



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ιατρική Σχολή

Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής

Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Πατσούρης

**«ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΨΥΧΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΟΙΚΕΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ
ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»**

ΕΥΜΟΡΦΙΑ – ΜΑΡΙΑ ΔΕΛΙΧΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Πατσούρης	Π. Κορκολοπούλου	Μ. Σιακαντάρη
Καθηγητής	Καθηγήτρια	Επικ. Καθηγήτρια

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Πατσούρης, Καθηγητής

Π. Κορκολοπούλου, Καθηγήτρια

Μ. Σιακαντάρη, Επίκουρη Καθηγήτρια

Π. Σφηκάκης, Καθηγητής

Γ. Αλεβιζόπουλος, Καθηγητής

Χ. Σπηλιοπούλου, Καθηγήτρια

Ν. Καβαντζάς, Αναπληρωτής Καθηγητής

Την παρούσα εργασία την αφιερώνω στη μνήμη του πατέρα μου Θεοφάνη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής και ιδιαιτέρως:

Τον Διευθυντή του Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Καθηγητή κ. Ε. Πατσούρη, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ιδιαίτερο αντικείμενο, εξελίσσοντάς τα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ Π. Κορκολοπούλου, η οποία με προέτρεψε να εκπονήσω διατριβή επί των λεμφωμάτων, συμβάλλοντάς καίρια στην επιλογή τόσο του επιστημονικού θέματος, όσο και των εξαίρετων συνεργατών.

Τον Καθηγητή κ. Π. Σφηκάκη, ο οποίος, πέραν της τιμής που μου προσφέρει διά μέσου της επαγγελματικής και επιστημονικής συνεργασίας μας, με τίμησε με τη συμμετοχή του ως μέλος της επταμελούς εξεταστικής μου επιτροπής.

Τον Καθηγητή κ. Γ. Αλεβιζόπουλο, για ιδιαίτερο ενδιαφέρον που επέδειξε για την παρούσα έρευνα.

Την Καθηγήτρια κ. Χ. Σπηλιωπούλου, για την συνεχή βοήθεια και αμέριστη συμπαράστασή της.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ν. Καβαντζά, ο οποίος υπήρξε αρωγός με τις παραινέσεις του στην ολοκλήρωση στην εκπόνηση της διατριβής μου.

Τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Θ. Βασιλακόπουλο, για την συμβολή του στη συλλογή περιστατικών της μελέτης.

Ωστόσο, το μεγαλύτερο ευχαριστώ, το οφείλω στην καθηγήτριά μου, Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Μ. Σιακαντάρη, για την επίβλεψη της διδακτορικής αυτής εργασίας. Ήταν πάντα διαθέσιμη να μου προσφέρει αφειδωλώς τις γνώσεις και την εμπειρία της και, με την άρτια και πολύτιμη καθοδήγησή της με βοήθησε να φέρω σε πέρας το δύσκολο έργο της εκπόνησης της διατριβής αυτής. Με τη δική της υποστήριξη

κατάφερα να διεισδύσω σε ένα νέο επιστημονικό πεδίο, ιδιαίτερα δύσκολο, αλλά και τόσο ενδιαφέρον. Αποτέλεσε την κύρια πηγή εμπύχωσης για την συνέχιση του έργου μου σε δύσκολες περιόδους και συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωσή του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Δημήτρη, για τη συμπαράσταση του και την ηθική στήριξη των επιλογών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	13
2.	ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΠΗΧΗΣΗΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ	19
3.	ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	21
4.	ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	23
5.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	25
6.	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	29
6.1.	Ανοσοποιητικό Σύστημα – Κυτταρική Ανοσία	29
6.2.	Νευροενδοκρινικές Επιρροές στον Καρκίνο	33
6.2.1.	Φυσιολογία, Βιο-Συμπεριφορικές Διαδικασίες Και Ογκογένεση	34
6.2.2.	Νευροενδοκρινείς Επιδράσεις στο Καρκινικό Μικρο - περιβάλλον	38
6.3.	Λεμφώματα Hodgkin και μη Hodgkin	39
6.4.	Λέμφωμα Hodgkin.....	40
6.4.1.	Εισαγωγικά Στοιχεία.....	40
6.4.2.	Επιδημιολογικά στοιχεία.....	40
6.4.3.	Παθογένεια	44
6.4.4.	Κλινική Εικόνα	47
6.4.5.	Ιστολογική Διάγνωση - Σταδιοποίηση.....	48
6.4.6.	Θεραπευτική Προσέγγιση	50
6.5.	Μη Hodgkin Λεμφώματα	51
6.5.1.	Εισαγωγικά στοιχεία	51
6.5.2.	Επιδημιολογία	52
6.5.3.	Παθογένεια	57
6.5.3.1.	Τ Δερματικά Λεμφώματα	57
6.5.3.2.	Λεμφώματα Οριακής Ζώνης	58
6.5.3.3.	Λοιμώξεις σχετιζόμενες με NHL	61
6.5.4.	Κλινική εικόνα	63
6.5.5.	Ιστολογική Διάγνωση - Σταδιοποίηση.....	64
6.5.6.	Θεραπευτική Προσέγγιση	69
6.6.	Κυτοκίνες.....	70
6.6.1.	Ορισμός – Δράση - Ιδιότητες.....	70
6.7.	Λέμφωμα και Κυτοκίνες	75

6.7.1.	Ιντερλευκίνη 1 (IL-1).....	77
6.7.2.	Ιντερλευκίνη 2 (IL-2).....	78
6.7.3.	Ιντερλευκίνη 10 (IL-10).....	80
6.7.4.	Διαλυτός Υποδοχέας του Ενεργοποιητή της Ουροκινάσης του Πλασμινογόνου.....	81
6.7.5.	ELISA ως μεθοδος ποσοτικοποίησης έκφρασης κυτοκινών	82
6.8.	Λέμφωμα και Δυσλειτουργία Ομοιοστασίας του Stress	83
6.9.	Αποτύπωση Ψυχοσωματικών Καταστάσεων.....	84
6.9.1.	Κλίμακα Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας (ZUNG).....	84
6.9.2.	Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας και Κατεύθυνση της Επιθετικότητας (HDHQ)	84
6.9.3.	Symptom Check List-90R (SCL-90R).....	85
6.9.4.	Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας (EPQ).....	87
6.10.	Ψυχομετρική Διάσταση του Καρκίνου.....	89
7.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	91
7.1.	Σκοπός της Μελέτης.....	91
7.2.	Υλικό και Μέθοδος.....	92
7.3.	Στατιστική Ανάλυση.....	93
7.4.	Αποτελέσματα	94
7.4.1.	Βασικά Χαρακτηριστικά Ασθενών.....	94
7.4.2.	Ψυχομετρικό Προφίλ Ασθενών και Οικείων τους	98
7.4.2.1.	Ομάδα Ασθενών (Προ Θεραπείας)	98
7.4.2.2.	Ομάδα Οικείων των Ασθενών	103
7.4.3.	Σύγκριση Κλιμάκων μεταξύ Ασθενών και Οικείων τους	105
7.4.4.	Ψυχομετρικό Προφίλ Ασθενών μετά Θεραπεία	108
7.4.5.	Αποτελέσματα Μετρήσεων στους Ορούς του Αίματος.....	109
7.4.5.1.	Ιντερλευκίνη – 1α (IL-1α).....	110
7.4.5.2.	Ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1Ra)	113
7.4.5.3.	Ιντερλευκίνη 2 (IL-2).....	116
7.4.5.4.	Ιντερλευκίνη 10 (IL-10).....	119
7.4.5.5.	Παράγοντας Νέκρωσης α.....	123
7.4.5.6.	Υποδοχέας του ενεργοποιητή της ουροκινάσης του πλασμινογόνου (suPAR)	124
7.4.5.7.	Συσχετίσεις μεταξύ των ιντερλευκινών	129
7.4.5.8.	Πολυπαραγοντική Ανάλυση Ελεύθερης Νόσου Επιβίωσης	131
7.4.5.9.	Συσχετίσεις μεταξύ των ιντερλευκινών, suPAR & ψυχομετρικών κλιμάκων.....	132

8.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	141
9.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	155
10.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	157
11.	ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	159
12.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	161
	Παράρτημα Α Ψυχομετρικές Κλίμακες.....	177
	Παράρτημα Β – Αποτελέσματα Κλιμάκων σε σχέση με τους τύπους Λεμφωμάτων	188

1. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Τόπος γεννήσεως: Αθήνα Έτος: 1972
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμη

Εκπαίδευση

1991-1996 Πτυχίο Μαθηματικών, Σχολή Θετικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο
1996-1997 Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης Επιδημιολογίας, Τμήμα Δημόσιας Υγείας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Εδιμβούργου, Μεγάλη Βρετανία

Επαγγελματική Εμπειρία

2014 Σύμβουλος Βιοστατιστικής, MMS Hodlings CRO, Canton MI, USA
2012-2014 Σύμβουλος Βιοστατιστικής, Merus Netherlands, AB Science France
2002-2012 Data & Biostatistics Manager, Zeincro Hellas
1998-2001 Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Ενδοκρινολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αλεξάνδρα»
1998-2002 Σύμβουλος Βιοστατιστικής, Ελ. Επαγγελματίας

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά

Sakelliadis EI, Vlachodimitropoulos DG, Goutas ND, Panousi PI, Logiopoulou AP, **Delicha EM**, Spiliopoulou CA. Forensic investigation of suicide cases in major Greek correctional facilities. *J Forensic Leg Med.* 2013 Nov;20(8):953-8.

Sakelliadis EI, Goutas ND, Vlachodimitropoulos DG, Logiopoulou AP, Panousi PI, **Delicha EM**, Spiliopoulou CA. The social profile of victims of suicide in major Greek correctional facilities. *J Forensic Leg Med.* 2013 Aug;20(6):711-4.

Vassileiou A, Vlastarakos PV, Kandiloros D, **Delicha E**, Ferekidis E, Tzagaroulakis A, Nikolopoulos. Laryngeal cancer: smoking is not the only risk factor. *TP. B-ENT.* 2012;8(4):273-8.

Markomichelakis N, **Delicha E**, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol.* 2012 Sep;154(3):534-541.e1.

Papas MG, Karatzas PS, Papanikolaou IS, Karamitopoulou E, Delicha EM, Adler A, Triantafyllou K, Thomopoulou GH, Patsouris E, Lazaris AC. LFA-1 Expression in a Series of Colorectal Adenocarcinomas. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Sep;43(3):462-6.

Mitsikostas DD, Chalarakis NG, Mantonakis LI, **Delicha EM**, Sfikakis PP. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol* 2012 May;19(5):672-80.

Drimousis PG, Theodorou D, Toutouzas K, Stergiopoulos S, **Delicha EM**, Giannopoulos P, Larentzakis A, Katsaragakis S. Advanced Trauma Life Support certified physicians in a non trauma system setting: is it enough? *Resuscitation* 2011 Feb;82(2):180-4.

Markomichelakis N, **Delicha E**, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. Mar;50(3):593-7.

Sfikakis PP, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I, Theodossiadis G, Tentolouris N, **Delicha E**, Katsiari C, Alexiadou K, Hatzigelaki E, Theodossiadis PG. Infliximab for Diabetic Macular Edema Refractory to Laser Photocoagulation: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover, 32 Weeks Study. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1523-8.

Samoutis GA, Soteriades ES, Stoffers HE, Philalithis A, **Delicha EM**, Lionis C. A pilot quality improvement intervention in patients with diabetes and hypertension in primary care settings of Cyprus. *Fam Pract* 2010 Jun;27(3):263-70.

