

# Antidepresszívumok hatásai komorbid onkológiai és depressziós betegeknél

KOVÁCS GÁBOR<sup>1</sup> ÉS PÉTER LÁSZLÓ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pozitron-Diagnosztika Központ, Budapest

<sup>2</sup> Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Honvédkórház, Pszichiátriai Osztály, Budapest

A klinikus számára problémát jelenthet, hogy komorbiditás esetén az egyik kórfolyamat terápiájában alkalmazott gyógyszer hogyan hat a másik betegségre. A daganatos betegségek kialakulását, lefolyását a depresszió jelentősen befolyásolja, ezért indokolt korai diagnózisa és terápiája, amelyben elsődleges szerepe az antidepresszívumoknak van. Közleményünkben döntően az elmúlt években megjelent vizsgálatok segítségével áttekintjük az antidepresszívumoknak a komorbid hangulatzavarra, az onkológiai betegségek lefolyására valamint magára a tumoros folyamatra kifejtett hatását. A daganatos betegek a depresszió terápiájára az átlagpopulációhoz hasonlóan reagálnak, a tolerálhatóságban sincs lényeges különbség. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy az antidepresszívumok növelték a tumorok kialakulásának rizikóját, negatívan befolyásolták a lefolyásukat, és fokozták a mortalitást. Az utóbbi évek epidemiológiai, klinikai vizsgálatai nem igazolták ezt, sőt, az eredmények azt bizonyítják, hogy például a gliómák, hepatocelluláris tumorok kimenetelét az antidepresszívumok alkalmazása javította. Mint bármely gyógyszer, az antidepresszívumok sem csak az úgynevezett célterületen fejtik ki hatásukat, hanem a szervezet más régióiban, így a tumoros szövetekben is. A legutóbbi preklinikai vizsgálatok szerint elősegítik a daganatsejtek apoptózisát, befolyásolják az autofágiát, „chemosensitizer”-ként fokozzák a daganatellenes szerek hatékonyságát. Az eddigi ismereteink szerint az antidepresszívumok közvetlen és indirekt módon is tumorelles hatást fejtenek ki, azonban széleskörű alkalmazásukhoz további tumor- és szerspecifikus vizsgálatok szükségesek.

*(Neuropsychopharmacol Hung 2018; 20(3): 81–93)*

**Kulcsszavak:** komorbiditás, onkológiai betegség, depresszió, antidepresszívumok

## BEVEZETÉS

A depresszió illetve a depresszív spektrum kapcsolata biológiai folyamatokkal egyre intenzívebb kutatások tárgya. Az egyes vizsgálatok alapján születnek egymást is átfedő koncepciók, mint például az immunológiai-inflammátoros megközelítés (Raison&Miller, 2011), vagy a depresszió mint az agyat érő káros hatásokra adott nem specifikus válasz (Strakowski et al., 20013). Sotelo és Nemeroff áttekintő közleményükben a depresszió és a szomatikus betegségek széles sávon mozgó és már lényegében bizonyított összefüggései alapján az egész szervezet (mint rendszer) betegségek tartják a depressziót (Sotelo&Nemeroff, 2017).

Ugyanakkor a depresszió és a szomatikus megbetegedések közötti bidirekcionális kapcsolat bizonyítottan tűnik: azaz „A” betegség egy közös biológiai alapon keresztül hozható összefüggésbe „B” beteg-

séggel (Kovács, 2014). Ilyen közös biológiai alapja lehet az immunrendszer, az immunológiai faktorok, a hipofízis-hipotalamusz-mellékvese (stressz) tengely, a transzmitter rendszerek funkcionális/strukturális változása, a depresszió és kardiológiai/endokrin/onkológiai stb. betegségek együttes előfordulásának. A komorbiditás tágabb értelmezése szerint a kórfolyamatok időben eltolódottan is manifesztálódhatnak, amire magyarázat az előzőekben leírt dinamikus kialakuló biológiai alap.

Az organikus kórfolyamatokban a depresszió gyakorisága az epidemiológiai vizsgálatokban jelentős szórást mutat (10-25%). A hangulatzavarok és daganatos betegségek együttes előfordulását is kisebb-nagyobb eltérésekkel mérik. Egy 70 – DSM illetve BNO kritériumokat alkalmazó – vizsgálat adatait összegző metaanalízis szerint onkológiai és hematológiai osztályon fekvő betegek körében a major depresszió

prevalenciája 14,9% volt (Mitchel et al, 2011). A vizsgálatok döntő többsége mindenesetre azt mutatja, hogy a szomatikus betegségekben a depresszió előfordulása jóval magasabb az átlagpopulációhoz viszonyítva, ami a komorbid betegségek korai diagnosztikájának és párhuzamos terápiájának jelentőségét bizonyítja.

A rendelkezésre álló adatok szerint a depresszió szerepet játszik a tumoros kórfolyamatok kialakulásában, lefolyásában, kimenetelében egyaránt, ugyanakkor a daganatos betegségek az egyén számára egyrészt folyamatos stresszt jelentenek, másrészt fiziológiai folyamatokat indukálnak, és ezek a tényezők együttesen hangulatzavarhoz vezethetnek. A kétirányú kapcsolat biológiai alapját az előzőekben említett folyamatok képezik (Péter, 2018).

Komorbiditás során figyelmet érdemel a klinikus részéről a komedikáció, nevezetesen, hogy az „A” kórfolyamatra adott gyógyszerek hogyan hatnak a „B” betegség kialakulására, kimenetelére illetve vice versa, valamint, hogy az egyes szerek között pedig bekövetkezik-e esetleg interakció (Kovács, 2014).

A depresszió kezelésében elsődleges a farmakoterápia, ezen belül is az antidepresszívumok (AD) alkalmazása. Hatásmechanizmusuk az agyi transzmitter rendszerek regulálása, a neuronok közötti jelátvitel, ezáltal pedig az interneuronális másodlagos-harmadlagos szignál befolyásolása, ennek következtében a gén-expresszió, illetve a sejt fehérjeszerkezetének megváltoztatása. Az antidepresszívumok döntő többsége az agyi szerotoninrendszeren fejt ki hatását, ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy maga a szerotonin, illetve receptorai a periférián is kimutathatók, többek között pl. a bélrendszerben, az immunrendszerben, a májban, a trombocitákban (El-Merahbi et al, 2015). Tehát ha a szervezetbe szerotoninrendszeren ható szert viszünk be, számolnunk kell a periférián is akár pozitív, akár negatív hatásaival.

Az előzők alapján felmerül a kérdés, hogy maga az antidepresszívum hogyan hat az onkológiai betegség kialakulására, lefolyására, kimenetelére, nem mellékesen a komorbid depresszió gyógyulására. Befolyásolja-e a tumor patofiziológiáját, létrehoz-e morfológiai változást, kifejti-e karcinogén vagy éppen anti-cancer hatást?

### **ANTIDEPRESSZÍVUMOK HATÉKONYSÁGA ONKOLÓGIAI BETEGEKNÉL MANIFESZTÁLÓDOTT DEPRESSZIÓRA**

Az onkológiai betegeknél manifesztálódó depresszió hátterében maguk a tumoros folyamatok, az immunológiai változások, a krónikus pszichológiai

stressz, a hipofízis-hipotalamusz-mellévese (HPA) tengely és a transzmitterrendszerek diszfunkciója egyaránt kimutatható (Péter, 2018). Elméletileg az antidepresszívumok ezekre a funkcionális és morfológiai változásokra egyaránt kedvezően hatnak, tehát a komorbid manifesztálódó depresszió klinikai javulása, netán gyógyulása elvárható lenne. Az alábbiakban döntően az utóbbi évtizedben megjelent metaanalízisek, áttekintő tanulmányok segítségével keresünk választ arra, hogy a klinikai gyakorlat tapasztalatai alapján az elvárás jogos-e.

A 2006-ban megjelent áttekintő közlemény a beválasztási kritériumoknak megfelelően 6 korábbi placebo kontrollált farmakológiai vizsgálat eredményeit elemezte. A vizsgálatokban két szelektív-szerotoninviszavétel-gátló (SSRI) és egy triciklusos (TCA) antidepresszívum szerepelt. A paroxetinnel szignifikánsan jobb gyógyulást sikerült elérni melanoma malignum csoportban, valamint mamma tumoros betegeknél. Ugyancsak a paroxetin csökkentette szignifikánsan a depresszív tüneteket különböző típusú tumoros betegeknél (ginekológiai és tüdőtumor, hematológiai rosszindulatú folyamatok). A fluoxetin nem mutatott szignifikáns eltérést a depresszió javulásában különböző típusú tumoros betegcsoportokban (mamma, ginekológiai, hematológiai). Ugyanakkor szignifikánsan csökkentette a depresszív tüneteket szolid tumoros betegeknél. Az egyetlen tetraciklusos szer, a mianserin szignifikánsan csökkentette a depresszív tüneteket a mamma karcinómás betegcsoportban. A betegek a gyógyszeres csoportokban a placebohoz hasonló tolerabilitást mutattak, csak az egyik fluoxetin vizsgálatban tolerálták kevésbé a szert a betegek a placebohoz viszonyítva (Williams & Dale, 2006).

