

Wpływ farmakoterapii przeciwdepresyjnej na przebieg choroby nowotworowej

Influence of antidepressant pharmacotherapy on the course of cancer

Waldemar Kryszkowski¹, Kinga Bobińska¹, Antoni Florkowski¹,
Piotr Pluta², Leszek Gottwald³, Piotr Gałęcki¹

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Florkowski

² Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Jezierski

³ Pracownia Medycyny Paliatywnej UM w Łodzi

Kierownik: dr n.med. A. Ciałkowska-Rysz

Summary

The coexistence of two or more diseases in one patient, especially in old age, is a common situation. The problem of drug effects, specifically speaking, their interaction and impact on the second condition still remains not fully explored and thus is very interesting. At the same time, it is commonly known that depression and cancer are some of the most frequently met disorders and following the WHO forecasts, their prevalence will constantly increase. In addition, it is worth noting that both the psychological and physical health of the patient suffering from cancer, are essential for proper co-operation, especially when it comes to adoption of recommended drugs. The case is aggravated by the fact that no standards of conduct in case of coexistence of the two diseases have been established and the results of research are very often contradictory. Therefore the issue discussed in this study seems to be very important and still valid. In this monograph the problem of the influence of antidepressant pharmacotherapy on the course of disease will be presented.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, depresja, nowotwór

Key words: pharmacotherapy, depression, cancer

Wstęp

Współistnienie u jednego pacjenta wielu chorób jest częste. Wynikiem tego jest potrzeba równoczesnego stosowania leków działających na poszczególne zaburzenia. Ciekawą, a jednocześnie nie do końca wyjaśnioną kwestią pozostaje wpływ leków na inne niż zgodne z ich głównym przeznaczeniem schorzenia. Równocześnie wiadomo, iż takie jednostki chorobowe, jak nowotwory i zaburzenia depresyjne są jednymi z najczęściej występujących chorób w społeczeństwie. WHO prognozuje, że depresja będzie trzecim co do częstości schorzeniem w XXI wieku po chorobach

układu krążenia i nowotworach złośliwych [1]. Poza tym leki przeciwdepresyjne są powszechnie stosowane w chorobach nowotworowych z powodu występujących w ich przebiegu objawów depresyjnych, takich jak: obniżony nastrój, niepokój, zaburzenia snu czy przewlekły ból (patrz dalej) [2]. W niniejszej pracy dokonaliśmy przeglądu piśmiennictwa dotyczącego współistnienia depresji i choroby nowotworowej, oraz potencjalnego wpływu leków przeciwdepresyjnych na rozwój i przebieg nowotworów złośliwych.

Epidemiologia

Obecność zaburzeń depresyjnych u ludzi z rozpoznaną chorobą nowotworową jest dość powszechna. Wynika to, jak wspomniano wcześniej, z wysokiej częstości występowania każdej z wymienionych chorób, jak również z faktu, iż choroba nowotworowa może sprzyjać ujawnieniu się zaburzeń depresyjnych. Dokładne określenie wielkości tego problemu jest trudne – szacuje się, że dotyczy on 20–80% pacjentów [3]. Wpływają na to takie czynniki, jak: rodzaj analizowanej populacji, zaawansowanie choroby nowotworowej oraz kryteria zespołu depresyjnego. Uważa się, że 10–25% pacjentów onkologicznych ma wskazania do zażywania leków przeciwdepresyjnych [4]. W badaniach przeprowadzonych u chorych na raka piersi wykazano, że jedna czwarta chorujących na ten nowotwór doświadczyła istotnego klinicznie obniżenia nastroju w ciągu roku od rozpoznania choroby [5]. Ocenia się również, że połowa z pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową ma wskazania do przyjmowania leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI [6]. Jedną z korzyści, jakie niesie ze sobą stosowanie leków z grupy SSRI, jest ich działanie łagodzące objawy menopauzy, których występowanie zbiega się często z rozpoznaniem nowotworu piersi [7]. U kobiet, otrzymujących leczenie antyestrogenowe (tamoxifen) mogą pojawić się uderzenia gorąca. W związku z tym stosowane są leki z grupy SSRI, które zmniejszają te objawy i ułatwiają kontynuację hormonoterapii [8].