Möller K, Papanikolaou IS, Toermer T, **Delicha EM**, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Schmidt H, Schulz HJ, Wiedenmann B, Rösch T. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc*, 2009 Jul;70(1):60-9.

Papanikolaou IS, **Delicha EM**, Adler A, Wegener K, Pohl H, Wiedenmann B, Rösch T. Prospective, randomized comparison of mechanical and electronic endoscopic ultrasound Systems: Assessment of performance parameters and image quality. *Scand J Gastroenterol*, 2009;44(1):93-9.

Triantafillidis JK, Malgarinos G, Gikas A, **Delicha E**, Giannakoulopoulou E, Stamataki A, Fouskas J, Mastrangelis A, Georgopoulos F, Cherakakis P, Papadimitriou A. Pregnancy and inflammatory bowel disease in Greece: A prospective study of seven cases in a single hospital setting, *Annals of Gastroenterology*, 2007; 20(1):29-34.

Malgarinos G, Gikas A, **Delicha E**, Stamataki A, Georgopoulos F, Papadimitriou A, Stanciu C, Triantafillidis JK (2007), Pregnancy and inflammatory bowel disease: a prospective case control study. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2007; 111(3):613-619.

Triantafyllidis JK, Papadopoulou A, Stamatopoulou E, Delicha EM, Gikas A, Froudakis P, Galakou E. Dietary habits in Greek middle school students according to gender, *Annals of Gastroenterology*, 2006; 19(2):130-134.

Karkalousos P, **Delicha EM**. Presentation and applications of approximate entropy in medicine, *Archives of Hellenic Medicine*, 2004; 21(2):161-171.

Αναρτημένες Δημοσιεύσεις

Pananaki A, Mitsias D, Konstantinou G, **Delicha E**, Manousakis E, Douladiris N, Papadopoulos NG. Clin Transl Allergy. PD38 - Clinical features and natural history of cold contact urticaria in children. 2014 Feb 28;4 (Suppl 1 3rd Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM)Publi):P38. doi: 10.1186/2045-7022-4-S1-P38. eCollection 2014.

Papanikolaou IS, Triantafyllou K, Giannakouloupoulou E, Delicha EM, Polymeros, D, Karatzas P, Veltzke-Schliecker W, Wiedenmann B, Rosch T, Adler A. Re-opening versus standard endoclips for primary hemostasis: preliminary results of a prospective, bicentric, randomized study. Digestive Disease Week 2010, ASGE Meeting, New Orleans Louisiana USA 01/05/2010-06/05/2010 In: Gastrointest Endosc 2010.

Papanikolaou IS, Triantafyllou K, Giannakouloupoulou E, Karatzas P, Delicha EM, Wiedenmann B, Veltzke-Schlieker W, Roesch T, Adler A. Comparison of a new re-opening endoclip with a standard clipping system: preliminary results of a prospective, bicentric, randomized study. Gut 2009;58(Suppl II) A93. (Oral Presentation).

Papanikolaou IS, Adler A, Delicha EM, Wegener K, Giannakouloulou E, Wiedenmann B, Rösch T. Prospektiver randomisierter Vergleich von mechanischen und elektronischen endoskopischen Ultraschallsystemen in Durchführungsparametern und Bildqualität: Endgültige Ergebnisse. 38. Kongress der DGE-BV, 28/02-01/03/2008, Mannheim, Germany. In: Endoskopie heute 2008;21:67.

Papanikolaou IS, Adler A, Delicha EM, Wegener K, Giannakouloupoulou E, Wiedenmann B, Rösch T. Prospective, Randomized Comparison of Mechanical and Electronic Endoscopic Ultrasound Systems: Image quality and Performance Parameters - Final results. Digestive Disease Week, 2008 ASGE Meeting. San Diego, California, USA, 17-22/05/2008. In: Gastrointest Endosc 2008;67:AB201.

Papanikolaou IS, Möller K, Toermer T, Delicha EM, Sarbia M, Martin H, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Azzarok A, Schmidt H, Adler A, Schulz H-J, Wiedenmann B, Rösch T. Endosonographische Pankreaspunktion: 2 Punktionen sind ausreichend bei

kombinierter histologisch-zytologischer Auswertung. 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin, Germany, 1-4/10/2008. In: Z Gastroenterol 2008;46:1061 P430.

Papanikolaou I, Adler A, Delicha EM, Wegener K, Giannakoulopoulou E, Wiedenmann B, Rösch T. Abschliessende Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zum Vergleich von mechanischen und elektronischen endoskopischen Ultraschallsystemen in Durchführungsparametern und Bildqualität. 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin, Germany, 1-4/10/2008. In: Z Gastroenterol 2008;46:1057 P416.

Papanikolaou IS, Adler A, Delicha EM, Wegener K, Giannakoulopoulou E, Wiedenmann B, Rösch T. Mechanical vs. electronic endoscopic ultrasound systems: image quality and performance parameters – final results of a prospective, randomized study. 16th United European Gastroenterology Week. Vienna, Austria, 18-22/10/2008. In: Endoscopy 2008;40(Suppl I) A303.

Papanikolaou IS, Möller K, Toerner T, Delicha EM, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Azzarok A, Schmidt H, Adler A, Schulz H, Wiedenmann B, Rösch T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic masses: high yield of two passes with combined histologic-cytologic analysis. 16th United European Gastroenterology Week. Vienna, Austria, 18-22/10/2008. In: Endoscopy 2008;40(Suppl I) A303.

Παπανικολάου ΙΣ, Δελιχά ΕΜ, Möller K, Adler A, Roesch T. Βιοψία όγκων του παγκρέατος υπό καθοδήγηση ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας (EUS): Υψηλή διαγνωστική αξία όταν συνδυάζονται η κυτταρολογική με την ιστολογική εξέταση. 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 13-16/11/2008. Στο: Annals of Gastroenterology 2008;21(Suppl):69(P181).

E. Anastasiou, K. Lili, EM Delicha, G. Philippou, M. Alevizaki, and A. Souvatzoglou (2000). Non-interchangeability of European Diabetes Policy Group for diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. Abstract published at: Diabetologia (2000) 43: [suppl 1]: A 212. 36th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 36th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabete. Jerusalem, Israel, 17-21 September 2000.

E. Anastasiou, EM Delicha, M. Alevizaki, G. Philippou, A. Souvatzoglou (1999). Evaluation of reliability of glucometers used for everyday home blood glucose monitor by diabetic pregnant women. 10th Balkan Congress of Endocrinology, Belgrade, Yugoslavia, November 21-24, 1999, Abstract 115.

Συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια & σεμινάρια

Mar 5, 2012	21 CFR Part 11 and Annex 11; What you Need to Know to Pass the New Regulatory Audits, Web seminar by Global Compliance Panel
Oct 2-3 2010	“Impact of Biostatistical Science – Advances in Research: AIDS, Cancer and Environment”, Athens
23 Sept 2010	AE Reporting Training Course, Pfizer, Athens
Mar 8-10, 2010	DIA 22nd Annual EuroMeeting, Monte Carlo, Monaco
Mar 4, 2009	Introduction to Clinical Data Management, Barnett Educational Services
Feb 26-27, 2008	Equivalence/Non-Inferiority Trials, P.S.I., London, UK
Jan 29-30, 2007	SAS Macro Language SAS Institute SA, Athens
Mar 13, 2007	Pharmacovigilance Training, Zeincro Hellas, Athens
Jul 29-Aug 2, 2007	28th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics-ISC28,Alexandroupolis
Dec 6-7, 2007	Clinical Research: Future Challenges, University of Patras, Athens
Dec 11-12, 2007	Signal Detection & Risk Management Post Vol.9a, Amsterdam, Holland
May 16-18, 2006	14th European SAS Forum, Geneva Switzerland
Jul 6-7, 2006	1st Forum of Biopharmacy & Drug Technology: Generics, University of Patras, Athens,
Sep 26-28, 2006	SAS Programming I. Enterprise Reporter: Creating Business Reports – SAS Institute SA
Oct 4-6, 2006	Mixed Model Analysis of Medical Data Using SAS, Edinburgh, UK
Dec 13-15, 2006	SAS Programming II: Manipulating Data with the DATA Step – SAS Institute SA, Athens
Nov 29-30, 2005	SAS Enterprise Guide - Querying & Reporting SAS Institute SA, Athens
Oct 18, 2005	Challenges in the Design an Analysis of Non-Inferiority and Equivalence Trials, Royal
Jun 7-9, 2005	SAS Programming II: Manipulating Data with the DATA Step – SAS Institute SA, Athens
Apr 16, 2003	Introduction to population pharmacokinetic – pharmacodynamic modeling and simulation in man and animal – ZEINCRO Hellas,
Nov 4-6, 2003	SAS/ETS® Software – SAS Institute SA, Athens
Nov 7-9, 2004	SAS/Stat® Software – SAS Institute SA, Athens
Feb 2002	SAS Programming I. Enterprise Reporter: Creating Business Reports – SAS Institute SA, Athens

Mar 2000	27th Pan Hellenic Conference of Endocrinology and Metabolism Cyprus
Apr 1998	International Conference in Mathematics, Spectral Theory, University of Edinburgh, UK
Jul 1993	1st Summer School in Non-Linear Analysis, University of Aegean, Greece

2. ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΠΗΧΗΣΗΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

Impact Factor (IF)

	<i>IF</i>	Αρ. Δημοσιεύσεων	Σύνολο
<i>Diabetes Care</i>	7,735	1	7,735
<i>Gastrointest Endosc</i>	5,21	1	5,21
<i>Rheumatology</i>	4,212	1	4,212
<i>Eur J Neurol</i>	4,162	1	4,162
<i>Resuscitation</i>	4,104	1	4,104
<i>Am J Ophthalmol</i>	3,631	1	3,631
<i>Scand J Gastroenterol</i>	2,156	1	2,156
<i>Fam Pract</i>	1,828	1	1,828
<i>J Forensic Leg Med</i>	0,856	2	1,712
<i>B-ENT</i>	0,355	1	0,355
<i>Annals of Gastreterology</i>	-		
<i>Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi</i>	-		
<i>Archives of Hellenic Medicine</i>	-		
J Gastrointest Cancer	-		
Σύνολο		11	35,105
Μέσος Όρος IF			3,191

3. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity- Κυτταροτοξικότητα μέσω αντισώματος
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity-Κυτταροτοξικότητα μέσω συμπληρώματος
CI	Confidence Interval – Διάστημα Εμπιστοσύνης
CSIF	Cytokine Synthesis Inhibitory Factor – Ανασταλτικός Παράγων Σύνθεσης Κυττοκινών
GM-CSF	Colony Stimulating Factor
CRP	C Reactive Protein – C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CTCL	Cutaneous T Cell Lymphoma – Δερματικό Λέμφωμα Τ λεμφοκυττάρων
EBV	Epstein Barr Virous – Ιός Epstein Barr
EBNA1	Epstein-Barr nuclear antigen 1-Πυρηνικό Αντιγόνο 1 του Ιού Epstein-Barr
EBER	Epstein-Barr encoded RNA-RNA Κωδικοποιούμενα από τον Ιό Epstein-Barr
ECO	European Cancer Observatory – Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για τον Καρκίνο
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου
EPQ	Eysenck Personality Questionnaire – Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας Eysenck
HL	Hodgkin’s Lymphoma – Λέμφωμα Hodgkin
INF	Interferon – Ιντερφερόνη
HCV	Hepatitis C Virus – Ιός Ηπατίτιδας C
HDHQ	Hostility and Direction of Hostility Questionnaire – Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας και Κατεύθυνσης της Επιθετικότητας
HHV-6	Human Herpesvirurs 6 – Ανθρώπινος ερπητοϊός 6
HHV-8	Human Herpesvirurs 8 – Ανθρώπινος ερπητοϊός 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus - Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus 1 - Ανθρώπινος Τ-λεμφοτρόπος Ιός Τύπου 1
HRS cells	Hodgkin and Reed-Sternberg cells - Hodgkin και Reed-Sternberg κύτταρα
IPI	International Prognositc Index – Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphomas - Διεθνής Εταιρεία Δερματικών Λεμφωμάτων
JAK-STAT	Janus kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription-Σύστημα Κινάσης Janus-Μεταγωγέα Σήματος και Ενεργοποιητή Μεταγραφής