2011-ben megjelent metaanalízis a depresszió és krónikus komorbid szomatikus betegek antidepresszív terápiájának hatékonyságát és tolerabilitását tekintette át (Taylor et al, 2011). Hat korábbi vizsgálatot vont be a különböző tumoros betegek farmakoterápiájával foglalkozó vizsgálatok közül. Három vizsgálat az SSRI szerek előnyét mutatta a TCA szerekkel szemben, egy vizsgálat nem talált különbséget, kettő pedig a TCA szereket mutatta hatékonyabbnak. A vizsgálatok egyike sem tudott statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni.

2011-ben Ng és mtsai egy áttekintő közleményben foglalkoztak az onkológiai betegek körében előforduló depresszió prevalenciájával és farmakoterápiájával. A korábbi metaanalízisekben szereplő vizsgálatokon kívül, még kettőt vettek figyelembe. Az egyik a mianserint szignifikánsan hatékonyabbnak találta a place-

bohoz viszonyítva különböző manifesztációjú tumoros betegeknél, a másik pedig a paroxetin és amitriptilin összehasonlítása során mindkettőt hatékonynak találta a mamma tumoros betegek depressziójának kezelésében (Ng et al, 2011).

Egy 2013-ban megjelent metaanalízisben head-to-head randomizált vizsgálatok közül az egyik a fluoxetin hatékonyságát hasonlította össze desipraminnal mamma karcinómás betegek körében. A két aktív szer hatékonysága között nem volt különbség. A másik vizsgálatban különböző típusú tumoros betegek körében a mianserin csoportban szignifikáns javulás következett be, míg ugyanez nem volt kimutatható az imipramin csoportban. A korábban már említett placebo kontrollált vizsgálatokon kívül egy szerepel, amelyben a mamma karcinómás betegek fluoxetint szedő csoportja szignifikáns javulást mutatott a placebo csoporthoz viszonyítva (Latuidis&Mathiak, 2013).

2014-ben Riblet és mtsai az addigi, és az előzőekben már ismert RCT vizsgálatok alapján mintegy összegzést adtak az egyes antidepresszívumok hatékonyságáról és tolerálhatóságáról tumoros betegeknél. Az alfa-2-adrenerg receptor antagonistá mianserin valamint két SSRI szer, a fluoxetin és paroxetin egyaránt hatékonynak bizonyult a tumoros betegek depressziójának kezelésében. A TCA szerek közül a desipramin és amitriptilin hatékonysága nem volt kimutatható. A mellékhatások tekintetében az SSRI szerek bizonyultak előnyösnek. Szerzők megállapítják, hogy a vizsgálatok metodológiája, a különböző populációk, esetszámok, az egyes tumorok stádiumainak, a depresszív tünetek súlyosságának különbözősége miatt nehéz általános következtetést levonni, további, specifikáltabb klinikai vizsgálatokra lenne szükség (Riblet et al, 2014).

2015-ben jelent meg egy újabb metaanalízis, amelyben szigorú kritériumok szerint 19 vizsgálatot tekintettek át és elemezték eredményeiket. A korábbi hasonló áttekintésekhez képest több változót vettek figyelembe: olyan vizsgálatokat, amelyekben az onkológiai betegséghez depresszió, vagy depresszív tünetek, vagy distresszt okozó szindrómák társultak. Az addig vizsgált SSRI szerek (fluoxetin, paroxetin) mellett a sertralin, citalopram és escitalopram is bekerült az elemzésbe a mianserin mellett. Az áttekintésbe bevont vizsgálatok heterogenitása elég jelentős volt, így abszolút bizonyossággal bíró következtetéseket nehéz volt levonni. A hatékonyságra vonatkozóan megállapították, hogy az antidepresszívumok mind hatékonynak bizonyultak a depresszió, a depresszív szindrómák és a distressz tünetek kezelésére. A betegek életminősége egyértelműen javult, a szereket jól

tolerálták. A hatékonyság szignifikánsan jelentősebb volt hosszútávú alkalmazás során. Tekintettel arra, hogy a mianserin kevés helyen van forgalomban, viszont a mirtazapin hasonló szer, így szükségesnek tartják az utóbbi intenzívebb vizsgálatát (Ostuzzi et al, 2015).

2017-ben Caruso és mtsai kritikai elemzést jelentettek meg, az áttekintett szakirodalom alapján a tumoros betegek körében előforduló depressziós spektrum diagnosztikai, epidemiológiai és terápiás vizsgálatai alapján. Véleményük szerint elégtelenek azok az adatok, amelyek rendelkezésre állnak az antidepresszívumok alkalmazására vonatkozóan. Ennek több okát sorolják fel: kevés a randomizált-kontrollált vizsgálat, nincs igazán követéses, több hónapos vizsgálat, jelentős a klinikai és statisztikai heterogenitás, alacsony az elemszám (Caruso et al, 2017).

2018-ban jelent meg a Cochrane elemzés, amelyben a szokásos szigorú kritériumok alapján mindössze tíz randomizált/kontrollált vizsgálatot (885 beteg) vontak be az analízisbe az 1946-tól megjelentek közül. Nem találtak szignifikáns különbséget az antidepresszívumok és placebo között az akut fázisban a depresszív spektrumba tartozó betegeknél. Szintén nem volt különbség a TCA és SSRI szerek között. Hosszútávú követéses vizsgálat nem volt fellelhető. A statisztikai és klinikai heterogenitás, a kevés elemszám nehezíti az objektív következtetések levonását. A szerzők szerint egyelőre egyéni mérlegelés szükséges ahhoz, hogy a hatékonyságot és tolerabilitást figyelembe véve mely antidepresszívumot választja a klinikus tumoros betegeknél. Mindenképpen szigorú kritériumokat felállító, egyszerű, nagy elemszámú vizsgálatokra van szükség a jövőben (Ostuzzi et al, 2018).

## ANTIDEPRESSZÍVUMOK HATÁSA AZ ONKOLÓGIAI BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁRA, LEFOLYÁSÁRA, KIMENETELÉRE

Az onkológiai betegségek felismerése előtt, valamint a betegség zajlása során is manifesztálódhat depresszió. A depresszió klinikai diagnózisa mindenképpen terápiás beavatkozást, az esetek döntő többségében antidepresszív farmakoterápiát igényel. A gyógyszer szervezetbe juttatása biokémiai folyamatokat indukál, így kérdéses, hogy a tumoros betegségekre milyen hatást fejtenek ki az antidepresszívumok. Az alábbiakban részben áttekintő tanulmányokat, részben eredeti vizsgálatokat ismertetünk, amelyek különböző tumortípusok klinikai viselkedését elemezték.

A fejezet második részében a legfrissebb, 2015-ben és azóta megjelent olyan közlemények szerepelnek, amelyek egy-egy specifikus tumortípust vizsgáltak antidepresszívum adása mellett.

### ***Különböző típusú tumoros betegségek változásának együttes vizsgálata antidepresszívum kezelés során***

1995-ben jelent meg áttekintő tanulmány az 1976 óta megjelent közlemények alapján. Négy értékelhető vizsgálat azt mutatta, hogy az antidepresszívumok, döntően TCA-k, enyhén, statisztikailag nem értékelhetően emelték az emlő tumorok kockázatát. Az amitriptilin viszont statisztikailag is kimutathatóan emelte a máj malignus daganatának kockázatát, viszont csökkent a hasnyálmirigy karcinóma kialakulásának rizikója (Steingart&Cotterchio,1995).

2003-ban Sternbach közleményében az 1966 és 2002 között megjelent vizsgálatok eredményeit elemezte. A 13 klinikai vizsgálatból 3 találta a tumor-manifestáció rizikójának egyértelmű emelkedését, 4 trendet mutatott, ugyanakkor 6 esetben nem volt összefüggés az antidepresszívumok (döntően TCA-k) és a karcinóma kialakulása között. Szerző felhívja a figyelmet a metodológiai különbségekre. Levont következtetése az, hogy ha indokolt, akkor a klinikus körültekintően, de alkalmazza az antidepresszívumot (Sternbach, 2003).

A 2000-es évekig megjelent klinikai közlemények többsége szerint tehát az antidepresszívumok inkább emelik a tumoros betegségek kialakulásának kockázatát, a statisztikai eredmények ugyanakkor szignifikanciát nem minden esetben mutattak. E korai vizsgálatok jelentős kvalitatív és kvantitatív heterogenitást mutattak.

2009-ben publikálták Haukka és mtsai nagy elemszámú populációs vizsgálatukat, amelyben a több mint 4 éves követés során az antidepresszívumot szedő és nem szedő csoportokban vizsgálták a tumoros betegségek előfordulását. Szignifikáns (akár előnyös – akár hátrányos) összefüggést nem találtak az antidepresszívum szedése és a tumoros betegségek között. Négy év antidepresszívumszedés után az emlő- és a vastagbél tumorok rizikójának enyhe emelkedése mutatkozott. A magas dózis az emlőtumorok további emelkedését eredményezte. A szerzők következtetése szerint a fokozottabb kockázat nem egyértelműen csak az antidepresszívumnak tulajdonítható, hanem sokkal inkább egyéb tényezőknek, mivel a depressziós betegek egyébként is sokkal több egyéb rizikófaktorral rendelkeznek (Haukka et al, 2009).

