi skirti gydytojas specialistas.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Išnagrinėjus K. LeMay ir K. G. Wilson, M. Best ir kolegų, J. Vos ir D. Vitali, G. Rodin ir kolegų, D. Spiegel ir kitų autorių darbus, darytina išvada, kad iki šiol pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, paliatyvių vėžio liga sergančių pacientų psichologinei būsenai skiriama nepakankamai dėmesio. Tai yra viena priežasčių, kodėl taikomų intervencijų efektyvumas nėra plačiai ištirtas. Trūkstant intervencijų efektyvumo įrodymų, psichikos sveikatos priežiūra nėra įtraukiama į onkologinių pacientų gydymo planus, o tai vėlgi nulemia pacientų dvasinės gerovės srities apleistumą ir tolesnį finansavimo trūkumą. Pažymėtina, kad analizuoti psichikos sveikatos intervencijų tyrimai pablogėjimų nenustatė, o parodė jų naudą, todėl šios intervencijos turėtų būti įtrauktos į paliatyvių vėžio pacientų gydymo planus. Nesant daug ir didelės imties tyrimų, sunku apibendrinti, kuri intervencija iš plataus terapijų spektro būtų tinkamiausia, todėl terapija turėtų būti parinkta atsižvelgiant į individualų paciento atvejį ir prieinamus specialistus. Renkantis iš kelių terapijų, tikslinga rinktis tas, kurių efektyvumas jau pagrįstas esamais tyrimais, tokias kaip į prasmę orientuotą terapiją ar orumo terapiją. Ateityje reikėtų vykdyti didesnės imties intervencijų tyrimus, padėsiančius nustatyti veiksmingiausius paliatyvių pacientų distreso mažinimo būdus. Gydytojas psichiatras turėtų būti daugiadisciplinės paliatyvios komandos dalis, kad būtų galima visapusiškai prižiūrėti paciento psichinę būklę, pablogėjusią dėl su liga susijusio distreso ir galimų gretutinių psichikos sveikatos sutrikimų, ir siekiant tokią būklę pagerinti psichoterapija ir vaistais, atsižvelgiant į individualias paciento gyvenimo ir ligos aplinkybes. ♦

Gauta: 2020 06 20
Priimta spaudai: 2020 06 30

Summary

DISTRESS IN PALLIATIVE CANCER PATIENTS

Augustė Lazickaitė,
Giedrė Bulotienė

Most palliative cancer patients experience emotional distress. Despite the frequency of the condition, distress in cancer patients is not routinely measured in clinical practice, therefore only a few patients who experience high levels of distress may receive appropriate care. The purpose of this review is to review the distress experienced by this population and its treatments, and to compare their effectiveness. The literature review was based on articles found in the PubMed database, giving priority to systematic reviews and meta-analyses published in the last 5 years. The diagnosis of cancer and the confrontation with death have a huge impact for the patients and cause a lot of stress. The stress experienced can provoke mental health disorders or aggravate existing ones. Patients feel the all-encompassing suffering associated with an existential crisis described as holistic suffering. Without proper attention and appropriate interventions to improve this condition, acute stress can become chronic. In turn, chronic stress promotes the cancer progression and patient's suffering aggravation. Due to the lack of attention to the problem and the characteristics of the study population, the psychological status of palliative cancer patients, and the effectiveness of interventions to improve this status, have not been sufficiently studied. To date, most evidence of efficacy in this population has meaning-oriented therapy, and dignity therapy. Therapeutic interventions help to overcome stress, adapt to the disease, and strengthen coping strategies. The evidence gathered globally is sufficient to incorporate these interventions into treatment plans for palliative cancer patients, with the role of the psychiatrist in selecting appropriate psychotherapeutic and pharmaceutical treatments to achieve the goal of palliative care – to alleviate end-of-life suffering.

Keywords: depression, demoralization, holistic suffering, meaning-centered psychotherapy, cognitive behavioral therapy, dignity therapy.