LDH	Lactate dehydrogenase –Γαλακτική Αφυδρογονάση
LMP1	Latent membrane protein 1 – Λανθάνουσα μεμβρανική πρωτεΐνη 1
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue-Λεμφικός ιστός που σχετίζεται με βλεννογόνους
MDC	Macrophage-Derived Chemokine – Χυμοκίνη Παραγόμενη από Μακροφάγα
NK κύτταρα	Natural Killers κύτταρα – Κύτταρα Φυσικοί Φονείς
NF-kB	Nuclear Factor kappa B-Μεταγραφικός πυρηνικός παράγοντας kB
NHL	Non Hogkin’s Lymphoma – Μη Hodgkin Λέμφωμα
PCR	Polymerase Chain Reaction – Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
PET	Positron Emission Tomography - Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
PCTCL	Primary Cutaneous T Cell Lymphoma – Πρωτοπαθές Δερματικό Λέμφωμα Τ λεμφοκυττάρων
PDGF	Platelet Derived Growth Factor – Αυξητικός παράγων προερχόμενος από αιμοπετάλια
R-S cells	Reed – Sternberg Κύτταρα
St. Dev	Standard Deviation – Τυπική Απόκλιση
suPAR	Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor - Διαλυτός Υποδοχέας του Ενεργοποιητή της Ουροκινάσης
TARC	Thymus Activation Regulated Chemochine- Χυμοκίνη ρυθμιζόμενη από ενεργοποίηση του θύμου
TNF	Tumor Necrosis Factor –Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor – Υποδοχέας Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου
uPAR	Urokinase Plasminogen Activator Receptor - Υποδοχέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου της Ουροκινάσης
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor – Αυξητικός Παράγοντας Ενδοθηλίου των Αγγείων
WHO	World Health Organisation – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

4. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η σχέση μεταξύ ψυχοπνευματικών καταστάσεων και νεοπλασιών διερευνάται τα τελευταία 60 περίπου χρόνια. Κατά τις δεκαετίες '80 και '90 έγινε πιο συστηματική προσπάθεια να προσεγγιστεί το ερώτημα κατά πόσο κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ατόμου είναι πιθανόν να συνδέονται με μηχανισμούς ανάπτυξης νεοπλασιών ή και με την επιδείνωση αυτών. Οι μελέτες αυτές ανέκαθεν υπέφεραν από την δυσκολία απόδειξης άμεσης σχέσης (αιτίου-αιτιατού) μεταξύ συμπεριφορικών στοιχείων και της ανάπτυξης νεοπλασίας. Ωστόσο, η άποψη ορισμένων ερευνητών πως ο καρκίνος πιθανώς να συνδέεται με ψυχοπνευματικά γεγονότα και διάφορους ψυχολογικούς παράγοντες εξακολουθεί να βρίσκει υποστηρικτές στη διεθνή βιβλιογραφία. Παρότι κάποιες σύγχρονες μετά-αναλύσεις μελετών της τελευταίας δεκαετίας δεν φαίνεται να υποστηρίζουν ένα σαφή συσχετισμό μεταξύ ανάπτυξης νεοπλασιών και προσωπικότητας του ασθενή, φαίνεται ότι η ικανότητα του ασθενή να διαχειριστεί την ασθένεια του ενδεχομένως να αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην πορεία εξέλιξης της νόσου. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στη θεωρία ότι ο καρκίνος (όχι μόνο ως προς τα αίτια αλλά και ως προς την έκβαση) δεν είναι απλώς μια ασθένεια του σώματος, αλλά ίσως μια ασθένεια που περιλαμβάνει και την πνευματική σφαίρα, αναφέρεται δηλ. στο σύνολο του ανθρώπινου οργανισμού. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από πειραματικά δεδομένα που φαίνεται να συσχετίζουν την προσωπικότητα του ατόμου, την ανάπτυξη νεοπλασιών και την παραγωγή στρεσογόνων παραγόντων και ορμονών.

Αν και υπάρχουν διάφορες μελέτες που ασχολούνται με τα παραπάνω σε ασθενείς διάφορων συμπαγών νεοπλασιών, εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν έχουν δημοσιευτεί αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς με λεμφώματα. Προκειμένου να συσχετίσουμε χαρακτηριστικά προσωπικότητας που αντικατοπτρίζουν επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία (που τυπικά παρατηρούνται σε νόσους του ΚΝΣ), με την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων και την πρόοδο συγκεκριμένων ανοσολογικών ασθενειών, συγκεντρώσαμε στοιχεία από νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin και μη Hodgkin και προσπαθήσαμε να αποδώσουμε το ψυχομετρικό τους αποτύπωμα και τους στρεσογόνους παράγοντες που ενδεχομένως τους διέπουν. Με άλλα λόγια

επιχειρήσαμε να αποτυπώσουμε την επικοινωνία μεταξύ του ανοσοποιητικού και κεντρικού νευρικού συστήματος, μελετήσαμε ανοσολογικούς δείκτες κατά τη διάρκεια-πρόοδο της νόσου και τους συσχετίσαμε με στοιχεία της προσωπικότητας των ασθενών.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν στο Αιματολογικό Ιατρείο της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο της Α΄ Παθολογικής Κλινικής σε συνεργασία με το Εργαστήριο της Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η παρούσα εργασία, ελπίζουμε να αποτελέσει αφετηρία για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ των νόσων της συμπεριφοράς, της παθογένειας των αιματολογικών νεοπλασιών και των σχετιζόμενων και με τις δύο αυτές κατηγορίες ανοσολογικών-φλεγμονωδών αποκρίσεων.

5. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ουσιαστική αποστολή του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η διάκριση των ιδίων από τα ξένα κύτταρα, η προστασία του οργανισμού από παθογόνους παράγοντες, όπως ιοί και βακτήρια, αλλά και ο έλεγχος των παθολογικών (καρκινικών) κυττάρων κατά την κυτταρογένεση. Οι λειτουργίες αυτές επιτελούνται χωρίς κατά κανόνα να βλάπτεται ο ξενιστής, ενώ ένα υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα εκτιμάται ότι οδηγεί σε αυτοάνοσες παθήσεις, κατά τις οποίες προσβάλλονται τα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού.

Υφίσταται ένα ικανό πλήθος ενδείξεων (πειραματικών και κλινικών) που καταδεικνύει την αμφίπλευρη επικοινωνία μεταξύ του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και των ποικίλων συντελεστών του ανοσολογικού συστήματος. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις δεν είναι μονοσήμαντες. Όχι μόνο το νευρικό σύστημα με τις λειτουργίες του ασκεί τροποποιητικές επιδράσεις, αλλά και οι λειτουργίες του ανοσολογικού ανατροφοδοτούν τόσο τις λειτουργικές επιδόσεις, όσο και τις διαταραχές του νευρικού συστήματος. Έτσι, οι συντεταγμένες δραστηριότητες του νευρικού συστήματος και του ανοσολογικού (με τις αποκλίσεις τους) θεωρείται ότι συνεισφέρουν στην εκδήλωση και εξέλιξη πολλών ασθενειών. Ήδη από τις αρχές του 1970, κατέστη εφικτή η μαθησιακή καταστολή του ανοσολογικού συστήματος, γεγονός που κατέδειξε ότι το σύστημα αυτό δεν είναι αυτόνομο ούτε αυτόματο. Αποδείχθηκε δε, ότι οι ανοσολογικές απαντήσεις είναι ευαίσθητες στις μεταβολές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ψυχολογικών διεργασιών και των φυσιολογικών χαρακτηριστικών του καρκίνου και της εξέλιξής αυτού έχει μελετηθεί δια μέσου της ψυχονευροανοσολογίας (PNI research). Η επίμονη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων στο χρόνιο stress και στην κατάθλιψη, πιθανώς βλάπτει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού και συμβάλλει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη ορισμένων τύπων καρκίνων.

Τόσο η κατάθλιψη όσο και το stress έχουν συσχετιστεί με μειωμένη δράση των κυτταροτοξικών Τ κυττάρων (CD8+) και των κυττάρων φυσικών φονέων (NK κύτταρα) επηρεάζοντας τη διαδικασία της ανοσολογικής επαγρύπνησης των όγκων, καθώς και με γεγονότα που ωθούν στη δημιουργία συσσωρευμένων μεταλλάξεων και στην αστάθεια του γονιδιώματος¹.

Ο μηχανισμός της επιδιόρθωσης του DNA και της ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μπορεί να επηρεάζεται αρνητικά από την απελευθέρωση των νευρο-ορμονών σε συγκεκριμένη διέγερση του νευρικού συστήματος γεγονός που μπορεί να συμμετέχει στην καρκινογένεση. Ομοίως, τα τελευταία χρόνια οι έρευνες υποστηρίζουν την έμμεση σχέση μεταξύ stress και καρκίνων που συνδέονται με παρουσία ιών. Το χρόνιο stress εξασθενεί το ανοσοποιητικό σύστημα και δυνητικά μπορεί να προάγει την εμφάνιση κακοηθειών όπως το σάρκωμα Kaposi και μερικούς τύπους λεμφωμάτων¹.

Τα λεμφώματα ενδιαφέρουν την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα μιας και η παθογένεια των νοσημάτων αυτών δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Η ομάδα των λεμφωμάτων Hodgkin και μη Hodgkin αποτελείται από νοσήματα με ετερογένεια, με ποικίλλουσα πρόγνωση, ιδιαίτερες εντοπίσεις νόσου και ιδιαίτερα γενετικά χαρακτηριστικά που την καθιστούν ενδιαφέρουσα ως μια ομάδα στην οποία, δυνητικά, μπορεί να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση ψυχισμού και του νευρικού-ανοσολογικού συστήματος στην ανάπτυξη της νόσου και ενδεχομένως σε μια ιδιαίτερη θεραπευτική προσέγγιση.

Ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτοκινών στο λέμφωμα έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας τα τελευταία έτη. Αρκετές εξ' αυτών έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη λεμφωμάτων. Βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν ορισμένες κυτοκίνες που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διαδικασίες όπως IL-1, IL-6, TNF-α, IL-10, και IL-18 με την εμφάνιση ψυχοσωματικών συνδρόμων που εμπεριέχουν υψηλό ποσοστό stress και επιθετικότητας.