Walker és mtsai 2011-ben közzétették háziiorvosi adatbázis alapján végzett vizsgálatuk eredményeit. Több mint 30000 tumoros (agyi, tüdő, gyomor-bélrendszer, emlő, prosztata) beteg adatait dolgozták fel, és azt találták, hogy a TCA szereket szedők körében a glióma és a vastagbél daganat előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt. Összefüggést találtak a nagyobb dózis, a hosszabb idejű gyógyszeresedés és az alacsonyabb rizikó között. Következtetésük szerint a TCA-k mintegy preventív szerepet játszanak e két daganattípus kialakulásában. Több kérdést is felvetnek: a rizikófaktorok vajon milyen módosítást okoznak az eredményekben; specifikus-e a TCA szerek hatása e két daganatra; egyértelmű-e, hogy a pszichotróp szerek nem antidepresszív hatásukon keresztül fejtik ki „preventív” hatásukat? (Walker et al, 2011)

2015-ben jelent meg Sun és mtsai vizsgálatának eredménye az antidepresszívum-alkalmazás és a tumoros betegek mortalitása közötti összefüggésről. Az eddigi legnagyobb elemszámú populációt átölelő kohorsz vizsgálat szerint jelentősen magasabb volt a halálozás azoknál, akiknél az antidepresszívumot a tumor diagnózisa előtti négy hónapban állították be. A már korábban és tartósabban AD-t szedők körében nem volt magasabb az egy éves mortalitás. Szerzők magyarázatot kerestek az általuk elsőként talált eredményre. A lehetséges okok között felsorolják: a depresszió hamis megállapítása a még nem diagnosztizált tumoros betegekénél; a depresszió részeként értékelt szomatikus tünetek elfedik az organikus hátteret; az újonnan felismert tumor előrehaladott súlyosságú lehet. Hangsúlyozzák a medicina különböző szereplői közötti együttműködés szükségességét mind a kutatások, mind a klinikai gyakorlat során (Sun et al 2015).

2015-ben Boursi és mtsai közzétették az antidepresszívumok és tumoros betegség kialakulásának rizikója közötti összefüggéssel kapcsolatos vizsgálatukat. Kontrollcsoporttal (n=426402) hasonlították össze az antidepresszívumot szedő onkológiai betegeket (n=109096). A leggyakoribb tumortípusokat (tüdő, vastagbél, emlő, prosztata, melanóma) és három antidepresszívumcsoportot (SSRI, SNRI, TCA) vizsgálták, aszerint, hogy a betegek a bevonás előtti hat hónapon belül vagy az előtt szedtek-e utoljára antidepresszívumot. Zavaró tényezőként figyelembe vették a túlsúlyt, a dohányzást, az alkoholfogyasztást, a komorbid betegségeket. A reprezentatív felmérés szerint azoknál az SSRI szereket szedőknél, akiknél a gyógyszer bevezetése az index időpont előtt több mint egy éve volt, megnőtt a tüdő- és emlőkarcinóma rizikója, a TCA-t szedők hasonló csoportjában szintén



tén a tüdő tumor rizikója volt magasabb. Az SNRI-t szedők nem mutattak összefüggést a tumor kialakulás kockázatával. Abban a csoportban, amelyben a betegek régebben szedtek AD-t, nem emelkedett a kockázat egyik gyógyszer csoportban sem. Az antidepresszív terápia kumulatív időtartamát figyelembe véve nem volt kimutatható a tumor rizikó emelkedése. A szerzők az eredmények értékelése során több olyan faktorra hívták fel a figyelmet, amelyek esetlegesen szerepet játszhattak. Nem elemezték a tumor súlyosságát, nem választották szét a különböző genetikával és patológiával bíró kissejtes és nem kissejtes tüdő karcinómákat, nem volt ismert a betegek adherenciája (Boursi et al, 2015).

2018-ban ez a munkacsoport öt korábbi kohorsz vizsgálat 5591 fős újonnan diagnosztizált daganatos beteganyagát elemezte, és azt vizsgálta, hogy a folyamatosan szedett SSRI összefüggésbe hozható-e a tumor kialakulásának rizikójával. Öt daganattípusban (tüdő, emlő, melanóma, prosztata, vastagbél) a mortalitás rizikója magasabb volt (HR=2,02-1,46) az egy évvel korábban AD-t szedőkhöz viszonyítva. Szintén magasabbnak találták a kockázatot a diagnózis előtt folyamatosan SSRI terápiában részesülőknél. A kutatást az első olyan vizsgálatnak értékelték szerzők, amely a tumor diagnózisát megelőző legalább egy évig folyamatos SSRI terápia és a mortalitás magasabb rizikójának összefüggését feltárta (Boursi et al, 2018).

#### ***Azonos típusú tumoros betegségek változásának vizsgálata antidepresszívumkezelés során***

Fenti vizsgálatok különböző metódussal, különböző populációban vizsgálták az AD-k és összességében a különböző tumorok rizikóját. Az alábbiakban a legfrissebb, interneten elérhető, 2015-ben és azóta megjelent olyan közleményeket ismertetjük, amelyek egy-egy tumor típus vizsgálatát ismertették.

#### ***Emlőkarcinóma***

2016-ban jelent meg egy közlemény, amelyben legalább egy éve antidepresszívumot szedő 14 737 nő csoportját hasonlították össze hasonló számú kontrollal. Azt találták, hogy sem az SSRI-t, sem a TCA-t szedők körében nem emelkedett az emlőkarcinóma rizikója (Chen et al, 2016).

2016-ban történt egy másik elemzés 71439 posztmenopauzális nő körében. A depressziósok (11,1 %) és az antidepresszívumot szedők (7,3%) csoportját hasonlították össze a kontrollokkal. Az adatok azt mutatták, hogy sem maga a depresszió, sem az anti-

depresszívumok nem emelték az emlőkarcinóma rizikóját (HR=0,96), viszont az invazív típusú tumor kockázata, igaz nem szignifikánsan, de csökkent (HR=0,83). Amikor az aktuális antidepresszívumszedést (SSRI, TCA) és a depresszió fennálltát együttesen vizsgálták, szintén nem mutattak ki kockázatemelkedést. Szerzők kiemelik, hogy ez volt az első olyan vizsgálat, amelyben az AD alkalmazást és magát a depressziót párhuzamosan értékelték (Brown et al, 2016).

2016-ban jelent meg a 4216 I. és II. stádiumú emlőtumoros nőbeteg körében elvégzett vizsgálat, amely az antidepresszívum szedése és a daganat kiújulása közötti összefüggéssel foglalkozott. Az eredmények azt mutatták, hogy az AD-k (SSRI, TCA) általában nem emelik a tumor kiújulását illetve a mortalitást, sőt, a sertralin csoportban enyhe csökkenést (HR=0,80) regisztráltak. Viszont a paroxetin (HR=1,66) és a trazodon (1,76) emelte a kiújulás rizikóját. A paroxetint és tamoxifent együtt szedők rizikója magasabb volt a csak tamoxifent szedőkénél (HR=1,49). A fluoxetin (amely szintén erős CYP2D6 gátló, így fékezi a tamoxifen átalakulását aktív metabolitá) esetében az együttes szedés nem növelte a rizikót. Szerzők további egyedi AD vizsgálatokat szorgalmaznak, mert így lehetne biztosabb az egyes betegeknek a gyógyszerválasztás (Chubak et al, 2016).

2016-ban jelent meg publikáció az AD-k és az emlőtumoros betegek mortalitása közötti összefüggésről. Azt mutatták ki, hogy az SSRI-k és a tamoxifen együttes adása nem befolyásolta a túlélést, bár a rövid távú AD terápia magasabb rizikót (OR=1,41) jelentett a hosszú távúhoz (OR=0,85) viszonyítva. Kérdéses az egyes betegek CYP2D6 enzim aktivitása. Mérték az endokrin terápiához való adherenciát, amit az AD nem befolyásolt negatív irányba (Valachis et al, 2016).

2016-ban Hague és mtsai a tamoxifen és AD-k esetleges interakciójáról közölték vizsgálatukat. 16887 emlőkarcinómás beteg követése történt 14 éven keresztül, akik közel fele szedett antidepresszívumot. 2946 betegnél következett be kiújulás. A paroxetin (mint a legerősebb CYP2D6 inhibitor) és a tamoxifen együtt adva nem emelte a kiújulás kockázatát az első évben (HR=1,06), majd az idő múlásával a kockázat csökkent (HR=0,85). A többi AD-t együtt adva a tamoxifennel szintén nem nőtt a kiújulás rizikója (Haque et al, 2016).

2018-ban jelent meg a legújabb kohorsz vizsgálat, amely 23669 újonnan diagnosztizált olyan emlőkarcinómás beteg adatait tekintette át, akik közül a követési időszakban 2672 szedett SSRI-t. Az AD-t nem szedő betegekkel összehasonlítva magasabb volt a tumorral összefüggő halálozás (HR=1,27), viszont

azoknál kevésbé emelkedett, akik a tumordiagnózis előtt legalább egy évvel már depressziósok voltak és szedtek AD-t (HR=1,14). Szintén alacsonyabb volt a halálozás azok esetében, akik más szert (TCA, SNRI) szedtek, viszont a hosszabb ideig szedők mortalitási kockázata magasabb volt (HR=1,54). A szerzők szerint a magasabb halálozási kockázat oka az SSRI szedők között nem ismert, mint ahogy az sem, hogy miért alacsonyabb más antidepresszívumot szedők, és a korábban már depressziósok körében. Az eredmények viszont nem tántoríthatják el a klinikusokat az AD felírásától, ha szükséges (Busby et al, 2018).