LITERATŪRA

1. 900-world-fact-sheets.pdf [žiūrėta 2020-04-29]. Internetinė prieiga: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. Vezys_lietuvoje_2012.pdf [žiūrėta 2020-04-29]. Internetinė prieiga: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezys%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf
3. Mehta RD, Roth AJ. Psychiatric considerations in the oncology setting. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(4): 300–14.
4. Gurevich M, Devins GM, Rodin GM. Stress response syndromes and cancer: conceptual and assessment issues. *Psychosomatics* 2002; 43(4): 259–81.
5. Rodin G. From evidence to implementation: the global challenge for psychosocial oncology. *Psychooncology* 2018; 27(10): 2310–6.
6. Tang PL, Wang HH, Chou FH. A systematic review and meta-analysis of demoralization and depression in patients with cancer. *Psychosomatics* 2015; 56(6): 634–43.
7. Sutkevičiūtė M, Stančiukaitė M, Bulotienė G. Individual meaning-centered

- psychotherapy for palliative cancer patients in Lithuania. A case report. *Acta Medica Lituanica* 2017; 24(1): 67–73.
8. Houmann LJ, Chochinov HM, Kristjanson LJ, Petersen MA, Groenvold M. A prospective evaluation of Dignity Therapy in advanced cancer patients admitted to palliative care. *Palliat Med* 2014; 28(5): 448–58.
9. Best M, Aldridge L, Butow P, Olver I, Price MA, Webster F. Treatment of holistic suffering in cancer: a systematic literature review. *Palliat Med* 2015; 29(10): 885–98.
10. Vos J, Vitali D. The effects of psychological meaning-centered therapies on quality of life and psychological stress: a metaanalysis. *Palliat Support Care* 2018; 16(5): 608–32.
11. Rodin G, Deckert A, Tong E, Le LW, Rydall A, Schimmer A, et al. Traumatic stress in patients with acute leukemia: a prospective cohort study. *Psychooncology* 2018; 27(2): 515–23.
12. Rodin G, Lo C, Mikulincer M, Donner A, Gagliese L, Zimmermann C. Pathways to distress: the multiple determinants of depression, hopelessness, and the desire for hastened death in metastatic cancer patients. *Soc Sci Med* 2009; 68(3): 562–9.
13. Lo C, Zimmermann C, Rydall A, Walsh A, Jones JM, Moore MJ, et al. Longitudinal study of depressive symptoms in patients with metastatic gastrointestinal and lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(18): 3084–9.
14. Walker J, Holm Hansen C, Martin P, Sawhney A, Thekkumpurath P, Beale C, et al. Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2013; 24(4): 895–900.
15. Hulbert-Williams NJ, Beatty L, Dhillon HM. Psychological support for patients with cancer: evidence review and suggestions for future directions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018; 12(3): 276–92.
16. Baalen CN, Grypdonck M, van Hecke A, Verhaeghe S. Associated factors of hope in cancer patients during treatment: a systematic literature review. *J Adv Nurs* 2020; 76(7): 1520–37.
17. Ransom S, Jacobsen PB, Booth-Jones M. Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psychooncology* 2006; 15(7): 604–12.
18. Fann JR, Berry DL, Wolpin S, Austin-Seymour M, Bush N, Halpenny B, et al. Depression screening using the Patient Health Questionnaire-9 administered on a touch screen computer. *Psychooncology* 2009; 18(1): 14–22.
19. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361–70.
20. Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Burney S. A review of the construct of demoralization: history, definitions, and future directions for palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33(1): 93–101.