Stwierdzono ponadto, że ludzie chorujący na depresję w podeszłym wieku (powyżej 70. roku życia) są w 88% bardziej narażeni na choroby nowotworowe w porównaniu ze zdrową psychicznie populacją [9]. Autorzy innych badań wykazali z kolei zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej u chorych na depresję trwającą ponad 6 lat [9]. Wyniki przedstawionych prac podkreślają rolę i potrzebę stosowania leków przeciwdepresyjnych u chorych na nowotwory.

Patogeneza

U chorego na nowotwór złośliwy mogą wystąpić wszystkie rodzaje depresji [10]. U pacjentów z depresją o podłożu endogennym ustalenie rozpoznania przeważnie jest jednoznaczne, a wiadomość o chorobie nowotworowej stanowi czynnik spustowy kolejnego epizodu depresyjnego [11]. W przypadku depresji psychogennej i organicznej dochodzi do zaburzeń reaktywnych lub adaptacyjnych na skutek informacji o rozpoznaniu choroby nowotworowej [12]. W ostatnim czasie zwraca się uwagę na

podobne mechanizmy psychopatogenetyczne rozwoju depresji niezależnie od typu nowotworu złośliwego [13].

Problematyka

Istnieją liczne badania, w których wykazano zależność pomiędzy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych a przebiegiem poszczególnych rodzajów chorób nowotworowych [14]. Jedne wykazują ich korzystny efekt terapeutyczny u pacjentów z nowotworami, inne – wskazują na potencjalne ryzyko ich stosowania [8, 15].

Niekorzystne interakcje między niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi a wybranymi lekami przeciwnowotworowymi

Badanie szlaków metabolizmu leków przeciwdepresyjnych wskazuje na potencjalne ryzyko ich negatywnego działania u chorych na raka piersi przyjmujących tamoksyfen. Leki z grupy SSRI metabolizowane są głównie przez podgrupę CYP2D6 enzymu P450 [16]. Jest to grupa enzymów biorących również udział w przekształcaniu tamoksyfenu w jego aktywny biologicznie metabolit – endoksyfen [17]. Istnieje zatem możliwość osłabienia działania tamoksyfenu u chorych przyjmujących SSRI. Zachodzi to na podobnej zasadzie, jak w przypadku chorych z mutacją genetyczną wyłączającą działanie enzymu CYP2D6 [8]. U tych osób zaobserwowano również zmniejszenie się stężenia endoksyfenu we krwi [8]. Wyniki badań klinicznych nie są jednak jednoznaczne i zależą prawdopodobnie od rodzaju stosowanego leku przeciwdepresyjnego [18]. W ostatnio opublikowanym badaniu stwierdzono zwiększoną śmiertelność wśród chorych na raka piersi przyjmujących równocześnie tamoksyfen i lek z grupy SSRI – paroksetynę [17]. Autorzy tego badania sugerują, że pogorszenie się wyników leczenia w tej grupie chorych może być związane z mechanizmem całkowitego blokowania enzymu CYP2D6 przez metabolity paroksetyny. Jednocześnie nie zaobserwowano w tym badaniu wzrostu śmiertelności u chorych przyjmujących inny lek przeciwdepresyjny – fluoksetynę. Jest to o tyle zaskakujące, iż lek ten jest silnym blokerem enzymu CYP2D6. Aby do minimum zmniejszyć działanie antagonistyczne tamoksyfenu i leków przeciwdepresyjnych w stosunku do opisywanego enzymu, należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdepresyjnych w tej grupie chorych. Dlatego też w leczeniu depresji u chorych na raka piersi otrzymujących tamoksyfen zaleca się podawanie citalopramu lub escitalopramu [19]. Wykazano, że leki te w najmniejszym stopniu hamują CYP2D6 [16, 18, 20]. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby któryś z tych leków miał negatywny wpływ na wyniki leczenia chorych na raka piersi [19].