### *Emésztőrendszer*

#### *Szájüreg*

2016-ban közölték Chung és mtsai (leírásuk szerint elsőként) a szájüregi daganatok kockázata és antidepresszívumok közötti összefüggést célzó, kétszintű (case-control; cohort) vizsgálatukat. Az eset-kontroll összehasonlítás azt mutatta, hogy az antidepresszívumok szedése mellett csökkent a szájüregi karcinómák kockázata (OR=0,53), az SSRI-t (OR=0,61) és TCA-t (OR=0,57) szedők körében egyaránt. Felmérték az AD szedés időtartama és a tumor kialakulásának kockázata közti összefüggést is, és azt találták, hogy a tartós szedés mellett mind az SSRI, mind a TCA csoportban csökkent a rizikó, 5 éven túli szedés esetén OR=0,21 illetve OR=0,29. A magasabb dózis szintén csökkentette a tumor kialakulásának kockázatát. Összességében a rizikó 26%-kal csökkent a nem szedőkkel szemben (HR=0,74). Az eredményeknek nincs egyértelmű magyarázata, de szerzők szerint az antidepresszívumok nemcsak a kockázati faktorokat csökkentik, hanem a tumor fiziológiáját is befolyásolják (Chung et al, 2016).

#### *Gyomor*

Egy 2015-ben közölt vizsgálat az antidepresszívumok és a gyomorkarcinóma közötti esetleges összefüggést ismertette. 26289 újonnan diagnosztizált beteget hasonlítottak össze 127984 kontrollal egy taiwani adatbázis alapján. A különböző rizikófaktorokat is figyelembe véve az analízis azt mutatta, hogy az antidepresszívumot szedők körében csökkent a gyomorkarcinóma rizikója (SSRI: OR=0,86, TCA: OR=0,89, trazodon: OR=0,64). A többi AD csoportban sem volt emelkedés. Egyértelmű összefüggést az alkalmazott dózissal nem találtak. Abban a betegcsoportban viszont, amelyikben korábban gyomorfekélyt

mutattak ki, a karcinóma kialakulásának rizikója az SNRI szereknél mutatott enyhe emelkedést (Hsieh et al, 2015).

#### *Vastagbél*

2017-ben Lee és mtsai közleménye az antidepresszívumok és a vastagbél-daganatok kialakulásának rizikója közötti összefüggéssel foglalkozott. Az 1997 és 2008 között diagnosztizált betegcsoportot hasonlították össze a 240985 kontrollal. Azt találták, hogy sem az SSRI, sem a TCA, sem az SNRI szedése mellett nem emelkedett a daganatok kialakulásának rizikója (OR=1,0), a mirtazapint magasabb dózisban szedők körében pedig szignifikánsan csökkent. Egyedül a MAO inhibitor csoportban volt magasabb az incidencia: OR=1,22 (Lee et al, 2017).

#### *Máj*

2017-ban jelent meg publikáció, amely a májkarcinóma és az antidepresszívumok szedése közötti összefüggést elemezte. A taiwani adatbázis alapján 49998 esetet hasonlítottak össze randomizáltan kiválasztott 244236 kontrollal. Az eredmények szerint az AD-t szedők csoportjában csökkent a hepatocelluláris karcinóma kialakulásának rizikója, az SSRI (OR=0,82-0,61) és TCA (0,85-0,77) csoportban a kontrollhoz viszonyítva pedig szignifikánsan csökkent az előfordulás. A gyógyszerdózis lényegesen nem befolyásolta az eredményeket, bár a magasabb tartomány előnyösebbnek tűnt. A szerzők szerint az AD-nak protektív szerepe lehet, azonban óvatosságra intenek és további vizsgálatokat szorgalmaznak (Chen et al, 2017).

2018-ban szintén a taiwani regisztert felhasználva közöltek eredményeket az egyes SSRI szerek és a hepatocelluláris karcinóma kialakulása közötti összefüggésről. Az 59859 esetet 285124 kontrollal összehasonlító vizsgálat szerint az egyes SSRI típusú (fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram, escitalopram, fluvoxamin) szedőknél a rizikófaktorokat is figyelembe véve a karcinóma előfordulása lényegesen alacsonyabb volt. Ugyanakkor a magasabb dózis kedvezőbb volt, fluoxetin esetén szignifikáns volt az eredmény (Chan et al, 2018).

#### *Tüdő*

Az epidemiológiai vizsgálatok szerint az egyik leggyakrabban előforduló daganattípus a tüdőtumor. Ennek ellenére az elmúlt években kevés vizsgálat foglalkozott az AD-k és a tüdőtumorsejtek összefüggésével.

2016-ban jelent meg Lohinai és mtsai közleménye, amely IV. stádiumú 876 kissejtes tüdőrákos beteg retrospektív elemzéséről számolt be. A vizsgálat célja annak felmérése volt, hogy az egyes komedikációként szedett gyógyszerek, köztük a clomipramin és az SSRI-k hogyan befolyásolják a túlélést. Az antidepresszívumok (clomipramin, SSRI) kedvezően befolyásolták a betegek túlélési esélyeit. Szerzők szerint az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni a betegek tumorstátuszát, magának a depresszióknak a szerepét, valamint az alacsony esetszámot. Prediktív faktorként lehet és kell értékelni az egyéb komedikációk szerepét (Lohiani et al, 2016).

2017-ben Zingone és mtsai közölték vizsgálatukat 1097 frissen diagnosztizált tüdőrákos betegről, akik közül 207 szedett AD-t. Az eset-kontroll összehasonlításához kérdőíves módszert alkalmaztak. A követés során megállapítható volt, hogy összességében az antidepresszívumot szedők magasabb túlélési valószínűséget mutattak (HR=0,68). Külön elemezve az egyes AD típusokat az SSRI, TCA és NDRI szerek mellett a túlélés egyértelműen meghosszabbodott, sőt, a triciklusosaknál valószínűség szignifikáns volt (HR=0,58). A többi típusnál a túlélés rövidült, de ennek értékelhetőségét befolyásolja az alacsony esetszám. Az eredmények értékelése során szerzők az antidepresszívumoknak a tumorsejtek elhalására kifejtett direkt hatását emelik ki (Zingone et al, 2017).

Egy 2018-ban megjelent közleményben Tsai és mtsai 39001 tüdőrákos beteget és 189906 kontrollt hasonlítottak össze a taiwani adatbázist felhasználva 10 éves időintervallum alapján. Eredményeik szerint az egyes antidepresszívumok mellett nem emelkedett a tüdőrákos kialakulásának rizikója. Egyedül a bupropion szedőknél találtak jelentősen magasabbnak a kockázatot (Tsai et al, 2018).

#### *Női ivarszervek*

2015-ben közölték Chan és mtsai az AD és az invazív méhnyakrák kialakulása közötti esetleges kapcsolatot. 26262 frissen diagnosztizált beteget hasonlítottak össze 129490 kontrollal. Eredményeik szerint összességében az AD-k és a méhnyakrák között nem lehetett kimutatni összefüggést (SSRI OR=0,93, TCA OR=1,00). A kumulatív dózis sem befolyásolta a kialakulás kockázatát, kivéve a kissé magasabb dózisu trazodon (OR=1,22), amelynek értékelését befolyásolja az alacsonyabb betegszám. Ugyanez az oka az alacsony rizikót mutató bupropion minősítésének is (Chan et al, 2015).

2016-ban ováriumtumoros, döntően előrehaladott stádiumú betegek (n=773) adatait ismerteték, akik

közül 203 szedett AD-t, legtöbbjük TCA-t és SSRI-t. Az eredmények szerint az AD-k, ezen belül az SSRI szerek mellett a betegség kiújulásának ideje lerövidült, viszont a túlélésben lényeges különbség nem volt. További szer- és tumorspecifikus klinikai és preklínikai vizsgálatokat szorgalmaztak (Christensen et al 2016).

Egy 2016-ban közölt publikációban 8392 endometriumtumoros beteget hasonlítottak össze 82432 kontrollal. Az adatok szerint az AD szedése nem emelte az endometriumtumor kockázatát sem SSRI (OR=0,98), sem TCA (0,86), sem SNRI (1,14), sem MAOI (1,03) mellett. A többi AD az alacsony esetszám miatt nehezen értékelhető, bár a mirtazapin szedők kockázata alacsony volt (OR=0,63). Az eredményeket a dózis nem befolyásolta lényegesen. Összességében megállapítható volt, hogy sem a régebbi, sem az újabb típusú antidepresszívumok nem befolyásolták az endometriumtumor kialakulásának kockázatát (Lin et al, 2016).