21. LeMay K, Wilson KG. Treatment of existential distress in life threatening illness: a review of manualized interventions. *Clin Psychol Rev* 2008; 28(3): 472–93.
22. de la Torre-Luque A, Gambara H, López E, Cruzado JA. Psychological treatments to improve quality of life in cancer contexts: a meta-analysis. *Int J Clin Health Psychol* 2016; 16(2): 211–9.
23. Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(1): 31–43.
24. Strong V, Waters R, Hibberd C, Murray G, Wall L, Walker J, et al. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2008; 372(9632): 40–8.
25. McGrath P. Creating a language for ‘spiritual pain’ through research: a beginning. *Support Care Cancer* 2002; 10(8): 637–46.
26. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *JAMA* 2011; 305(5): 502–3.
27. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 157(5): 415–23.
28. Spiegel D. Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5): 383–8.
29. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 269–82.
30. Rutter PA, Freedenthal S, Osman A. Assessing protection from suicidal risk: psychometric properties of the suicide resilience inventory. *Death Stud* 2008; 32(2): 142–53.
31. Spiegel D. Minding the body: psychotherapy and cancer survival. *Br J Health Psychol* 2014; 19(3): 465–85.
32. Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun* 2013; 30: S41–7.
33. Lutgendorf SK, Sood AK, Antoni MH. Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. *J Clin Oncol* 2010; 28(26): 4094–9.
34. Seeman TE, McEwen BS. Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation. *Psychosom Med* 1996; 58(5): 459–71.
35. Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, Perini G, Maes M, Morris G, et al. Depression in cancer: the many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treat Rev* 2017; 52: 58–70.
36. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 453–8.
37. Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(4): 194–204.
38. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouch L, Farley D, Penedo F, Bender D, et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun* 2011; 25(2): 250–5.
39. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8): 1252–7.
40. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12(8): 939–44.
41. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2635–44.
42. Landen CN, Lin YG, Pena GNA, Das PD, Arevalo JM, Kamat AA, et al. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer. *Cancer Res* 2007; 67(21): 10389–96.
43. Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, Nick AM, Stone RL, Hu W, et al. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest* 2010; 120(5): 1515–23.
44. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997; 34(6): 623–48.
45. Olofsson PS, Katz DA, Rosas-Ballina M, Levine YA, Ochanin M, Valdés-Ferrer SI, et al. 7 nicotinic acetylcholine receptor (7nAChR) expression in bone marrow-derived non-T cells is required for the inflammatory reflex. *Mol Med* 2012; 18(3): 539–43.
46. De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci* 2012; 122(7): 323–8.
47. Gidron Y, Ronson A. Psychosocial factors, biological mediators, and cancer prognosis: a new look at an old story. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(4): 386–92.
48. Golan H, Kennedy JA, Frenkel A, Parmet Y, Feintuch A, Levi O, et al. Brain mapping of patients with lung cancer and controls: inquiry into tumor-to-brain communication. *J Nucl Med* 2009; 50(7): 1072–5.
49. McDaniel JS, Musselman DL, Nemeroff CB. Cancer and depression: theory and treatment. *Psychiatr Ann* 1997; 27(5): 360–4.
50. Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003; 17(5): 321–8.