Analiza historii prac nad wspomnianym problemem dowodzi jego dużej trudności, a jednocześnie świadczy o zmianie poglądów w tej kwestii. W jednym z pierwszych badań wykazano zwiększone ryzyko nowotworu sutka podczas stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, TLPD) oraz inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) [21]. Stwierdzono również hamujący wpływ selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) na proliferację nowotworu, przy jednoczesnym zmniejszeniu tego ryzyka podczas przyjmowania TLPD i pozostałych leków prze-

ciwdepresyjnych [22]. Kolejne lata przyniosły zmianę poglądów. Najnowsze badania wykazują negatywne działanie TLPD, a z grupy SSRI takie właściwości ma tylko paroksetyna [23]. Warto zaznaczyć, że różnice nie osiągają istotności statystycznej, stąd daje się zaobserwować ogólny trend w najnowszym piśmiennictwie mówiący o braku wpływu leków przeciwdepresyjnych na rozwój procesu nowotworowego [24].

Wpływ serotoniny na rozwój niektórych nowotworów

Chemioprofilaktyka jest rzadko stosowaną metodą postępowania. Przeprowadza się ją u osób z dużym obciążeniem genetycznym. Należy do nich przykładowo wąska grupa chorych z mutacją BRCA1 otrzymujących tamoksyfen. Natomiast chemioterapia po zdiagnozowaniu nowotworu, traktowana jako uzupełnienie zabiegu chirurgicznego lub jako monoterapia, jest powszechną metodą postępowania. Stosowana jest także u ludzi z polipowością rodzinną, u których prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka jelita grubego jest stuprocentowe. Na podstawie badań ustalono, że zażywanie aspiryny może zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia o 50% [25]. Ograniczona liczba badań dotyczy wpływu leków przeciwdepresyjnych na osoby objęte chemioprofilaktyką nowotworową. Z przeprowadzonych ostatnio analiz wynika korzystny efekt wspomnianej farmakoterapii [26]. Zaznaczyć trzeba, iż poprzedzone one były badaniami na zwierzętach, u których po raz pierwszy potwierdzono ich właściwość polegającą na hamowaniu rozwoju chemicznie wywołanego nowotworu jelita grubego [27]. Podjęcie badań w tym kierunku opierało się początkowo na twierdzeniu, iż serotonina jest potencjalną substancją rakotwórczą [28]. W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych na liniach komórkowych wykazano nawet, że ma ona działanie nasilające proliferację komórek rakowych [29]. Na podstawie ostatnio otrzymanych danych wysunięto hipotezę, że leki obniżające stężenie serotoniny w osoczu mogłyby zmniejszać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory złośliwe [26]. Przeciwnie obserwacje uzyskano w przypadku TLPD. Badania na zwierzętach dowiodły, że leki z grupy TLPD nasilają proliferację komórek nabłonka gruczołowego, powodując wzrost częstości rozwoju gruczolakoraka jelita grubego [30]. Schaik i Graf [31] podzielili grupę TLPD na substancje o działaniu genotoksycznym i leki nie wykazujące takiego działania. Jak wynika z opisu, obecny stan wiedzy uzależnia wpływ leków przeciwdepresyjnych na raka jelita grubego od ich rodzaju, tzn. grupy, do której należą [26]. Wyniki badań traktować należy jednak z pewną rezerwą. Poza możliwymi błędami w ich przeprowadzeniu, wziąć pod uwagę należy także np. ograniczoną dostępność osób przyjmujących leki psychiatryczne do badań przesiewowych, co bezpośrednio przekłada się na rozpoznawalność nowotworu [26]. Poza tym w większości badań nie bierze się pod uwagę czynników, które jednocześnie sprzyjają rozwojowi nowotworu i depresji. Dla przykładu można podać niezdrowy tryb życia, palenie papierosów czy otyłość [26]. Korzystny wpływ leków przeciwdepresyjnych na przebieg choroby nowotworowej może być pośredni – poprawa stanu psychicznego korzystnie odbija się na współpracy z pacjentem, przede wszystkim w zakresie stosowanych leków.