2017-ben jelent meg Morch és mtsai vizsgálata az AD szedése és az ováriumkarcinóma kialakulásának rizikója közötti összefüggésről. 4103 beteget és 58706 kontrollt vontak be a 2000-2011 időszakban. Az SSRI szereket szedők körében a kockázat csökkent (OR=0,85), a TCA illetve egyéb AD-t szedők körében sem nőtt (OR=0,99). Külön megnézték az egyes SSRI szerekre vonatkozó kockázatot: citalopram: OR= 0.78, paroxetin: OR=0.79, sertralin: OR=0.80. Szerzők kiemelik, hogy az adataik szerint az SSRI szerek „kemopreventív” szerepet mutatnak ováriumkarcinóma esetén (Morch et al, 2017).

2018-ban egy metaanalízis 8 eset/kontroll vizsgálatot ismertetett, összesen 7878 ováriumkarcinóma beteg és 73 913 kontroll adatait összevetve. Az AD-t szedőknél a nem szedőkhöz viszonyítva az ováriumkarcinóma kockázata nem volt magasabb (OR=1,10). A rizikó SSRI (OR=1,04), TCA (1,01) és egyéb AD (OR=0,91) mellett hasonló volt. A magas dózist szedőknél a kockázatot alacsonyabbnak találták: OR=0,82. Szerzők megállapítják, hogy az AD szedése nem növeli az ováriumkarcinóma kockázatát, mindemellett további vizsgálatokat tartanak szükségesnek (Huo et al, 2018).

#### *Glióma*

Pottegard és mtsai 2016-ban közölték vizsgálati eredményeiket az antidepresszívumok és glióma esetleges összefüggéséről. 2000 és 2012 között diagnosztizált 3767 gliómás beteget hasonlítottak össze 75340 kontrollal. A TCA-t szedők körében a gliómák rizikója csökkent (OR=0,85), míg az SSRI szedők körében lényeges összefüggés nem volt kimutatható (OR=0,93).



A TCA szereket több mint három éve szedőknél a rizikó még jobban csökkent (OR=0,72), férfiaknál az OR=0,54 volt, a glioblastoma multiforme esetén pedig OR=0,56. Szerzők hangsúlyozzák a TCA protektív szerepét, amit további vizsgálatoknak kell megerősíteni (Pottgard et al, 2016).

### ANTIDEPRESSZÍVUMOK HATÁSA MAGÁRA A TUMORRA

Az 1990-es évektől egyre több közlemény született az antidepresszívumok onkogén illetve onkolitikus hatásáról. A preklinikai vizsgálatok in vitro és in vivo körülmények között a tumor sejtek proliferációját illetve elhalását egyaránt kimutatták. Az előzőekhez hasonlóan jelen áttekintésben az antidepresszívumoknak az egyes szervek daganataira kifejtett közvetlen hatásait ismertetjük a 2015 után megjelent, interneten hozzáférhető tanulmányok alapján.

#### Emlő

2015-ben Bowie és mtsai emlőkarcinóma sejt kultúrát vizsgáltak fluoxetin hozzáadása során. Kimutatták, hogy a tumor növekedését a szer gátolta, a tumor sejtek életképessége szignifikánsan csökkent, ami koncentráció- és időfüggő volt. A vizsgálataik szerint sejtszinten ezek a folyamatok a szer endoplazmatikus stresszre és autofágiára kifejtett indukáló hatásának volt köszönhető (Bowie et al, 2015).

2016-ban Kang és mtsai közölték a paroxetin humán emlő karcinóma sejtekre kifejtett hatását. A tumor sejtek életképessége szignifikánsan csökkent, az apoptotikus sejtek számában szignifikáns emelkedés volt kimutatható. A paroxetin apoptotikus hatását a mitokondriális diszfunkciónak, a K<sup>+</sup> csatornák modulálásának tulajdonították. Mindemellett megfigyelhető volt a tumor sejtekben a reaktív oxigén generációk kifejezett aktivitása és a fokozott Ca<sup>2+</sup> influx (Kang et al, 2016).

2017-ben in vitro körülmények között vizsgálták a fluoxetin és aktív metabolitja hatását emlőkarcinóma sejtekre. Az eredmények szerint mind maga a szer, mind a metabolitja szignifikánsan csökkentette a tumor sejtek proliferációját. Hatásuk dózisdependens volt (Lupu et al, 2017)

#### Női ivarszervek

2017-ben jelent meg Liu és mtsainak közleménye, amelyben elsőként számolnak be a fluoxetin méhnyaktumorra kifejtett hatásáról. In vitro körülmények kö-

zött a fluoxetin+cisplatin kombináció szignifikánsan csökkentette a tumor sejtek proliferációját dózisfüggően. Ugyanakkor kimutatható volt a sejtciklus gátlása és az apoptózis indukálása. Párhuzamosan vizsgálták a fluoxetin és cisplatin, valamint kombinációjuk hatását egér tumorszövetére. A külön-külön adáshoz viszonyítva a kombináció szignifikánsan szuppresszálta a tumor növekedését. A feltárt molekuláris mechanizmus szerint a fluoxetin-cisplatin komedikáció gátolta a multi-drug rezisztens géneket, valamint befolyásolta az apoptózisért felelős géneket. Következtetésük szerint a fluoxetin lényegében egy chemosensitizer, azaz az tumor ellenes terápiára érzékennyé teszi a tumor sejteket (Liu et al, 2017).

#### Emésztőrendszer

Kannen és mtsai 2015-ben közölték preklinikai vizsgálatuk eredményeit, amelyek a korábbi epidemiológiai adatokkal korreláltak. Humán kolorektális adenokarcinóma szövetben követték a fluoxetin hatását. Kimutatták, hogy a hipoxiás kolontumor sejtekben csökkentek a reaktív oxigén fajták, csökkent a tumor sejtek proliferációja, a tumor erezet sűrűsége, valamint egyáltalán a tumor volumene. A szerzők hangsúlyozzák, hogy elsőként sikerült bebizonyítani a fluoxetin onkosztatikus hatását vastagbél tumorban, amelynek alapja az energia-háztartás befolyásolása. A fluoxetin a tumorok kemoterápiájának kiegészítője lehet (Kannen et al, 2015)

#### Tüdő

2015-ben jelent meg egy közlemény, amelyben a clomipramin aktív metabolitja, a desmethylclomipramin (DCMI) tüdő karcinóma őssejtjeire kifejtett hatását ismertetik. A tumor őssejtek tehetők felelőssé a kialakulásért, terjedésért és a terápiarezisztenciáért. Mind ez megköveteli új terápiák feltárását, amelyek gátolják ezeknek a tumor őssejteknek a homeosztázisát, segítve a klasszikus kemoterápiák hatását. Szerzők tüdő karcinómák sebészeti mintáit felhasználva, kinyert őssejt kultúrákban kimutatták, hogy a clomipramin aktív metabolitja, a DCMI gátolja a tüdő karcinóma őssejt növekedését, csökkenti őssejt-potenciáljukat és fokozza a konvencionális kemoterápiás szerek citotoxikus hatását. Ezen hatásokat a szerzők prezentálták először, rámutatva az antidepresszívumok, jelen esetben a clomipramin alkalmazhatóságára az onkológiában (Bongiorno-Borbone et al, 2015).

2017-ben közölték Grygier és mtsai a stresszreaktivitás, a tüdő adenokarcinóma metasztázis és a de-



sipramin hatásának összefüggését, amelyet patkány tumorsejt kolonizációján vizsgáltak. A desipramin-kezelés elősegítette a tumor progressziót és metasztázis képződést mind a stressz-szenzitív, mind a non-reaktív egyedeknél, az előzőeknél fokozottabban. Az eredmények döntően a desipramin noradrenerg rendszerre kifejtett hatásával magyarázhatóak, miszerint az endokrin és immunrendszert befolyásolva fokozottabb a tumorsejt-proliferáció, és az endothel növekedési faktoron keresztül a daganat vaszkularizációja. Szerzők vizsgálatuk alapján azt ajánlják a klinikusoknak, hogy a tumor típusa alapján megfontoltan döntsenek az AD kiválasztásakor (Grygier et al, 2017).

2018-ban, az egyik legfrissebb közleményben Yuan és mtsai az escitalopram hatását ismertették nem kis-sejtes tüdő karcinóma sejt kultúrában. Az escitalopram gátolta a sejtek életképességét és mobilitását, valamint indukálta az apoptotikus szignált. Eredményeik alapján felvetik a szer szignifikáns citotoxikus hatása alapján klinikai alkalmazhatóságát ebben a tumor típusban (Yuan et al, 2018).

#### Agy

2015-ben közölték Song és mtsai a fluoxetin és temozolomid gliómára kifejtett hatását sejt kultúrában és állatkísérletben. Azt találták, hogy a fluoxetin szignál-rendszereken keresztül szenzitizálta a tumorsejteket, ezáltal a temozolomid képes volt gátolni a tumorogén potenciált, illetve elősegíteni az apoptózist. A fluoxetin-temozolomid szinergisztikus hatását mutatta, hogy komedikációjuk a tumorsejtek életképességét, a tumor volumenét szignifikánsan csökkentette a külön-külön adáshoz viszonyítva (Song et al, 2015).