51. Weinrib AZ, Sephton SE, DeGeest K, Penedo F, Bender D, Zimmerman B, et al. Diurnal cortisol dysregulation, functional disability, and depression in women with ovarian cancer. *Cancer* 2010; 116(18): 4410–9.
52. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(1): 92–100.
53. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2000; 92(12): 994–1000.
54. Sephton SE, Lush E, Dedert EA, Floyd AR, Rebholz WN, Dhabhar FS, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav Immun* 2013; 30: S163–70.
55. Sephton SE, Dhabhar FS, Keuroghlian AS, Giese-Davis J, McEwen BS, Ionan AC, et al. Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer. *Brain Behav Immun* 2009; 23(8): 1148–55.
56. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338(3): 171–9.
57. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 887–99.
58. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2): 201–17.
59. O'Hara R, Luzon A, Hubbard J, Zeitzer JM. Sleep apnea, apolipoprotein epsilon 4 allele, and TBI: mechanism for cognitive dysfunction and development of dementia. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46(6): 837–50.
60. Svenson U, Ljungberg B, Roos G. Telomere length in peripheral blood predicts survival in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69(7): 2896–901.
61. Levy SM, Herberman RB, Lippman M, D'Angelo T, Lee J. Immunological and psychosocial predictors of disease recurrence in patients with early-stage breast cancer. *Behav Med Wash DC* 1991; 17(2): 67–75.
62. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860–7.
63. Currier MB, Nemeroff CB. Depression as a risk factor for cancer: from pathophysiological advances to treatment implications. *Annu Rev Med* 2014; 65(1): 203–21.
64. Yu JL, Rak JW. Host microenvironment in breast cancer development: inflammatory and immune cells in tumour angiogenesis and arteriogenesis. *Breast Cancer Res BCR* 2003; 5(2): 83–8.
65. Fredericks CA, Drabant EM, Edge MD, Tillie JM, Hallmayer J, Ramel W, et al. Healthy young women with serotonin transporter SS polymorphism show a pro-inflammatory bias under resting and stress conditions. *Brain Behav Immun* 2010; 24(3): 350–7.
66. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol* 2009; 182(8): 4499–506.
67. Solito S, Falisi E, Diaz-Montero CM, Doni A, Pinton L, Rosato A, et al. A human promyelocytic-like population is responsible for the immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *Blood* 2011; 118(8): 2254–65.
68. Pires MM, Hopkins BD, Saal LH, Parsons RE. Alterations of EGFR, p53 and PTEN that mimic changes found in basal-like breast cancer promote transformation of human mammary epithelial cells. *Cancer Biol Ther* 2013; 14(3): 246–53.
69. Feng Z, Liu L, Zhang C, Zheng T, Wang J, Lin M, et al. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(18): 7013–8.
70. Wu X, Amos CI, Zhu Y, Zhao H, Grossman BH, Shay JW, et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(16): 1211–8.
71. Jacobs TL, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Wolkowitz OM, Bridwell DA, et al. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(5): 664–81.
72. Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, et al. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2009; 124(7): 1637–43.
73. Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstätter A, et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 2010; 304(1): 69–75.
74. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(49): 17312–5.
75. Pooley KA, Sandhu MS, Tyrer J, Shah M, Driver KE, Luben RN, et al. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. *Cancer Res* 2010; 70(8): 3170–6.
76. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ* 2017; 356: j108.
77. Ginzburg K, Kutz I, Koifman B, Roth A, Kriwisky M, David D, et al. Acute stress disorder symptoms predict all-cause mortality among myocardial infarction patients: a 15-year longitudinal study. *Ann Behav Med* 2016; 50(2): 177–86.
78. Ben-Ezra M, Palgi Y, Hamama-Raz Y, Shrir A. Factors predicting risk for PTSD among highly exposed civilians: two longitudinal studies. *Psychiatr Q* 2015; 86(1): 19–32.
79. Gradus JL, Qin P, Lincoln AK, Miller M, Lawler E, Sørensen HT, et al. Acute stress reaction and completed suicide. *Int J Epidemiol* 2010; 39(6): 1478–84.
80. Bullington J, Sjöström-Flanagan C, Nordemar K, Nordemar R. From pain through chaos towards new meaning: two case studies. *Arts Psychother* 2005; 32(4): 261–74.
81. King LA, Hicks JA, Krull JL, Del Gaiso AK. Positive affect and the experience of meaning in life. *J Pers Soc Psychol* 2006; 90(1): 179–96.
82. Park CL. Making sense of the meaning literature: an integrative review of meaning making and its effects on adjustment to stressful life events. *Psychol Bull* 2010; 136(2): 257–301.
83. Folkman S. The case for positive emotions in the stress process. *Anxiety Stress Coping* 2008; 21(1): 3–14.
84. Rosenfeld B, Pessin H, Lewis C, Abbey J, Olden M, Sachs E, et al. Assessing hopelessness in terminally ill cancer patients: development of the Hopelessness Assessment in Illness Questionnaire. *Psychol Assess* 2011; 23(2): 325–36.
85. Breitbart W, Rosenfeld BD, Passik SD. Interest in physician-assisted suicide among ambulatory HIV-infected patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153(2): 238–42.
86. Frankl VE. Man's search for meaning. Simon and Schuster, 1985; 230 p.
87. Breitbart W. Reframing hope: meaning-centered care for patients near the end of life. Interview by Karen S. Heller. *J Palliat Med* 2003; 6(6): 979–88.
88. Greenstein M. The house that's on fire: meaning-centered psychotherapy pilot group for cancer patients. *Am J Psychother* 2000; 54(4): 501–11.
89. Greenstein M, Breitbart W. Cancer and the experience of meaning: a group psychotherapy program for people with cancer. *Am J Psychother* 2000; 54(4): 486–500.
90. Chochinov HM, Hack T, Hassard T, Kristjanson LJ, McClement S, Harlos M. Dignity and psychotherapeutic considerations in end-of-life care. *J Palliat Care* 2004; 20(3): 134–42.
91. Van Der Maas PJ, Van Delden JJ, Pijnenborg L, Looman CW. Euthanasia and other medical decisions concerning the end of life. *Lancet Lond Engl* 1991; 338(8768): 669–74.
92. Chochinov HM. Dignity-conserving care – a new model for palliative care: helping the patient feel valued. *JAMA* 2002; 287(17): 2253–60.
93. McClement SE, Chochinov HM, Hack TF, Kristjanson LJ, Harlos M. Dignity-conserving care: application of research findings to practice. *Int J Palliat Nurs* 2004; 10(4): 173–9.
94. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(11): 1187–96.