Zasadnicza, a jednocześnie nie wyjaśniona do tej pory, pozostaje kwestia mechanizmu, który opisywałby wpływ depresji na chorobę nowotworową. Większość

naukowców nie znajduje takiego związku [32], choć występują badania o przeciwnych rezultatach [33]. Jest oczywiste, że już sama wiadomość o rozpoznaniu choroby może być czynnikiem spustowym pojawienia się zaburzeń depresyjnych. Natomiast nie są do tej pory wyjaśnione mechanizmy, które odpowiedzialne byłyby za zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia depresji lub innych zaburzeń nastroju w przebiegu choroby nowotworowej.

Koncepcja prostaglandynowa

Kolejna koncepcja wiążąca choroby nowotworowe z farmakoterapią przeciwdepresyjną opiera się na udziale prostaglandyn. Początkowo traktowano je głównie jako „przełączniki” w komórce. Obecnie uważa się, że biorą udział w każdym procesie komórkowym i mogą wpływać na każdą ich strukturę [34]. Działają poza tym na sygnalizację międzykomórkową [35], a także ekspresję genów [36]. Wiadomo jednocześnie, że istnieje wiele mechanizmów, które mogą doprowadzić do powstania nowotworu, np.: aktywacja onkogenu, zakażenie wirusowe, zahamowanie apoptozy itd. Zgodnie z dzisiejszym stanem wiedzy, we wszystkich tych mechanizmach mogą brać udział prostaglandyny [37]. Przejawiać mogą zarówno działanie pro- jak i przeciwnowotworowe [38]. Wykazują więc właściwości regulacyjne [39], a poszczególne ich rodzaje wywołują niekiedy przeciwne efekty w organizmie. Przykładem może być przeciwkrzepliwe działanie PG D2 i prozakrzepowe właściwości tromboksanu. Wykazano jednocześnie, że leki przeciwdepresyjne mają działanie antyprostaglandynowe [40]. Potwierdzono, iż fenelzynę cechują większe właściwości hamujące prostaglandynę E2 niż indometacynę [41]. Spośród trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) imipramina i klomipramina są jednocześnie słabymi agonistami i mocnymi antagonistami PG E2 [42]. Ostatnia właściwość jest charakterystyczna także dla fluoksetyny [42]. Inne cechy leków przeciwdepresyjnych to ich działanie immunostymulujące, przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne [39].

Zgodnie z opisywaną koncepcją, główną właściwością leków przeciwdepresyjnych jest ich regulacyjny wpływ na prostaglandyny. Przejawia się to w zmniejszeniu prostaglandyny E2, której nadmiar obniża odporność komórkową i humoralną, a tym samym ułatwia rozwój drobnoustrojów [39]. Innym przykładem jest zwiększenie aktywności dehydroxynazy prostaglandynowej, która odpowiada za metabolizm prostaglandyn, a której niedobór wykazano w nowotworze jelita grubego [41].

Inne obserwacje kliniczne

Na podstawie badań stwierdzono liczne zależności między poszczególnymi rodzajami nowotworów a lekami przeciwdepresyjnymi. Podejrzewano pozytywny związek między rakiem wątroby a amitryptyliną, należącą do TLPD [43]. Opisy sugerują także zależność pomiędzy rakiem jajnika a stosowaniem leków przeciwdepresyjnych i benzodiazepin [44]. Poprzez stymulowanie dokomórkowego prądu wapniowego, fosforylacji tyrozyny i down-regulation genów c-myc i nm23, SSRI indukują apoptozę komórek Burkitta [45]. Tę samą właściwość wykazano także w stosunku do TLPD,

jednak mechanizm tego procesu jest inny i opiera się na zaburzeniu cyklu komórkowego przez te leki przeciwdepresyjne [14].