2016-ban jelent meg közlemény a fluoxetin gliómára kifejtett hatásáról. Az in vitro vizsgálat szerint a fluoxetin dóziszfüggően gátolta a glióma tumorsejtek működését, indukálta az apoptotikus sejt elhalást, döntően az endoplazma retikulum apoptotikus szignálon keresztül. Hatásmechanizmusa eltér a glióma terápiában alkalmazott temozolomidétól, együtt adva viszont szinergisztikus hatásuk volt kimutatható. Szignifikánsan csökkentették a tumorsejtek életképességét és jelentősen fokozódott citotoxikus hatásuk. Szerzők hangsúlyozzák a több célpontú terápia előnyeit (Ma et al, 2016).

Sakka és mtsai 2017-es publikációjukban a citalopram és escitalopram hatását ismertetik glióma sejt kultúrákban. Kimutatták, hogy 1021 gént modulált mindkét szer, 481 gént csak a citalopram és 143 gént csak az escitalopram regulált. Az eredmények szerint dóziszfüggő citotoxikus hatást fejtettek ki a tumorsejte-

ken, a citalopram ebből a szempontból erőteljesebbnek bizonyult (Sakka et al, 2017).

Chen és mtsai 2018-ban megjelent közleményükben az escitalopram glioblastoma multiforme sejtekre kifejtett hatását ismertetik. In vitro illetve állatkísérleteikben azt találták, hogy a szer szignifikánsan csökkentette a tumorsejtek életképességét a kontrollhoz képest. Szintén szignifikánsan gátlódott a tumorsejtek migrációja és a tumor invazív potenciálja. A hatékonyság dóziszfüggő volt. Ugyanakkor a szer indukálta egyes sejtek apoptózist, illetve elősegítette más sejtek autofágiáját. Az eredmények alapján az escitalopram kiegészítője lehet a klinikumban a glióma terápiájának, annál is inkább, mivel a vér-agy gáton szabadon átjutva fejtheti ki hatását a központi idegrendszerben (Chen et al, 2018).

#### Máj

Kuwahara és mtsai 2015-ben ismertették in vitro vizsgálatukat, amelyben az SSRI és SNRI szerek hepatocelluláris karcinóma sejtekre kifejtett hatását hasonlították össze. Az SSRI szerek, elsősorban a sertralin, az SNRI szerek közül a duloxetin szignifikánsan és dóziszfüggően csökkentette a tumorsejtek életképességét. Ugyancsak kimutatható volt a sertralin apoptózist indukáló hatása. A szerzők hangsúlyozzák, hogy úttörő vizsgálatukat in vivo körülmények között szükséges lesz megismételni (Kuwahara et al, 2015).

2017-ben jelent meg egy közlemény, amelyben a rendkívül agresszív és a terápiákra csak korlátozottan reagáló kolangiokarcinómát vizsgálták. Egér xenograft modell kísérlet során a sertralin és a fluoxetin elősegítette a tumorsejtek proliferációját. Ugyanezt in vitro körülmények között nem lehetett kimutatni. A szerzők következtetése szerint az SSRI-k a szervezetben a szerotonin biológiai hozzáférhetőségét fokozzák, ami hozzájárul a kolangiokarcinóma sejtek proliferációjához. Klinikailag megfontolandó e szerek adása ebben a tumorfajtában (McMillin et al, 2017).

#### Húgyutak

2015-ben Yuan és mtsai a nortriptilin (az amitriptilin aktív metabolitja) hatását vizsgálták hólyagkarcinóma sejtekre. Humán és egér sejt kultúrákban a szer dózis- és időfüggően szignifikánsan csökkentette a tumorsejtek életképességét, gátolta a tumor növekedését. Kimutatták, hogy a nortriptilin indukálta a kaszpázfüggő apoptózist a mitokondrium által közvetített mechanizmusok által, valamint azt is, hogy az apoptózis összefügg a reaktív-oxigén-származékok kialakulásá-

val. A szerzők felvetik a szer klinikai használhatóságát ebben a tumor fajtában (Yuan et al, 2015).

### *Hematológia*

2017-ben jelent meg közlemény, amelyben a sertralin viselkedését ismertették akut mieloid leukémiában. A szer antiproliferatív hatást fejtett ki nem csak sejtkultúrában, hanem betegektől nyert friss leukémiasejteken is. A sejthalál bekövetkezése mind az apoptózis, mind az autofágia „útvonalak” generálásának tulajdonítható. Szerzők azt találták, hogy az autofágia blokkolása gyengítette a sertralin által indukált apoptózist és a sejtnövekedés gátlását, amiből arra lehetett következtetni, hogy a szer által indukált autofágia facilitálni képes a leukémia sejtek apoptózisát. Felvethető a sertralin szerepe, mint új terápiás lehetőség leukémiában (Xia et al, 2017).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A komorbid betegségek kezelése során a klinikus több olyan kérdéssel találkozhat, melyek megválaszolása szükséges ahhoz, hogy a kórfolyamatokat ne befolyásolja negatív irányba. Egyrészt kimutatott, hogy az onkológiai betegségek és a depresszió együttes előfordulása gyakori, másrészt bizonyított, hogy főleg tartós fennállás esetén kölcsönösen rontják egymás lefolyását, felerősödik a halálozás rizikója, ezért is szükséges a daganatterápia mellett a depresszió minél korábbi kezelése. A depresszió terápiajában elsődleges szerepe az antidepresszívumoknak van, de a pszichoszociális támogatás gyakran nélkülözhetetlen.

Az antidepresszívumok beállítása esetén felmerül, hogy nem növelik-e a daganatos betegségek kialakulásának rizikóját. Együttes előfordulás esetén kérdés, hogy várható-e a depresszió javulása/remissziója olyan mértékben, mint az átlagpopulációban. Az antidepresszívumok befolyásolják-e a daganatos betegség lefolyását, direkt hatással rendelkeznek-e a tumorokra?

Áttekintő közleményünkben döntően a legfrissebb vizsgálati eredményeket ismertetjük, amelyek alapján a szakmák válaszokat fogalmazhatnak meg ezekre a kérdésekre.

Az antidepresszívumok hatékonysága és tolerálhatósága komorbid depresszív állapotokban a lefolytatott vizsgálatok szerint az átlagpopulációban előforduló hangulatzavarok kezelése során tapasztaltakhoz hasonló. A TCA és SSRI szerek között hatásosság tekintetében nem volt különbség, az utóbbiakat azonban jobban tolerálták a betegek. Az onkológiai betegek

körében az antidepresszívumok mellett egyértelműen javult az életminőség. Bár ezekben a gyógyszercsoportokban nem lehetett kiemelni egyetlen szert sem, a noradrenerg rendszeren ható mianserin minden vizsgálatban kifejezett hatékonyságot mutatott. Az idézett közlemények szerzőinek mindegyike megfogalmazta azokat a tanulságokat, amelyeket a jövőben figyelembe kellene venni. Az egyik legfontosabb a vizsgálatok jelentős heterogenitása, amit mindenképpen korrigálni kell. Előrelépés lenne, ha onkológiai betegségeket tekintve egy-egy azonos daganattípusú, hasonló súlyossági stádiumban levő betegeket vonnának be a vizsgálók. Ugyanakkor metodikailag indokoltak lennének olyan követéses, hosszútávú vizsgálatok, amelyek egy adott antidepresszívumot vizsgálnának azonos daganatfajtánál. Összességében egymással összevethető, szigorú kritériumok alapján megtervezett kutatások szükségesek.

A következő kérdés az, hogy hogyan befolyásolják az antidepresszívumok az onkológiai betegségeket. Az eddigi epidemiológiai és klinikai vizsgálatok mind onkogén, mind onkopreventív/onkolitikus hatást kimutatták. A 2000-es évek előtti felmérések is vegyes képet mutattak, de inkább arra utaltak, hogy az antidepresszívumok növelik a tumoros betegségek kialakulását, negatív hatással vannak a morbiditásra és mortalitásra. A későbbiekben a metodológiai finomodással ez a tendencia nem volt bizonyítható. A diagnosztika pontosítása rendkívül fontos, hiszen a depresszióban manifesztálódó vegetatív/szomatikus jellegű tünetek nem megfelelő értékelésével, a szomatikus státusz nem pontos tisztázásával nem derül ki időben a tumoros folyamat. Ugyanakkor az onkológiai folyamattal és kezelésével együttjáró egyes szimp-tómák (alvászavar, fatigue, diszfória) nem hívják fel a figyelmet az esetleges depresszió jelenlétére. A beteg egyéb betegségei, az endokrin rendszer diszfunkciója, az alkalmazott gyógyszerek inverz hatásai egyaránt kétirányú hatást fejthetnek ki. Nem egyértelmű az antidepresszívumok dózisa, szedésük időtartama és a tumoros betegségek mortalitása, valamint morbiditása közötti összefüggés. Minden vizsgálat felvetette a betegek adherenciájának kérdését. Mindezeket és egyéb faktorokat figyelembe kell venni a felmérésekben és a klinikumban egyaránt.

A rendelkezésre álló adatok alapján az 1. táblázatban megpróbáltuk összefoglalni, hogy az antidepresszívumok milyen irányban befolyásolják az egyes tumorfajtákat. A kép eléggé vegyes, ezért kellenek további pontosító vizsgálatok.