Οι ψυχομετρικές παράμετροι που αντικατοπτρίζουν την ψυχική κατάσταση ενός ατόμου αξιολογούνται μέσω σταθμισμένων εργαλείων (ερωτηματολόγια). Υπάρχουν

διεθνείς κλίμακες, οι οποίες ποσοτικοποιούν τις παραμέτρους αυτές και οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο στη διεθνή όσο και στην ελληνική βιβλιογραφία σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους αλλά και κάποιους τύπους λεμφωμάτων. Ωστόσο, από τα όσα γνωρίζουμε το ψυχομετρικό προφίλ ασθενών με λεμφώματα δεν έχει μελετηθεί αναλυτικά. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η αμφίπλευρη επικοινωνία μεταξύ ψυχοσωματικών καταστάσεων και βιολογικών - μοριακών παραμέτρων που χαρακτηρίζουν ασθενείς με λεμφώματα Hodgkin και μη Hodgkin.

Η αποτύπωση κάθε νέου και ασυνήθιστου στοιχείου των ασθενών αυτών μέσω ερωτηματολογίων αποτέλεσε το κίνητρο για την εργασία αυτή.

6. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.1. Ανοσοποιητικό Σύστημα – Κυτταρική Ανοσία

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από δίκτυο κυττάρων, ιστών και οργάνων που δρουν ενιαία. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν τον κύριο λόγο σε όλες τις επίκτητες ανοσοποιητικές απαντήσεις επειδή αναγνωρίζουν ειδικά συγκεκριμένα παθογόνα, είτε βρίσκονται μέσα σε κύτταρα του ξενιστή, είτε έξω, στα υγρά του σώματος ή στο αίμα. Αποτελούν το 20-30% των εμπύρηνων κυττάρων του αίματος και με βάση το μέγεθός τους, διακρίνονται στα μικρά (T και B) και στα μεγάλα λεμφοκύτταρα ².

Τα λευκοκύτταρα έχουν τον κύριο δραστικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι λευκοκυττάρων, τα φαγοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα.

Τα φαγοκύτταρα έχουν συνδεθεί με την καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα αποτελούν τύπους φαγοκυττάρων. Τα ουδετερόφιλα κυκλοφορούν στο αίμα και είναι ο πιο συχνός τύπος φαγοκυττάρων, αντιπροσωπεύοντας φυσιολογικά το 50-60% των συνολικών κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων.

Τα λεμφοκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών και είτε παραμένουν εκεί και ωριμάζουν σε B κύτταρα, είτε κατευθύνονται προς τον θύμο αδένα όπου ωριμάζουν σε T κύτταρα. Τα B λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τους ξένους μικροοργανισμούς (αντιγόνα) και παράγουν αντισώματα που συνδέονται με τα αντιγόνα, ενώ τα T κύτταρα, που ονομάζονται T βοηθητικά κύτταρα (Th), δεν επιτίθενται στα παθογόνα.

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαθέτει δύο ειδών κυτταρικές ανοσίες την **φυσική (εγγενή)** και την **επίκτητη (επιγενής)** ³. Στα ανώτερα θηλαστικά το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει τον θύμο αδένα, τον σπλήνα και τους λεμφαδένες. Τα T-λεμφοκύτταρα κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στα ξένα αντιγόνα, διαμορφώνοντας έτσι το υπόστρωμα της κυτταρικής ανοσίας.

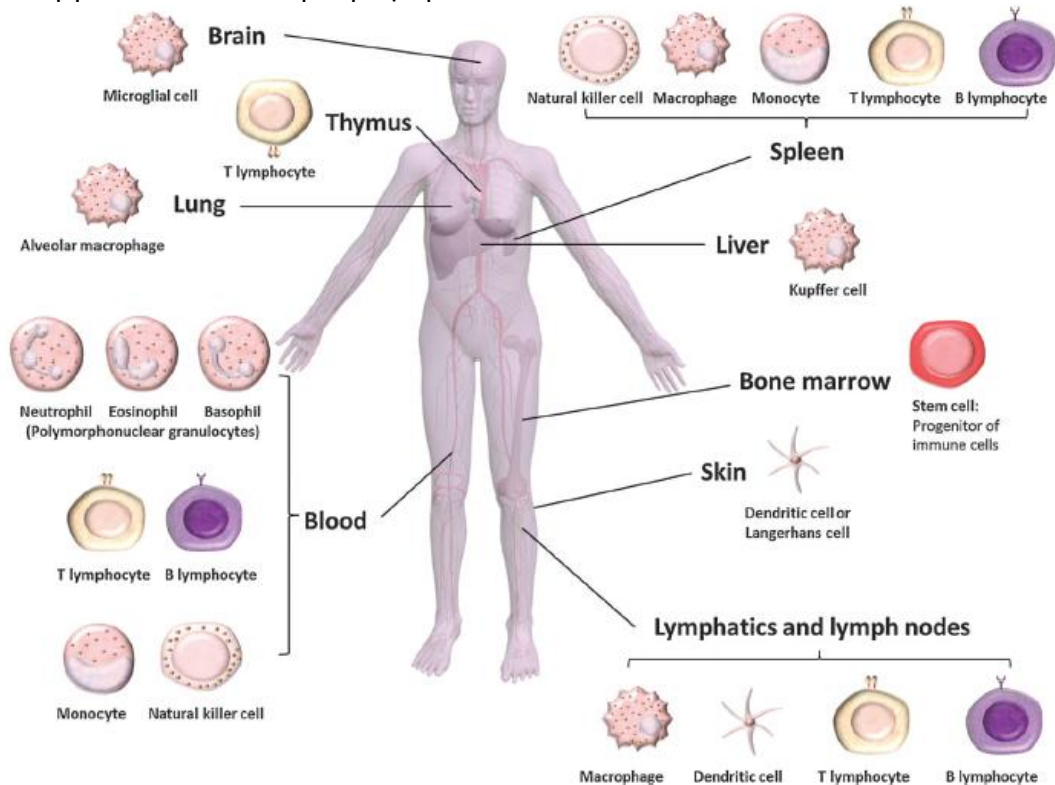
Φυσική Ανοσία

Η φυσική ανοσία υπηρετείται από το δέρμα, τους βλεννογόνους, τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, NK¹ κύτταρα), κυτοκίνες παραγόμενες από τα μακροφάγα, όπως οι IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-α, το σύστημα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, το συμπλήρωμα.

Σε τοπικό επίπεδο η «εισβολή» επάγει την παραγωγή κυτοκινών, που με τη σειρά τους επενεργούν σε ενδοθηλιακά κύτταρα ή σε κύτταρα υποστρώματος. Η τοπική ανοσολογική δραστηριοποίηση συνεπάγεται την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, αγγειοδιαστολή, διαπίδυση ανοσοκυττάρων, αναστολή αναπαραγωγής ιών. Παρ' όλο που οι κυτοκίνες είναι μακρομόρια, ορισμένες διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ορισμένες παράγονται στον εγκέφαλο από τα γλοιακά κύτταρα. Η συστηματική δραστηριότητα της φυσικής ανοσίας υπηρετείται από την παραγωγή κυτοκινών όπως TNF-α, IL-1, IL-6, οι οποίες επάγουν σε επίπεδο ήπατος την παραγωγή ανοσολογικών παραγόντων οξείας ανοσολογικής απάντησης, όπως C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A, α1-αντιχυμοτρυψίνη. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες, σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες κυτοκίνες, πυροδοτούν την απάντηση που υπόκειται της λοίμωξης, ενώ συγχρόνως ασκούν επίδραση στο νευροενδοκρινικό σύστημα (ειδικότερα στον άξονα υποθάλαμος υπόφυση, επινεφρίδια) με συνέπεια τα συμπτώματα νόσου όπως πυρετός, ανορεξία, κοινωνική απόσυρση, διαταραχές ύπνου. Η συνολική ανοσολογική απάντηση έχει στόχο να περιορίσει τη βλάβη των ιστών, να απομακρυνθεί και να καταστραφεί ο παθογόνος εισβολέας και να εφαρμοσθούν διεργασίες αποκατάστασης της βλάβης.

¹ Τα Natural Killer (NK) κύτταρα απαντούν σε μια ποικιλία δεικτών κυτταρικών επιφανειών και εκλύουν μία ποικιλία κυτταρικών τύπων ικανών να ελέγχουν την καρκινογένεση, τον ιό του έρπητα και τις λοιμώξεις από μεγαλοκυτταροϊούς

Εικόνα 1 Κατανομή διαφόρων ανοσοκυττάρων σε όργανα του ανοσοποιητικού καθώς και όργανα πλούσια σε μακροφάγα ⁵



Επίκτητη Ανοσία

Η επίκτητη ανοσία αναπτύσσεται όταν το σώμα προσβληθεί από μικροβιακή νόσο ή τοξίνη. Περιλαμβάνει δύο βασικούς τύπους, στενά σχετιζόμενους μεταξύ τους: την κυτταρική ανοσία (ανοσία Τ κυττάρων) και την χυμική ανοσία (ανοσία Β κυττάρων).

A. Κυτταρική ανοσία: παράγωγή Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία εξελίσσονται από πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών και μεταναστεύουν στον θύμο αδένα, όπου ωριμάζουν. Είναι ειδικά προγραμματισμένα για να καταστρέψουν τον ξένο παράγοντα.

Χωρίζονται στις εξής δύο κατηγορίες:

A1. Τα **κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα**, τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία του μορίου CD8 στην εξωτερική τους μεμβράνη, έχουν ρυθμιστικό ρόλο περιορίζοντας την ανοσολογική απάντηση. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα

να αναζητούν και να καταστρέφουν κύτταρα μολυσμένα από ιούς ή καρκινικά κύτταρα.

A2. Τα επαγωγικά T-λεμφοκύτταρα, τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία του μορίου CD4 στην εξωτερική τους μεμβράνη. Ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση, απαντούν στο αντιγόνο με έκκριση κυτοκινών που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των T και B λεμφοκυττάρων και βοηθούν στη διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα.

Τα επαγωγικά T-λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε δύο υποομάδες. Τα Th1 και τα Th2, τα οποία παράγουν διαφορετικές κυτοκίνες, ενώ έχουν διαφορετικές λειτουργικές ιδιότητες:

Th1 λεμφοκύτταρα

Τα Th1 κύτταρα παράγουν κυτοκίνες, που ενεργοποιούν τα μακροφάγα και CD8 κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και βοηθούν τα B λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα. Με αυτό τον τρόπο, τα Th1 λεμφοκύτταρα ευνοούν ανοσολογικές απαντήσεις, όπου η φαγοκύτωση ξένου υλικού είναι σημαντική. Κυτοκίνες που παράγονται από τα Th1 κύτταρα είναι η IFN γ , IL-2, και TNF- β .