Jednocześnie istnieją badania nie znajdujące jakiegokolwiek związku między lekami przeciwdepresyjnymi (LP) a chorobą nowotworową [46].

Jeszcze raz należy podkreślić, iż wymienione koncepcje są tylko jednymi z wielu, jednak w stosunku do nich przeprowadzono najwięcej badań klinicznych.

Inne właściwości leków przeciwdepresyjnych

Należy także podkreślić niektóre właściwości leków przeciwdepresyjnych, które nie powodują zmniejszenia częstości występowania nowotworów, ale ułatwiają walkę z nimi. Należy do nich przykładowo właściwość wenlafaksyny polegająca na zmniejszeniu uderzeń gorąca [43]. Objaw ten może być zarówno efektem ubocznym chemioterapii, jak i przejawem menopauzy (patrz wcześniej) [43]. Stosunkowo częstym następstwem chemioterapii są wymioty, których natężenie i częstość zmniejsza nefazodon [44]. Rzadko stosowane inhibitory monoaminooksydazy charakteryzują się właściwościami chroniącymi nienowotworowe komórki poddane chemioterapii i promieniowaniu jonizującemu [45]. Poza tym, poprzez swoje główne działanie poprawiające nastrój, sen i apetyt, leki przeciwdepresyjne ułatwiają funkcjonowanie osób z chorobą nowotworową [38].

Podsumowanie

Dokładne określenie wpływu leków przeciwdepresyjnych na przebieg choroby nowotworowej, choć trudne i do dzisiaj nie rozstrzygnięte, jest bardzo ważne dla zdrowia publicznego. Wykazanie negatywnych następstw stosowania farmakoterapii pozwoli uchronić pacjentów od wielu, często zagrażających życiu, powikłań. Jeśli natomiast stosowanie LP wpływa korzystnie na pacjentów z nowotworem, pozwoli to nie tylko zmniejszyć częstość występowania nowotworów, ale także ułatwi codzienne ich funkcjonowanie [24].

Jak wspomniano wcześniej, istnieje wiele problemów związanych z przeprowadzeniem dokładnych badań w tym kierunku. Poza wymienionymi wcześniej, należy zwrócić uwagę na fakt, iż stosowanie LP jest długotrwałe, a ocena ich wpływu zazwyczaj krótsza [24]. Zaznaczyć należy na koniec, że pomimo oporu lekarzy niektórych specjalności przed włączeniem leku przeciwdepresyjnego [3], zachodzą przesłanki ich korzystnego działania. Poza tym, nie leczona depresja znacznie utrudnia diagnostykę nowotworu [46], zwiększa częstość konsultacji klinicznych, podnosi sumaryczne koszty leczenia, przedłuża hospitalizację [47], a przede wszystkim zwiększa ryzyko podjęcia próby samobójczej [48]. Argumentem przemawiającym za zastosowaniem LP jest także fakt, iż poprawa u pacjentów występuje w 80–90% [10].

Analizując dostępne piśmiennictwo, stwierdzić należy, że odpowiedź na pytanie o wpływ farmakoterapii przeciwdepresyjnej na wywołanie i przebieg choroby nowotworowej nie jest jednoznaczna. Opierając się na koncepcji związanej z cytochromem CYP2D6, większość autorów nie zauważa negatywnego wpływu citalopramu i esci-

talopramu na osoby z rakiem piersi przyjmujące tamoksyfen [19]. Przeciwnie obserwacje dotyczą paroksetyny [17]. Co do innych substancji z tej grupy, przeprowadzone badania dostarczają sprzecznych wniosków. Badania związane z koncepcją odnoszącą się do cytochromu CYP2D6 w zdecydowanej większości przypadków przedstawiają negatywny wpływ TLPD na przebieg choroby nowotworowej [30]. Stwierdzić zatem należy, iż unikać trzeba ich stosowania w tej chorobie. Nie potwierdzają tego obserwacje oparte na udziale PG w organizmie człowieka i ich wpływie na nowotwór [41]. Wyniki badań odnoszące się do LP z innych grup są niejednoznaczne, stąd wnioskowanie o ich wpływie na proces nowotworowy jest niepewne.