A harmadik vizsgált terület az antidepresszívumoknak a hatása magára a tumorszövetre, sejtire. Az anti-

**1. táblázat** Az antidepresszívumok milyen irányban befolyásolják a tumoros betegségek kialakulását, lefolyását, kimenetelét – 2015 után megjelent epidemiológiai közlemények alapján.

tumor / antidepresszívum	AD	TCA	SSRI
emlő	0 ↑	0 ↑	0 ↑ ↓
nőgyógyászati	↓ 0	0	↓ 0
emésztőrendszer/szájüreg	↓ 0	↓ 0	↓ 0
máj	↓	↓	↓
tüdő	↓ 0	↓ 0	↓ 0
agy (gliómák)	↓	↓	0

0 – nincs összefüggés, ↓ – tumor kockázat csökkent,  
↑ – tumor kockázat emelkedett

depresszívumok nem csak az agyi transzmittereket befolyásolják, mivel, mint minden szervezetbe jutó anyag, szisztémásan is kifejti hatásukat. A tumoros folyamatok modulálása részben indirekten az immun, endokrin rendszeren keresztül történhet, részben közvetlenül sejtszinten. Áttekintésünkben alapvetően az utóbbiakra fókuszáltunk. Olyan szerteágazó mechanizmusokat írtak le az antidepresszívumok sejtszintű, enzim és fehérjerendszerekre kifejtett hatásaival kapcsolatosan, amelyek a klinikusok számára nehezen számbavehetőek (Chilmonczyk et al, 2017). Ahogy az általunk is ismertetett közleményekből is egyértelmű, az antidepresszívumok onkoprotektív és onkolitikus hatásait többszintű mechanizmusok által képesek véghez vinni, úgymint a tumoros sejtek apoptózisának, autofágiájának elősegítése, vagy például „chemosensitizer”-ként viselkedve elősegítik az onkológiai szereknek a stem sejtekhez való hozzáférést. Az SSRI szerekről bebizonyosodott, hogy az apoptózist az intracelluláris  $Ca^{2+}$  influx indukálásán keresztül segítik elő (Then et al, 2017). A  $Ca^{2+}$  influx a mitokondriális membránpotenciált megszakítja, illetve szabadgyökök segítségével oxidatív károsodást okoz (Radin et al, 2017). A glióma kezelésében alkalmazott temozolomid átjutása a vér-agy gáton behatárolt, ugyanakkor például a fluoxetin szabadon diffundál, így hasznos kiegészítője a kemoterápiának (Rundle et al, 2015). A preklinikai vizsgálatok szinte mindegyike azt mutatta, hogy az eredmények messzemenően összefüggésben voltak a szer dózisával illetve az alkalmazás időtartamával.

Ahogy az egyik legutolsó cikkben szerepel (Pharmindex, 2018), jelenleg is 1120 daganatellenes szer fejlesztésén dolgoznak, például a tüdőrák ellen 132, az emlőrák ellen 108, viszont a vastagbélrák ellen „csak” 37 szer van kísérleti illetve engedélyezési fázisban.

A társadalmak, a gyógyszeripar hatalmas humán és finanszírozási erőfeszítései ellenére még mindig a második helyet foglalják el az onkológiai betegségek az idő előtti halálozási listáján. A nem specifikus daganatellenes szerek viszont, mint ahogy áttekintésünkben is kiderül, sikerrel kecsegtethetnek. Az antidepresszívumok tumorelles hatását mindenképpen érdemes kihasználni, újra kellene értékelni a hatásmechanizmusukat, már az eddigi eredmények alapján is ki lehetne terjeszteni az indikációs körüket (Radin et al 2017, Huang et al, 2018).

Az antidepresszívumok onkológiai betegek körében történő mindennapos klinikai alkalmazásra vonatkozó áttekintések, ajánlások ismertetése egy következő közlemény tárgya lehet.

**NYILATKOZAT:** A közlemény megjelenésével kapcsolatosan szerzők részéről semmiféle összeférhetlenség nem áll fenn.

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Kovács Gábor  
E-mail: col.kovacs@gmail.com

## IRODALOM

- Bongiorno-Borbone, L., Giacobbe, A., Compagnone, M. et al (2015) Anti-tumoral effect of desmethylclomipramine in lung cancer stem cells. *Oncotarget*, 19:16926-16938
- Boursi, B., Lurie, I., Mamtani, R. et al (2015) Anti-depressant therapy and cancer risk: A nested case-control study. *European Neuropsychopharmacology*, 25:1147-1157
- Boursi, B., Lurie, M.D, Haynes, K. et al (2018) Chronic therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and survival in newly diagnosed cancer patients. *Eur J Cancer Care*, 27:e12666. doi.org/10.1111/ecc.12666
- Bowie, M., Pilie, P., Wulfkühle, J. et al (2015) Fluoxetine induces cytotoxic endoplasmic reticulum stress and autophagy in triple negative breast cancer. *World J Clin Oncol*, 6: 299-311. doi: 10.5306/wjco.v6.i6.299
- Brown, S.B., Hankinson, S.E., Arcar, K.F. et al (2016) Depression, Antidepressant Use and Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1:158-164. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1063
- Busby, J., Mills, K., Zhang, S.D., Liberante, F.G., Cardwell, C.R. (2018) Selective serotonin reuptake inhibitor use and breast cancer survival: a population-based cohort study. *Breast Cancer Research*, 20:4 DOI 10.1186/s13058-017-0928-0
- Caruso, R., Nanni, M.G., Riba, M.B. et al (2017) Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. *A Critical Review Curr Psychiatry Rep*. 19:33. doi: 10.1007/s11920-017-0785-7
- Chan, H.L., Hsieh, Y.H., Lin, C.F. et al (2015) Invasive Cervical Cancer and Antidepressants. *A Nationwide Population-Based Study. Medicine*, 42:1-6
- Chan H.L., Chiu W.C., Chen V.C et al (2018) SSRIs associated with decreased risk of hepatocellular carcinoma: A population-based case-control study. *Psycho-Oncology*, 27:187-192. doi: 10.1002/pon.4493