Th2 λεμφοκύτταρα

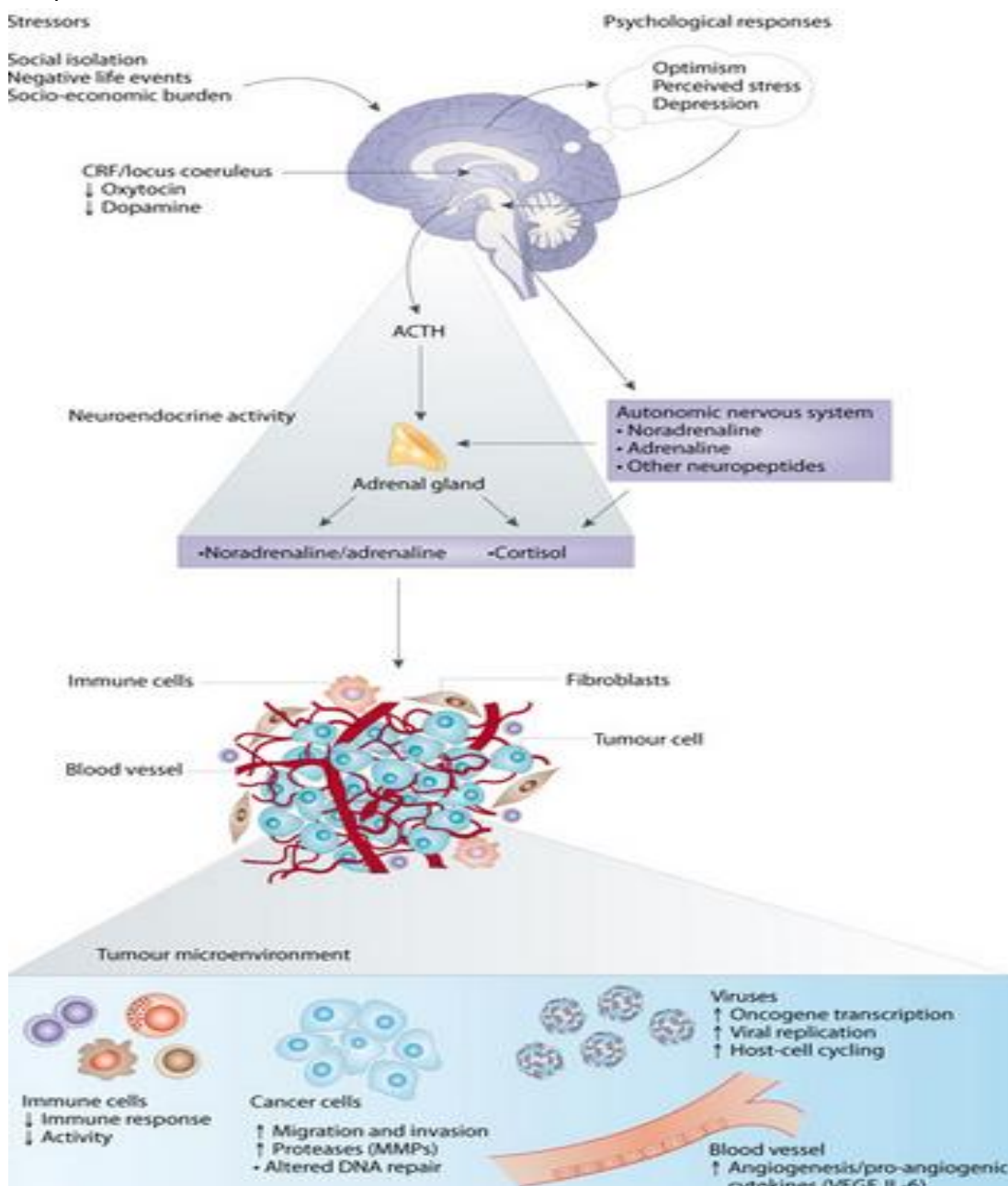
Τα Th2 κύτταρα υποβοηθούν τα B λεμφοκύτταρα στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών (IgE, IgA, και IgG). Οι κυτοκίνες που παράγονται από τα Th2 κύτταρα συμβάλλουν στην αναστολή της λειτουργίας των μακροφάγων. Αυτές είναι κυρίως οι IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 και IL-13.

B. Χυμική ανοσία: Τα B-λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στη χυμική ανοσολογική απάντηση αφού αλληλεπιδράσουν με τα λεμφοκύτταρα βοηθούς. Τα διεγερθέντα B λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και καταλήγουν να επιτρέπουν την απελευθέρωση αντισωμάτων (ανοσοσφαιρίνες) όπως IgA, IgG, IgM.

6.2. Νευροενδοκρινικές Επιρροές στον Καρκίνο

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, το stress, η χρόνια κατάθλιψη και η έλλειψη κοινωνικής στήριξης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου. Κυτταρικές και μοριακές μελέτες αναδεικνύουν βιολογικούς μηχανισμούς που συνδέονται με τη συμπεριφορά και πιθανά επιδρούν στη βιολογία του καρκίνου,⁶ βλ. Εικόνα 2.

Εικόνα 2. Επίδραση ψυχο-κοινωνικής διάστασης στο μικροπεριβάλλον του καρκινικού κυττάρου.



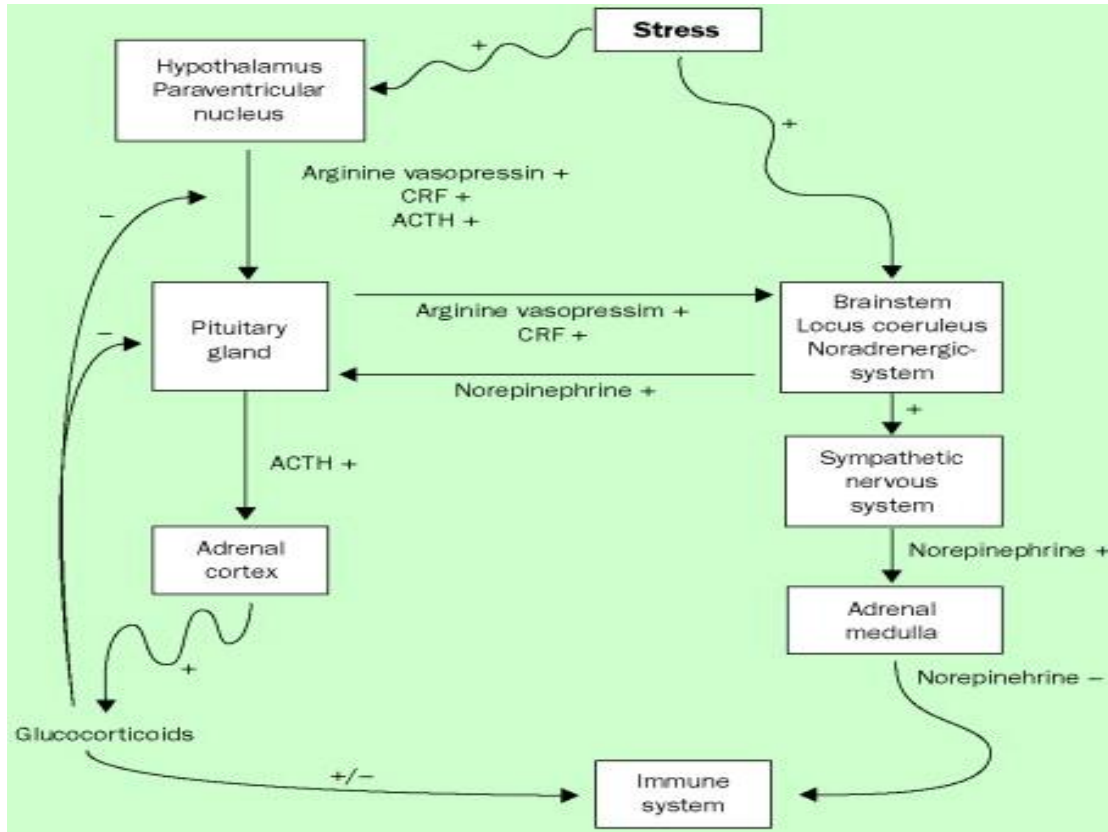
Ένα σχετικό αιτιολογικό μοντέλο μεταξύ stress, κατάθλιψης και καρκινογένεσης δημοσιεύθηκε από τον Holden ⁷: το stress συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση των IL-1, IL-6 και TNF-α που εκλύονται από τα μακροφάγα ή τη μονοκυτταρική σειρά, με μειωμένη και δυσλειτουργική IL-2, INFγ και class II μορίων, και μειωμένη δραστηριότητα των NK κυττάρων. Ως αποτέλεσμα, το stress και η κατάθλιψη θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν την καρκινική εξέλιξη διά μέσου της αναστολής της έκφρασης των μορίων class-I και class-II MCH μειώνοντας τη δραστηριότητα των κυττάρων NK.

6.2.1. Φυσιολογία, Βιο-Συμπεριφορικές Διαδικασίες Και Ογκογένεση

Η απόκριση στο stress αποδόθηκε για πρώτη φορά από τον Cannon το 1935 ως η ενεργοποίηση ενδοκρινολογικών παραγόντων του συμπαθοαδρενομυελικού άξονα ⁸. Την επόμενη δεκαετία ο Selye παρατήρησε αντιδράσεις αρουραίων σε επιβλαβή ερεθίσματα, τις οποίες ονόμασε **Σύνδρομο Γενικής Προσαρμογής** (GAS: General Adaptation Syndrome), υποστηρίζοντας παράλληλα ότι οι υπερβολικές προσπάθειες προσαρμογής στο stress θα μπορούσαν να βλάψουν το σώμα ⁹. Το stress αφορά μια κατάσταση κατά την οποία το ανθρώπινο σύστημα απαντά στις μεταβολές της φυσιολογικής του ισορροπίας¹⁰.

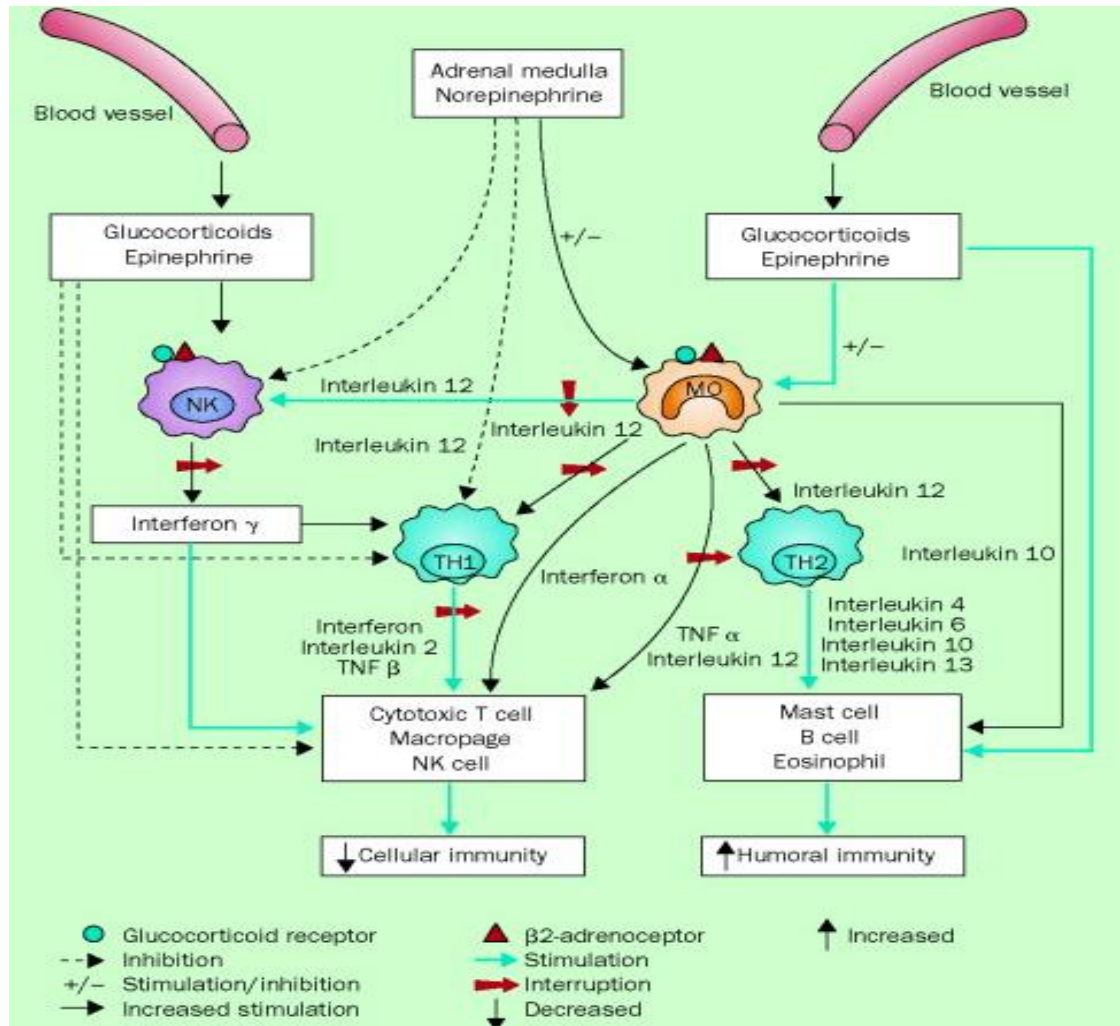
Ως στρεσογόνοι παράγοντες θεωρούνται οι τοξίνες, τα παθογόνα, η κατάθλιψη, η χρόνια διαταραχή του ύπνου, η σχιζοφρένεια, ή ακόμα και γεγονότα της καθημερινότητας, το τραύμα και η κατάχρηση ουσιών. Η κύρια νευρική οδός ανταπόκρισης σε στρεσογόνους παράγοντες αποτελείται από τον άξονα ΥΥΕ και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα¹¹, Βλ. Εικόνα 3.