W związku z istnieniem wielu niejasności i sprzeczności, problem wpływu farmakoterapii przeciwdepresyjnej na przebieg chorób nowotworowych wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Влияние антидепрессивной терапии на течение опухолевой болезни

Содержание

Сосуществование двух или более болезней у одного пациента, особенно в старшем возрасте, встречается очень часто. Интересным, но не достаточно известным фактом, остается в таких случаях проблема действия лекарств, а прежде всего их взаимной интеракции, как и влияния на вторую болезнь. Одновременно известно, что депрессия и опухолевые заболевания являются одними из наиболее часто присутствующими в обществе болезней. Согласно с прогнозами ВОЗ их распространение среди популяции будет увеличиваться. Кроме того, можно обозначить, что так психическое состояние, как и соматическое состояние пациента, вызванное опухолевой болезнью, имеет существенное значение для правильной совместной работы, особенно при назначении и приема лекарств больными. Проблему ухудшает факт, поскольку нет стандартов для поведения терапевтического характера в случаях сосуществования этих болезней, а выводы, исходящие из научных исследований часто противоположные. В связи с этим положением в настоящей работе предпринята проблематика, по-видимому, является важной и постоянно актуальной. В представляемой монографии предложены вопросы влияния фармакотерапии антидепрессивными препаратами на течение опухолевой болезни.

Einfluss von antidepressiver Pharmakotherapie auf den Verlauf der Krebserkrankung

Zusammenfassung

Die Komorbidität von zwei oder mehreren Krankheiten bei einem Patienten, besonders im hohen Alter, ist eine verbreitete Situation. Interessant und nicht zu Ende untersucht ist das Problem der Wirkung von Medikamenten, und genau ihre gegenseitige Einwirkung und der Einfluss auf die andere Erkrankung. Gleichzeitig weiß man, dass die Depression und Krebs die häufigsten Krankheiten in der Gesellschaft sind. Gemäß den WHO Prognosen soll ihre Verbreitung unter der Population steigen. Außerdem muss man betonen, dass sowohl der psychische Zustand als auch der somatische Zustand, der durch Krebs verursacht wird, eine signifikante Bedeutung für die richtige Zusammenarbeit haben, besonders wenn es um die Einnahme der vorgeschriebenen Arzneimittel geht. Die Sache sieht um so schlechter aus, dass im Falle der Komorbidität dieser Krankheiten bisher noch keine Verfahrensstandards geschaffen wurden. Die Schlussfolgerungen, die man aus wissenschaftlichen Studien ziehen kann, schließen sich oft gegenseitig aus. Im Zusammenhang damit scheint die Problematik dieser Arbeit sehr wichtig und immer aktuell zu sein. In der vorliegenden Monografie wird der Einfluss der antidepressiven Pharmakotherapie auf den Verlauf der Krebserkrankung dargestellt.

L'influence de la pharmacothérapie antidépressive sur le cours du cancer

Résumé

La coexistence de deux ou plus maladies chez un patient, surtout chez le patient âgé arrive très souvent. L'effet thérapeutique des médicaments appliqués dans les cas pareils reste peu connu, surtout leurs interactions et leurs influences sur les autres maladies. En même temps on sait que la dépression et le cancer sont les maladies très fréquentes dans la population et d'après les prévisions de WHO leur nombre va augmenter. De plus il faut souligner que l'état mental et l'état somatique du patient souffrant du cancer sont très importants pour la coopération du patient et du médecin, surtout pour l'usage des médicaments administrés. Pourtant on n'a pas élaboré des standards thérapeutiques dans les cas en question et les conclusions des recherches sont contradictoires souvent. Ce travail discute ces problèmes, toujours importants et actuels en présentant le problème de l'influence de la pharmacothérapie antidépressive sur le cours du cancer.