10. Chen, V.C., Liao, Y.T., Yeh, D.C. et al (2016) Relationship between antidepressant prescription and breast cancer: a population based study in Taiwan. *Psycho-Oncology*, 7:803-7. doi: 10.1002/pon.3929
11. Chen, V.C.H., Lin, C.F., Hsieh, Y.H. et al (2017) Hepatocellular carcinoma and antidepressants: a nationwide population-based study. *Oncotarget*, 18: 30464-30470
12. Chen, V.C.H., Hsieh, Y.H., Chen, L.J. et al (2018) Escitalopram oxalate induces apoptózis in U-87MG cells and autophagy in GBM8401 cells. *J Cell Mol Med*, 2:1167-1178
13. Chilmonczyk, Z., Bojarski, A.J., Pilc, A., Sylte, I. (2017) Serotonin transporter and receptor ligands with antidepressant activity as neuroprotective and proapoptotic agents. *Pharmacological Reports*, 69:469-478 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2017.01.011>
14. Christensen, D.K., Armaiz-Pena, G.N., Ramirez, E. et al (2016) SSRI use and clinical outcomes in epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*, 22:33179-33191
15. Chubak, J., Bowles, E.J.A., Yu, O. et al (2016) Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. *Cancer Causes Control*, 27:125–136 DOI 10.1007/s10552-015-0689-y
16. Chung, C.M., Kuo, T-M., Chiang, S.L. et al (2016) Antidepressants in association with reducing risk of oral cancer occurrence: a nationwide population-based cohort and nested case-control studies. *Oncotarget*, 10:11687-11695
17. El-Merahbi, R., Löffler, M., Mayer, A., Sumara, G. (2015) The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. *FEBS Letters*, 589:1728-1734
18. Grygier, B., Kubera, M., Wrona, D. et al (2017) Stimulatory effect of desipramine on lung metastases of adenocarcinoma MADB 106 in stress highly-sensitive and stress non-reactive rats. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 80:279-290 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.024>
19. Haque, R., Shi, J., Schottinger J.E. et al (2016) Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction Among a Cohort of 16 887 Breast Cancer Survivors. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 108(3) doi: 10.1093/jnci/djv337
20. Haukka, J., Sankila, R., Klaukka, T. et al (2010) Incidence of cancer and antidepressant medication: record linkage study. *Int. J. Cancer*, 126:285–296. doi: 10.1002/ijc.24537
21. Hsieh, Y.H., Chiu, W.C., Lin, C.F. et al (2015) Antidepressants and Gastric Cancer: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *PLoS ONE*, 10(11):e0143668. doi:10.1371/journal.pone.0143668
22. Huang, J., Zhao, D., Liu, Z., Liu, F. (2018) Repurposing psychiatric drugs as anti-cancer agents. *Cancer Letters*, 419:257-265
23. Huo, Y.L., Qiao, J.M., Gao, S. (2018) Association between antidepressant medication use and epithelial ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*, 4:649-658 DOI:10.1111/bcp.13498
24. Kang, K.R., Cho, Y.W., Ryu, J.H. et al (2016) Molecular and Cellular Biology, Genetics Proceedings: AACR 107th Annual Meeting 2016; April 16–20, 2016; New Orleans, LA. doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-3519
25. Kannen, V., Garcia, S.B., Silva, W.A. et al (2015) Oncostatic effects of fluoxetine in experimental colon cancer models. *Cellular Signalling*, 27:1781-178
26. Kovacs, G. (2014) Komorbiditás – a psziché és a szóma összefüggései az új ismeretek alapján. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 4:169–180
27. Kuwahara, J., Yamada, T., Egashira, N. et al (2015) Comparison of the Anti-tumor Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as Well as Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 38:1410-1414
28. Laoutidis, Z., Mathiak, K. (2013) Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 13:140 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/140>
29. Lee, H.C., Chiu, W.C., Wang, T.N. et al (2017) Antidepressants and colorectal cancer: A population-based nested case-control study. *J Affective Disorders*, 207:353-358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.057>
30. Lin, C.F., Chan, H.L., Hsieh, Y.H. et al (2016) Endometrial cancer and antidepressants. A nationwide population-based study. *Medicine*, 95:29(e4178) <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004178>
31. Liu, Y., Li, T., Xu, M. et al (2017) Fluoxetine enhances cellular chemosensitivity to Cisplatin in cervical cancer. *Int J Clin Exp Med*, 7:10521-10527
32. Lohinai, Z., Dome, P., Szilagy, Z. et al (2016) From Bench to Bedside: Attempt to Evaluate Repositioning of Drugs in the Treatment of Metastatic Small Cell Lung Cancer (SCLC). *PLoS ONE*, 11 (1): e0144797. doi:10.1371/journal.pone.0144797
33. Lupu, D., Pop, D., Fizesan, I. et al (2017) In vitro effects of fluoxetine and norfluoxetine on breast cancer proliferation. *Farmacia* 4:532-536
34. Ma, J., Yang, Y.R., Chen, W. et al (2016) Fluoxetine synergizes with temozolomide to induce the CHOP-dependent endoplasmic reticulum stress-related apoptózis pathway in glioma cells. *Oncology Reports*, 36:676-684 DOI: 10.3892/or.2016.4860
35. McMillin, M., Smith, J., Shin, H. et al (2017) The specific serotonin reuptake inhibitors sertraline and fluoxetine promote tumor growth in a mouse xenograft model of cholangiocarcinoma. *Matters*, doi: 10.19185/matters.201706000003
36. Mitchell, A.J., Chan, M., Bhatti, H. et al (2011) Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*, 12:160–74. doi:10.1016/S14702045(11)70002-X
37. Morch, L.S., Dehlendorff, C., Baandrup, L. et al (2017) Use of antidepressants and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*, 11:2197-2203 <https://doi.org/10.1002/ijc.30919>
38. Ng, C.G., Boks, M., Zainal, N.Z., de Wit, N.J. (2011) The prevalence and pharmacotherapy of depression in cancer patients. *Journal of Affective Disorders*, 131:1-7
39. Ostuzzi, G., Benda, L., Costa, E., Barbui, C. (2015) Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 41:714-724
40. Ostuzzi, G., Matcham, F., Dauchy, S. et al (2018) Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD011006. DOI: 10.1002/14651858.CD011006.pub3.
41. Péter, L. (2018) A depresszió és a tumorok komorbiditásának biológiai háttere. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 2: Pharmindex Online (2018) Az onkológiai gyógyszerfejlesztés helyzete napjainkban. <https://www.pharmindex-online.hu/cikkek-tanulmányok>
42. Pottegård, A., Rodriguez, G., Rasmussen, L. et al (2016) Use of tricyclic antidepressants and risk of glioma: a nationwide case-control study. *British Journal of Cancer*, 114:1265-1268. doi: 10.1038/bjc.2016.109
43. Radin, D.P., Patel, P. (2017) A current perspective on the oncopreventive and oncolytic properties of selective serotonin reuptake inhibitors. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 87:636-639 <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.024>
44. Raison, C.L., Miller, A.H. (2011) Is Depression an Inflammatory Disorder? *Curr Psychiatry Rep*, 13(6): 467–475. doi:10.1007/s11920-011-0232-0.
45. Riblet, N., Larson, R., Watts, B.V., Holtzheimer, P. (2014) Reevaluating the role of antidepressants in cancer-related depression: a systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 36:466-473



47. Rundle-Thiele, D., Head, R., Cosgrove, L., Martin, J.H. (2015) Repurposing some older drugs that cross the blood–brain barrier and have potential anticancer activity to provide new treatment options for glioblastoma. *Br J Clin Pharmacol*, 2:199-209
48. Sakka, L., Deléage, N., Chalus, M. et al (2017) Assessment of citalopram and escitalopram on neuroblastoma cell lines: Cell toxicity and gene modulation. *Oncotarget*, 8:42789-42807
49. Song, T., Li, H., Tian, Z. et al (2015) Disruption of nF- $\kappa$ B signaling by fluoxetine attenuates MgMT expression in glioma cells. *OncoTargets and Therapy*, 8:2199-2208
50. Sotelo, J.L., Nemeroff, C.B. (2017) Depression as a systemic disease. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 1-2:11-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pmpip.2016.11.002>
51. Steingart, A.B., Cotterchio, M. (1995) Do Antidepressants cause, Promote or Inhibit Cancers? *J Clin Epidemiol*, 1:1407-1412
52. Sternbach, H. (2003) Are Antidepressants Carcinogenic? A Review of Preclinical and Clinical Studies. *J Clin Psychiatry*, 10: 1153-1162
53. Strakowski, S.M., Adler, C.M., DelBello, M.P. (2013) Is Depression Simply a Nonspecific Response to Brain Injury? *Curr Psychiatry Rep*, 9:386. doi:10.1007/s11920-013-0386-z
54. Sun, Y., Vedsted, P., Fenger-Gron, M. et al (2015) Cancer Mortality in People Treated with Antidepressants before Cancer Diagnosis: A Population Based Cohort Study. *PLoS ONE*, 10(9): e0138134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138134>
55. Taylor, D., Meader, N., Bird, V. et al (2011) Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *The British Journal of Psychiatry*, 198:179-188. doi:10.1192/bjp.bp.110.077610
56. Then, C.K., Liu, K.H., Liao, M.H. et al (2017) Antidepressants, sertraline and paroxetine, increase calcium influx and induce mitochondrial damage-mediated apoptózis of astrocytes. *Oncotarget*, 8:115490-115502
57. Tsai, C.J., Chiu, W.C., Chen, C.J. et al (2018) Antidepressant Prescription and Risk of Lung Cancer: A Nationwide Case-Control Study. *Pharmacopsychiatry*, DOI: 10.1055/a-0596-0819
58. Xia, D., Zhang, J.T., Xu, G.P. et al (2017) Sertraline exerts its antitumor functions through both apoptózis and autophagy pathways in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia & Lymphoma*, 9:2208-2217 <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1287358>
59. Yuan, I., Horn, C.T., Chen, V.C.H. et al (2018) Escitalopram oxalate inhibits proliferation and migration and induces apoptózis in non-small cell lung cancer cells. *Oncology Letters*, 15:3376-3382. doi: 10.3892/ol.2017.7687
60. Yuan, S.Y., Cheng, C.L., Ho, H.C. et al (2015) Nortriptyline induces mitochondria and death receptor-mediated apoptózis in bladder cancer cells and inhibits bladder tumor growth in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 761:309-320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.06.007>
61. Valachis, A., Garmo, H., Weinman, J. et al (2016) Effect of selective serotonin reuptake inhibitors use on endocrine therapy adherence and breast cancer mortality: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*, 159:293–303. doi: 10.1007/s10549-016-3928-3
62. Walker, A.J., Card, T., Bates, T.E., Muir, K. (2011) Tricyclic antidepressants and the incidence of certain cancers: a study using the GPRD. *British Journal of Cancer*, 104:193-197
63. Williams, S., Dale, J. (2006) The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *British Journal of Cancer*, 94:372-390
64. Zingone, A., Brown, D., Bowman, E.D. et al (2017) Relationship between anti-depressant use and lung cancer survival. *Cancer Treatment and Research Communications*, 10:33-39 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctarc.2017.01.001>

## Effect of antidepressants in comorbid oncological and depressed patients

When facing comorbidity, effects of medicating one disorder on the other disease is a key question for the clinician. As depression influences both development and outcome of oncological diseases, early diagnosis and therapy, primarily with antidepressants, is of paramount importance. This paper gives a survey on the effects of antidepressants on comorbid mood disorders, on the course of cancerous diseases and on the tumor itself. Response to therapy is similar for patients with comorbid and primary depression, just as there is no significant difference in tolerability. Early studies have shown that antidepressants increase the risk of tumor development, have negative effects on the outcome of oncological diseases and even increase mortality. However, recent epidemiological and clinical studies show opposing results and demonstrate beneficial action of antidepressants on various oncological diseases such as glióma and hepatocellular cancer. Like any drug, antidepressants have effects not only on targets in the brain but also on other organs, hence on tumor tissues as well. Latest preclinical studies demonstrate that certain antidepressants facilitate apoptosis, autophagy of tumor cells and potentiate the efficacy of anticancer agents acting as chemosensitizers. Direct and indirect antitumor effects of antidepressants are proven, however, their clinical use requires further studies focusing on the specificity of agents on different tumor types.

**Keywords:** comorbidity, oncological disease, depression, antidepressants