Εικόνα 3 Το σύστημα (ΥΓΕ-ΣΝΣ) ομοιοστασίας του stress και οι επιδράσεις νευρο-ενδοκρινικού-ανοσοποιητικού¹



Το σύστημα (ΥΓΕ-ΣΝΣ) ομοιοστασίας του stress φαίνεται να υπόκειται σε αμφίδρομη ανάδραση, αφού η ενεργοποίηση ενός συστατικού του διεγείρει το άλλο. Θα λέγαμε, λοιπόν, ότι διαφορετική αντίληψη και αξιολόγηση εξωτερικών παραγόντων μεταξύ των ατόμων προσδιορίζουν διαφορετικά επίπεδα ενεργοποίησης της οδού. Αποτέλεσμα της ενεργοποίησης αυτής είναι η έκκριση γλυκοκορτικοειδών, κατεχολαμινών, επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης¹¹, Βλ. Εικόνα 4. Οι κατεχολαμίνες, γλυκοκορτικοειδή και άλλες στρεσογόνες ορμόνες εκκρίνονται από τα επινεφρίδια, τον εγκέφαλο και τις νευρικές απολήξεις του συμπαθητικού συστήματος ρυθμίζοντας το μικροπεριβάλλον του καρκινικού κυττάρου.

Εικόνα 4 Συστηματικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών και κατεχολαμινών του stress που εκκρίνονται από τα επινεφρίδια και την νορεπινεφρίνη.

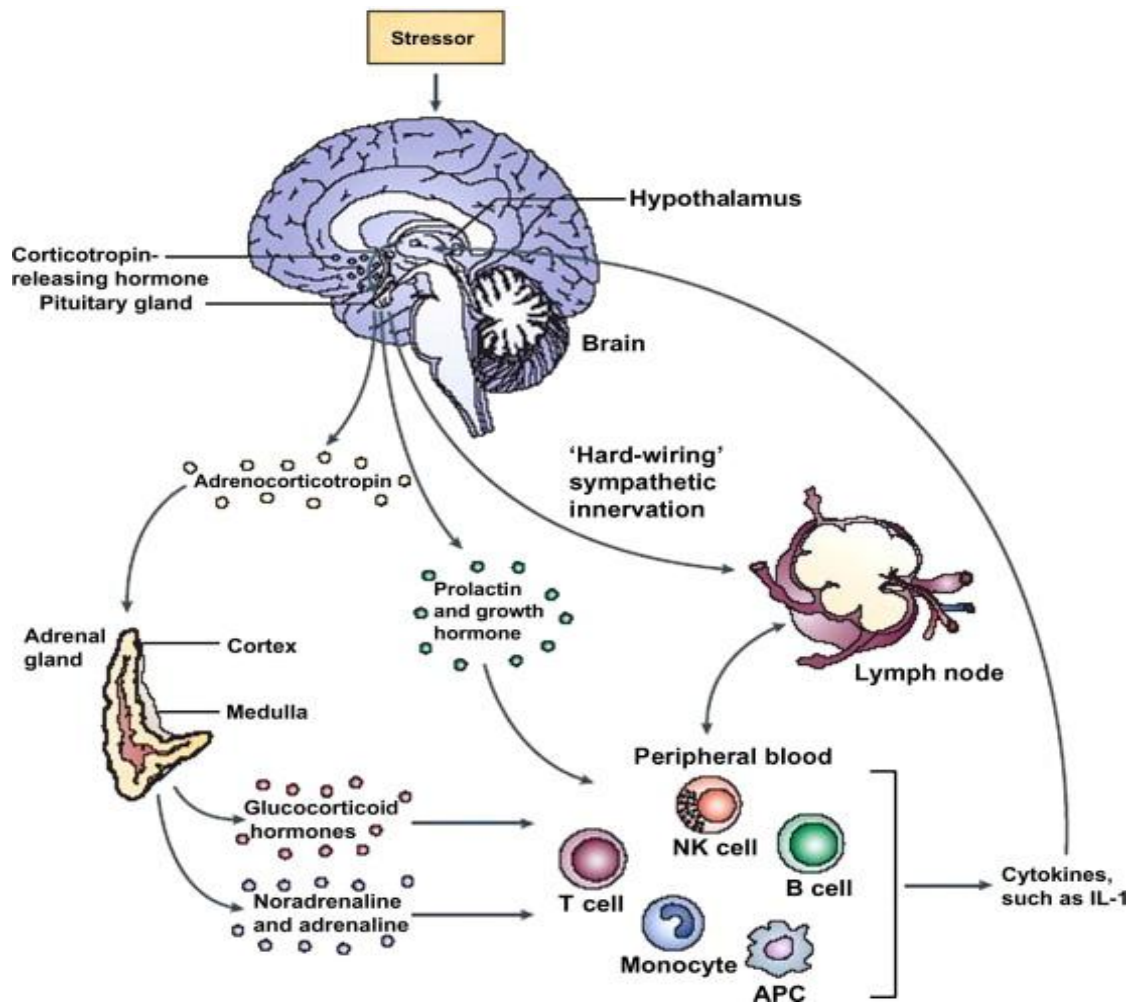


In vivo και in vitro μελέτες μετά επίδρασης στρεσογόνου παράγοντα δείχνουν ότι τα κορτικοειδή και η επινεφρίνη διαφοροποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα επιφέροντας αλλαγές επί του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων¹². Τα κορτικοειδή, μειώνουν επίσης την παραγωγή πολλών κυτοκινών και μεσολαβητών της φλεγμονής, καθώς και τις επιδράσεις ορισμένων φλεγμονωδών μορίων σε ιστούς-στόχους. Οι κυτοκίνες ως μεσολαβητές αναστέλλουν ειδικά και μη ειδικά την κυτταρική ανοσοαπόκριση (Th1) και διεγείρουν τη χυμική ανοσοαπόκριση (Th2). Οι κυτοκίνες, ιντερλευκίνη 1(IL-1), ο TNF-α, η INF-γ που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα επιδρούν στη συνέχεια στο άξονα ΥΥΕ. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι νευροενδοκρινικοί παράγοντες

που εκλύονται μετά από stress και οι οποίοι ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως η προλακτίνη, η αυξητική ορμόνη και ο παράγοντας αύξησης νεύρων (Nerve Growth Factor: NGF).

Το γεγονός ότι υπάρχουν κοινοί μεσολαβητές και υποδοχείς ανάμεσα στο νευροενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα υποδηλώνει ότι πρώτον ότι ο εγκέφαλος κατέχει ρόλο ανοσορυθμιστή και δεύτερον ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί μία αισθητηριακή λειτουργία¹³.

Εικόνα 5. Ρύθμιση ορμονικής απάντησης στο stress διαμέσου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος¹¹.



6.2.2.Νευροενδοκρινείς Επιδράσεις στο Καρκινικό Μικρο - περιβάλλον

Η διατάραξη της ομοιοστασίας του stress για παρατεταμένες χρονικές περιόδους ενεργοποιώντας τα αντιφλεγμονώδη/ανοσοποιητικά κύτταρα ενδέχεται να τροποποιήσει φυσιολογικές λειτουργίες που εμπλέκονται στην ογκογένεση συμπεριλαμβανομένου του οξειδωτικού μεταβολισμού με την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου¹⁴. Συνέπεια της διαταραχής του οξειδωτικού μεταβολισμού είναι η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή/ και απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων¹⁵. Επιπρόσθετα των αλλαγών στο DNA (μεταλλάξεις), επιγενετικοί παράγοντες όπως η μεθυλίωση του DNA, παίζουν ρόλο στη σύνδεση μεταξύ της φλεγμονής και του καρκίνου. Άλλοι παράγοντες παρατεταμένου stress που εμπλέκονται στην ογκογένεση πέρα της σύνδεσής τους με τη φλεγμονή, είναι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA, η έκφραση ογκογονιδίων από ιούς καθώς και η παραγωγή αυξητικών παραγόντων και άλλων ρυθμιστών της κυτταρικής αύξησης.

Δυσλειτουργία οξειδωτικού μεταβολισμού και επιδιόρθωσης του DNA

Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα με στρεσογόνο παράγοντα την περιστροφή, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα ενός ενζύμου επιδιόρθωσης του DNA της μεθύλ-τρανφεράσης¹⁶. Σε ασθενείς με καρκίνο και με διαταραχές ύπνου παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και προ-φλεγμονωδών κυτοκινών IL6 και TNF-α. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες προάγουν την ογκογένεση προκαλώντας βλάβες στο DNA ή αναστέλλοντας τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του μέσω της παραγωγής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε αυξημένο στάδιο και διάγνωση με κλινική κατάθλιψη είχαν μειωμένη κυτταρική ανοσία¹⁷.

Παραγωγή αυξητικών παραγόντων και άλλων ρυθμιστών του κυτταρικού πολλαπλασιασμού

Σε πειραματικά μοντέλα ζώων θέτοντας ως στρεσογόνο παράγοντα την ακινησία παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα παραγωγής VEGF και αύξηση της αγγειογένεσης του καρκίνου. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών και κοινωνική στήριξη παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα προ-αγγειογενετικού παράγοντα VEGF¹⁸ και IL-6¹⁹.

6.3. Λεμφώματα Hodgkin και μη Hodgkin

Τα λεμφώματα είναι αυτόνομες νεοπλασματικές παθήσεις των λεμφικών κυττάρων, τα οποία προέρχονται από διάφορα διαμερίσματα (B ή T) των πρωτογενών, δευτερογενών και δευτερογενώς αποικιζόμενων λεμφικών οργάνων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ακόμη και στα πρώιμα στάδια, είναι συστηματικά νοσήματα.