Piśmiennictwo

1. Santorius N. *Contemporary civilization and the epidemiology of mental disorders*. XXIX Zjazd Psychiatrów Polskich, Bydgoszcz–Toruń, 1998.
2. Keller MB, Boland RJ. *Antidepressants*. W: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, red. *Psychiatry*. 2 edycja. Hoboken: John Wiley and Sons; 2003, s. 1990–2032.
3. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S i in. *Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study*. *Cancer* 1996; 78 (5): 1131–1137.
4. Cullivan R, Crown J, Walsh N. *The use of psychotropic medication in patients referred to a psycho-oncology service*. *Psycho-Oncol.* 1998; 7: 301–306.
5. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ i in. *Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment*. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2008; 30: 112–126.
6. Coyne JC, Palmer SC, Shapiro PJ i in. *Distress, psychiatric morbidity, and prescriptions for psychotropic medication in a breast cancer waiting room sample*. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2004; 26: 121–128.
7. Soares CN, Poitras JR, Prouty J i in. *Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms*. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 473–479.
8. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J i in. *Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors*. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 18.
9. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M i in. *Chronically depressed mood and cancer risk in older persons*. *J. Natl Cancer Inst.* 1998; 90 (24): 1888–1893.
10. Trzebiatowska IA. *Leczenie depresji w chorobie nowotworowej – aspekty praktyczne*. *Psychoonkol.* 1999; 4: 47–52.
11. Massie MJ, Holland JC. *Depression and the cancer patient*. *J. Clin. Psychiatry* 1990; 75: 12–7.
12. De Walden-Gałuszko K. *U kresu*. Gdańsk: Wyd. Med. MAKmed; 1996.
13. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR i in. *Depression in patient with cancer. Diagnosis, biology and treatment*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52 (2): 89–99.
14. Arimochi H, Morita K. *Characterization of cytotoxic actions of tricyclic antidepressants on human HT29 colon carcinoma cells*. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 541 (1–2): 17–23.
15. Dezentje V, van Blijderveen NJ, Gelderblom H i in. *Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study*. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 18.

16. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT i in. *The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes*. Brit. J. Clin. Pharmacol. 1992; 34: 262–265.
17. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T. *Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study*. BMJ 2010; 340: 693.
18. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D i in. *Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram*. Brit. J. Cancer 2008; 99: 616–621.
19. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA i in. *Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression*. Am. J. Psychiatry 2008; 165: 1251–1255.
20. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K i in. *Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 51: 73–78.
21. Wallace RB, Sherman BM, Bean JA. *A case-control study of breast cancer and psychotropic drug use*. Oncol. 1982; 39: 279–283.
22. Kelly JP, Rosenberg L, Rao RS i in. *Is antidepressant use associated with the occurrence of breast cancer?* Am. J. Epidemiol. 1998; 147 (supl.): 69.
23. Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G i in. *Antidepressant medication use and breast cancer risk*. Am. J. Epidemiol. 2000; 151: 951–957.
24. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT. *Antidepressant use and the risk of breast cancer: A non-association*. J. Clin. Epidemiol. 2001; 54: 728–734.
25. Pereg D, Lishner M. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer*. J. Intern. Med. 2005; 258: 115–123.
26. Xu W, Tamim H, Shapiro S i in. *Use of antidepressants and risk of colorectal cancer: a nested case-control study*. Lancet Oncol. 2006; 7: 301–308.
27. Tutton PJ, Barkla DH. *Influence of inhibitors of serotonin uptake on intestinal epithelium and colorectal carcinomas*. Brit. J. Cancer 1982; 46: 260–265.
28. Seretis E, Gavril A, Agnantis N i in. *Comparative study of serotonin and bombesin in adenocarcinomas and neuroendocrine tumors of the colon*. Ultrastruct. Pathol. 2001; 25: 445–454.
29. Barkla DH, Tutton PJ. *Influence of histamine and serotonin antagonists on the growth of xenografted human colorectal tumours*. J. Natl Cancer Inst. 1981; 67: 1207–1211.
30. Iishi H, Tatsuta M, Baba M i in. *Enhancement by the tricyclic antidepressant, desipramine, of experimental carcinogenesis in rat colon induced by azoxymethane*. Carcinogen. 1993; 14: 1837–1840.
31. Van Schaik N, Graf U. *Genotoxicity evaluation of five tricyclic antidepressants in the wing somatic mutation and recombination test in drosophila melanogaster*. Mutat. Res. 1991; 260: 99–104.
32. Dalton SO, Boesen EH, Ross L i in. *Mind and cancer: do psychological factors cause cancer?* Eur. J. Cancer 2002; 38: 1313–1323.
33. Kroenke CH, Bennett GG, Fuchs C i in. *Depressive symptoms and prospective incidence of colorectal cancer in women*. Am. J. Epidemiol. 2005; 162: 839–848.
34. Fitzpatrick FA. *Cyclooxygenase enzymes: regulation and function*. Curr. Pharm. Des. 2004; 10 (6): 577–588.
35. Armato U, Andreis PG. *Prostaglandins of the F series are extremely powerful growth factors for primary neonatal rat hepatocytes*. Life Sc. 1983; 33: 1745–1755.
36. Hughes-Fulford M. *Prostaglandin regulation of gene expression and growth in normal and malignant tissues*. Adv. Exp. Med. Biol. 1997; 400 A: 269–278.

37. Lieb J. *Antidepressants, prostaglandins and the prevention and treatment of cancer*. Med. Hypoth. 2007; 69: 684–689.
38. Lieb J. *The multifaceted value of antidepressants in cancer therapeutics*. Eur. J. Cancer 2008; 44: 172–174.
39. Lieb J. *Lithium and antidepressants: stimulating immune function and preventing and reversing infection*. Med. Hypoth. 2007; 69: 8–11.
40. Frank M, Hendricks S, Johnson D i in. *Antidepressants augments natural killer cell activity: in vivo and in vitro*. Neuropsychobiol. 1999; 39 (1): 18–24.
41. Lee R. *The influence of psychotropic drugs on prostaglandin biosynthesis*. Prostaglandins 1974; 5 (1): 63–68.
42. Yaron I, Shirazi I, Judovich R i in. *Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures*. Arthritis Rheum. 1999; 42 (12): 2561–2568.
43. Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. *Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine*. Anticancer Drugs 2003; 14 (6): 423–425.
44. Khouzam HR, Monteiro AJ, Gerken ME. *Remission of cancer chemotherapy-induced emesis during antidepressant therapy with nefadazone*. Psychosom. Med. 1998: 60.
45. Seymour CB, Mothersill C, Mooney R i in. *Monoamine oxidase inhibitors l-deprenyl and clogyline protect nonmalignant human cells from ionizing radiation and chemotherapy toxicity*. Brit. J. Cancer 2003; 89 (10): 1979–1986.
46. Thompson DS, Shear MK. *Psychiatric disorder and gynecological oncology: A review of the literature*. Gen. Hosp. Psychiatry 1998; 20 (4): 241–247.
47. Valente SM, Saunders JM. *Diagnostic and treatment of major depression among people with cancer*. Cancer Nurs. 1997; 20 (3):168–177.
48. Evans DL, Staab J, Ward H i in. *Depression in the medically ill: management consideration*. Depres. Anx. 1996–97; 4 (4): 199–208.

Adres: Waldemar Kryszkowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159

Otrzymano: 26.02.2011
Zrecenzowano: 18.03.2011
Otrzymano po poprawie: 18.04.2011
Przyjęto do druku: 15.11.2011