Τα κακοήθη λεμφώματα αποτελούν ετερογενή ομάδα νεοπλασματικής μεταμόρφωσης κυττάρων του λεμφικού ιστού και διακρίνονται κυρίως στις εξής κατηγορίες:

1. Λέμφωμα Hodgkin
2. Μη Hodgkin λεμφώματα

Έως τις αρχές της δεκαετίας του 1990 η ταξινόμηση των λεμφωμάτων βασιζόταν κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια. Το 1994 όμως, η ευρεία εφαρμογή ανοσολογικών και μοριακών μεθόδων οδήγησε στην ταξινόμηση REAL (Revised European-American Lymphoma classification) που βασίζεται σε κλινικά, μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και μοριακά χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων²⁰. Μετ'εξέλιξη της προαναφερθείσας ταξινόμησης, αποτελεί η ιστολογική ταξινόμηση που βασίζεται στη WHO για τα κακοήθη λεμφώματα, η οποία δημοσιοποιήθηκε το 2001 και επικαιροποιήθηκε το 2008²¹.

Η παθοφυσιολογική ερμηνεία των εκδηλώσεων των κακοήθων λεμφουπερπλαστικών νόσων βασίζεται τόσο στη διήθηση λεμφικών και εξωλεμφικών οργάνων από νεοπλασματικά κύτταρα όσο και στο γεγονός ότι τα τελευταία παράγουν ποικίλες βιολογικά δραστικές ουσίες.

6.4. Λέμφωμα Hodgkin

6.4.1. Εισαγωγικά Στοιχεία

Τα κύτταρα του κλασσικού λεμφώματος Hodgkin είναι διπύρρηνα γιγάντια κύτταρα (R-S) ή μονοπύρηνες παραλλαγές (H) σε ένα περιβάλλον από αντιδραστικά κύτταρα, που αποτελείται από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, ηωσινόφιλα, πλασματοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα ²¹. Συνήθως εμφανίζονται στους λεμφαδένες και επιλεκτικά στην περιοχή του τραχήλου.

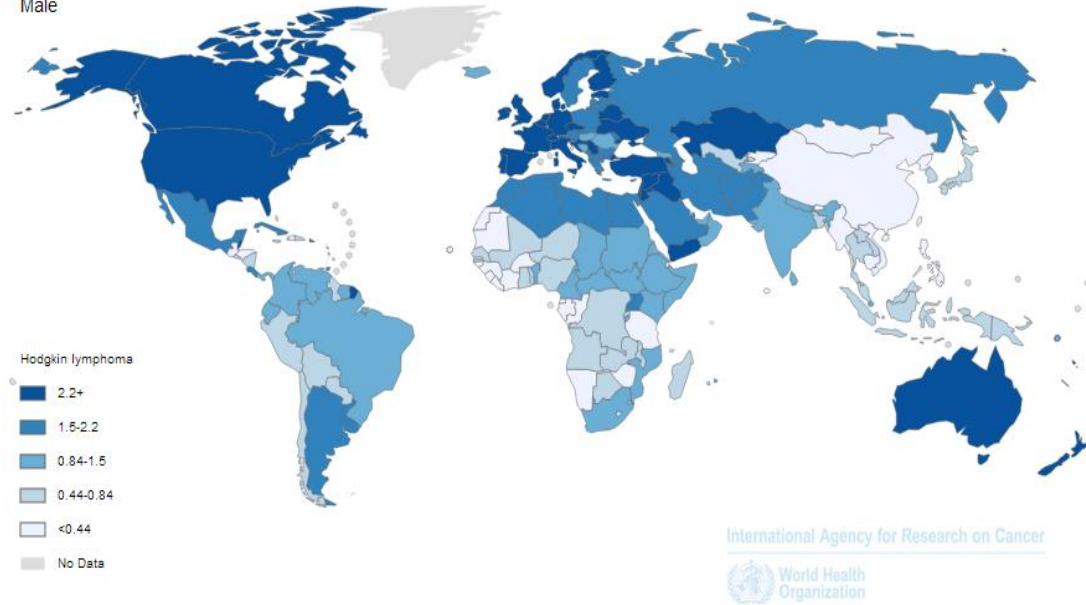
6.4.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Τα λεμφώματα Hodgkin εμφανίζονται συχνότερα στις αναπτυγμένες χώρες. Η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται στην Βόρεια Αμερική Αυστραλία, Ωκεανία και Ευρώπη με τους άνδρες να εμφανίζουν το νόσημα συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπολογίζεται ότι η παγκόσμια επίπτωση στους άνδρες και στις γυναίκες κατά το έτος 2012 ήταν 1,1/100.000/έτος και 0,7/100.000/έτος αντίστοιχα ^{22a}, ενώ η επίπτωση του λεμφώματος Hodgkin είναι αυξημένη στις πιο αναπτυγμένες χώρες βλ. Εικόνα 6, Εικόνα 7, (<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>).

Η επίπτωση της νόσου διαφοροποιείται ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο. Στις αναπτυγμένες ζώνες και στους νέους έφηβους κυριαρχεί το λέμφωμα Hodgkin οζώδους σκλήρυνσης, ενώ σε χώρες οικονομικά μη ακμάζουσες κυριαρχεί το λέμφωμα Hodgkin μεικτής κυτταροβρίθειας ιδιαίτερα στα παιδιά και στους ηλικιωμένους.

Εικόνα 6. Παγκόσμια επίπτωση λεμφώματος Hodgkin στους άνδρες.

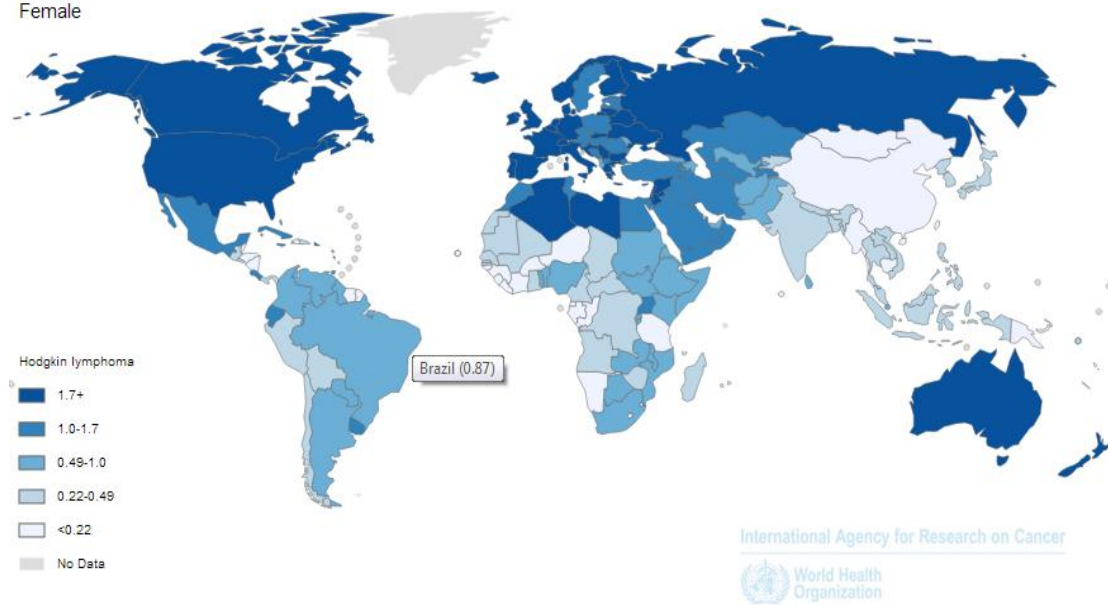
Male



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Εικόνα 7. Παγκόσμια επίπτωση λεμφώματος Hodgkin στις γυναίκες.

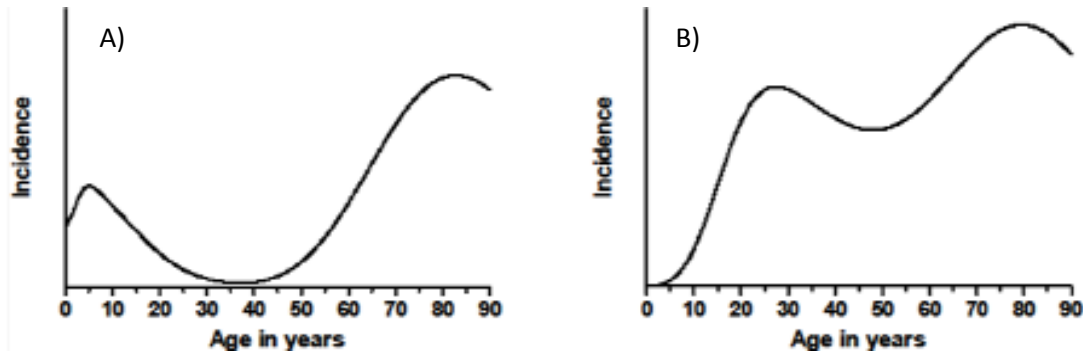
Female



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες σειρών κατά τις δεκαετίες του '50, '60 και '70 έδειξαν ότι το λέμφωμα Hodgkin ακολουθεί δίκροφη κατανομή ηλικίας η οποία διαφέρει ανάλογα με τα κοινωνικο-οικονομικά δεδομένα, βλ. Εικόνα 8²³⁻²⁵.

Εικόνα 8. Ηλικιακή κατανομή λεμφώματος Hodgkin στις αναπτυσσόμενες χώρες (A) και στις δυτικές-εκβιομηχανοποιημένες χώρες (B).

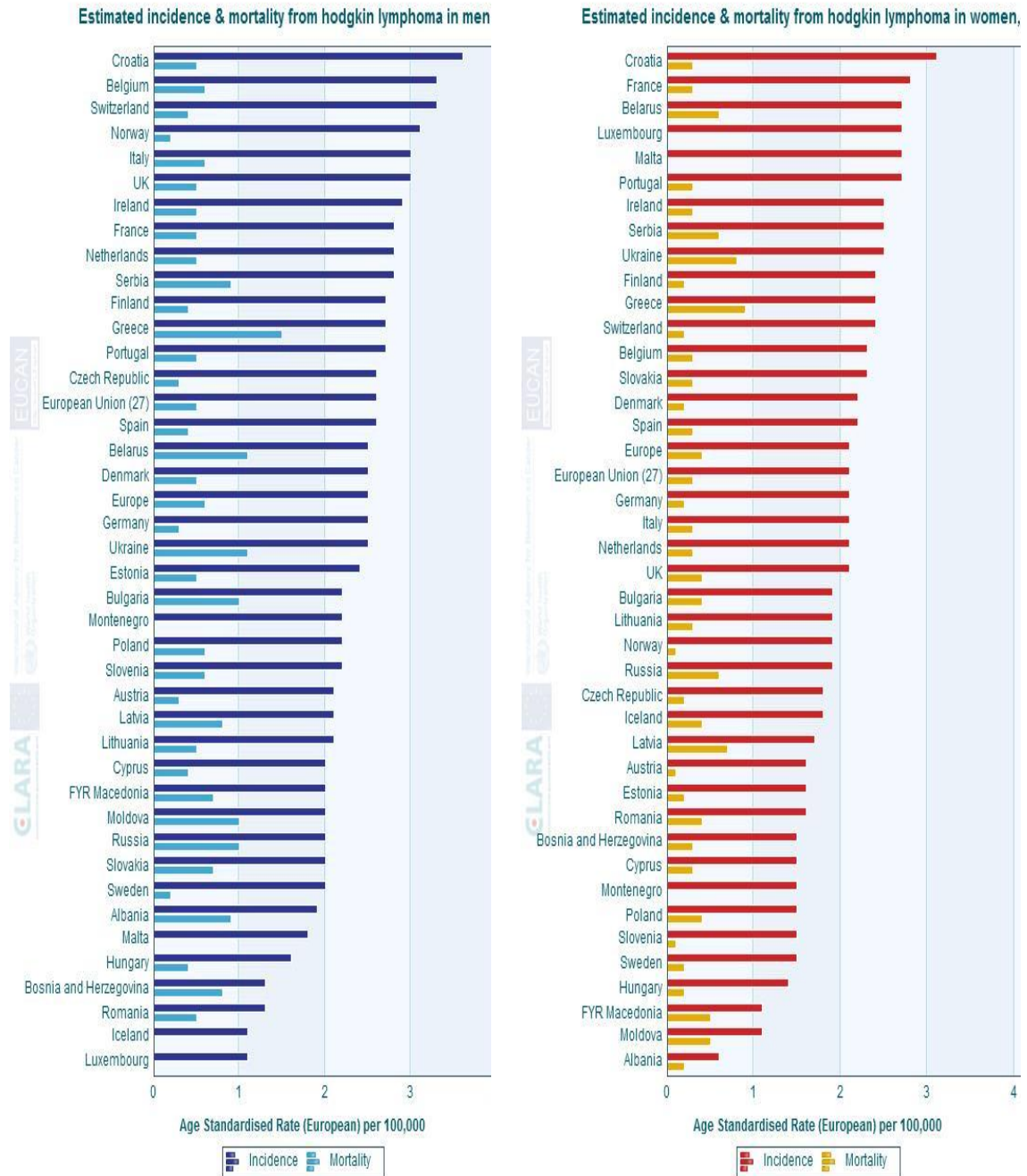


Αντίστοιχα αποτελέσματα δείχνουν και νεώτερες σειρές από το 1988 έως το 1992²⁶.

Στην Ευρώπη, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για τον Καρκίνο (ECO) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το λέμφωμα Hodgkin αποτελεί την 16^η συχνότερη εμφανιζόμενη νεοπλασία στους άνδρες και τη 17^η στις γυναίκες^{22b}. Επίσης, βρίσκεται σε σχετικά υψηλή θέση όσον αφορά στην επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη, βλ. Εικόνα 9, (<http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=37>).

Αν και η ακριβής επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα δεν έχει μετρηθεί, εκτιμάται ότι είναι 2.7/100000/έτος στους άνδρες και 2.4/100000/έτος στις γυναίκες^{22c}.

Εικόνα 9. Επίπτωση και θνητότητα λεμφώματος Hodgkin στην Ευρώπη.



6.4.3. Παθογένεια

Τα παθολογικά κύτταρα του λεμφώματος Hodgkin αποτελούν μόνο το 1-2% του συνόλου των κυττάρων. Για το λόγο αυτό, επί σειρά ετών δεν κατέστη δυνατή η ταυτοποίησή τους. Μοριακές μελέτες, που έγιναν τα τελευταία χρόνια σε επίπεδο ενός κυττάρου με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (single cell PCR), απέδειξαν ότι τα κύτταρα R-S εμφανίζουν αναδιάταξη της βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης, χαρακτηριστικό των Β ώριμων λεμφοκυττάρων ²⁷. Περαιτέρω μελέτη με ανάλυση αλληλουχίας νουκλεοτιδίων (sequencing analysis), έδειξε ότι οι αναδιατάξεις έφεραν μεγάλο αριθμό σωματικών μεταλλάξεων, που οδηγούσαν σε μη λειτουργικές περιοχές της μεταβλητής περιοχής της ανοσοσφαιρίνης. Η παρουσία των υπερμεταλλαγμένων ανοσοσφαιρινών αποτελεί χαρακτηριστικό των κυττάρων των βλαστικών κέντρων. Κατέληξαν έτσι, ότι στο λέμφωμα Hodgkin, τα κύτταρα R-S προέρχονται από Β κύτταρα των βλαστικών κέντρων ή κύτταρα που έχουν περάσει από τα βλαστικά κέντρα.

Παρά το μοριακό χαρακτηρισμό των κυττάρων ως Β λεμφοκύτταρα, τα R-S κύτταρα δεν εκφράζουν στη πλειοψηφία τους φαινότυπο Β κυττάρου. Φαίνεται ότι η βλάβη αφορά στους εκκινητές και ενισχυτές της ανοσοσφαιρίνης μετά από σειρά αρνητικής ρύθμισης μεταγραφικών παραγόντων του Β κυττάρου, που έχουν ως αποτέλεσμα τη σίγαση του εκκινητή του γονιδίου της ανοσοσφαιρίνης. Το γεγονός ότι τα Η και R-S κύτταρα δεν εκφράζουν λειτουργικούς υποδοχείς Β-κυττάρου, οδηγεί στην υπόθεση ότι επιβιώνουν μέσω διαφυγής από την απόπτωση. Δύο σηματοδοτικά μονοπάτια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των κυττάρων της νόσου, JAK-STAT και NF-κΒ ²⁸. Τα κύτταρα HRS εμφανίζουν πληθώρα χρωμοσωμικών ανωμαλιών, η επίπτωση των οποίων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Η σηματοδοτική οδός JAK-STAT εμφανίζει τις περισσότερες αλλαγές από άλλα μονοπάτια στο λέμφωμα Hodgkin. Στο 20% του κλασσικού υπότυπου, ανευρίσκονται ενισχύσεις του γονιδίου JAK 2, μεταλλάξεις του γονιδίου SOCS1, που επιφέρει αρνητική ρύθμιση της JAK-STAT οδού, και σταθερή ενεργοποίηση του

STAT3. Τα ανωτέρω γεγονότα, μέσω κυτοκινών έχουν τελικό αποτέλεσμα την αντιαποπτωτική δράση στα κύτταρα του όγκου.

Μελέτες έχουν δείξει την πιθανή προέλευση των κυττάρων RS από Β λεμφοκύτταρα με λανθάνουσα μόλυνση από τον ιό EBV, ο οποίος είναι παρών στο 40-60% των κυττάρων RS. Αυτά με τη σειρά τους εκφράζουν τις πρωτεΐνες LMP1, 2A, 2B, τα πυρηνικά αντιγόνα 1 (EBNA1) και τα κωδικοποιούμενα από τον ιό RNAs, EBER²⁹. Η LMP1 θεωρείται ότι συμμετέχει στην επιβίωση και στον πολλαπλασιασμό των RS κυττάρων μέσω ενεργοποίησης της οδού NF-κΒ³⁰. Είναι επίσης πιθανό, ότι το EBNA1 και τα EBERs συμμετέχουν στην διάσωση των κυττάρων RS από την απόπτωση³¹.

Από τις μέχρι σήμερα πληροφορίες, σημαντική παράμετρος στην παθογένεια του λεμφώματος Hodgkin αποτελεί η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των Th1 και Th2 κυττάρων, η οποία οδηγεί στην επανενεργοποίηση των λανθάνουσας κατάστασης, συμπεριλαμβανομένου και του EBV. Τα κύτταρα HRS επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται με την βοήθεια πολλών κυτοκινών και χυμοκινών, που επιδρούν με τα μη νεοπλασματικά κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος. Τα T λεμφοκύτταρα αποτελούν σημαντικό στοιχείο του μη-νεοπλασματικού περιβάλλοντος στο λέμφωμα Hodgkin και είναι στην πλειοψηφία τους CD4+ με ιδιότητες Th2 κυττάρων³². Διατάσσονται ως ροζέτες γύρω από τα κύτταρα RS, άγνωστο γιατί, υπό την επίδραση χυμοκινών όπως TARC, MDC και εσταξίνης, που παράγονται από το νεοπλασματικό ιστό³³.

Τα CD8+ T λεμφοκύτταρα είναι λιγότερα σε αριθμό, ανευρίσκονται κυρίως στις περιπτώσεις με παρουσία του ιού EBV και δεν έρχονται σε άμεση επαφή με τα κύτταρα RS. Οι υποδοχείς της οικογένειας TNFR, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο λέμφωμα Hodgkin. Τα RS εκφράζουν CD30, CD40 και Th2 κυτοκίνες, όπως IL-13 και IL-5.

Στις περιπτώσεις οζώδους σκλήρυνσης, που είναι κατά κανόνα EBV(-), η ενεργοποίηση της οδού NF-κΒ μέσω των TNFR, και η ενεργοποίηση του STAT6 μέσω της IL-13, οδηγούν στον πολλαπλασιασμό των RS και στην παραγωγή των χυμοκινών

TARC, MDC και εοταξίνης. Αυτές με τη σειρά τους προσελκύουν Th2 κύτταρα και ηωσινόφιλα, που αποτελούν τον αντιδραστικό περιβάλλοντα πληθυσμό του όγκου.

Στην αιτιολογία και παθογένεια του λεμφώματος Hodgkin πιθανόν να ενοχοποιείται και ο HHV-6 αφού πρόσφατες μοριακές μελέτες έχουν αναδείξει την παρουσία του ιού αυτού σε ιστό λεμφωμάτων οζώδους σκλήρυνσης³⁴.

Στις περιπτώσεις μεικτής κυτταροβρίθειας με παρουσία του ιού EBV, ο πολλαπλασιασμός των RS και η προσέλευση των αντιδραστικών κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος, ενεργοποιούνται με τους ίδιους περίπου μηχανισμούς. Η παρουσία του EBV οδηγεί επιπλέον στην ενεργοποίηση της οδού NF-κB μέσω της έκφρασης της LMP-1 και οδηγεί σε ανοσολογική απόκριση τύπου Th1, η οποία είναι αναποτελεσματική, ίσως λόγω της παραγωγής από τους περιβάλλοντες ιστούς IL-10³⁵.

Τέλος, η ενδοεπικοινωνία μεταξύ των νεοπλασματικών κυττάρων αλλά και με το αντιδραστικό περιβάλλον τους στο λέμφωμα Hodgkin, καθορίζει τα μορφολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά του νοσήματος, την πρόγνωση και κατ' επέκταση τον ορθό θεραπευτικό χειρισμό. Η σύγχρονη θεραπεία, πέρα από τα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, στοχεύει στα διαφορετικά κυτταρικά υποστρώματα με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, ελπίζοντας στην κατάλυση των σχέσεων των RS κυττάρων με την ιδιότυπη 'γειτονιά τους' και στην θανάτωσή τους³⁶.

6.4.4. Κλινική Εικόνα

Οι τρόποι εμφάνισης του λεμφώματος Hodgkin αναφέρονται στον επόμενο πίνακα:

Πίνακας 1 Τρόπος εμφάνισης λεμφώματος Hodgkin (ΔΕΠ, 2010).

	Συχνότητα
Ασυμπτωματική διόγκωση επιπολής λεμφαδένων συνήθως τραχηλικών - υπερκλειδίων	65%
Διόγκωση επιπολής λεμφαδένων με παρουσία Β-συμπτωμάτων	30%
Παρατεινόμενο εμπύρετο ή άλλα Β-συμπτώματα	3%
Βήχας, δύσπνοια στην κόπωση ή σπανίως σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας	<2%
Τυχαίο εύρημα διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο σε απλή ακτινογραφία θώρακος	<2%

Οι συχνότερα προσβαλλόμενοι επιπολής λεμφαδένες είναι οι τραχηλικοί-υπερκλειδίοι ακολουθούμενοι από τους μασχαλιαίους και τους βουβωνικούς-μηριαίους. Οι πρωτιαίοι, οπισθοωταίοι, υπινιακοί και επιτροχίλιοι λεμφαδένες καθώς και ο δακτύλιος Waldeyer προσβάλλονται σπανίως.

Στο 5% των ασθενών απουσιάζει η διόγκωση επιπολής λεμφαδένων και η νόσος προβάλλει μόνο τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ή/και ομάδες ενδοκοιλιακών λεμφαδένων.

Η πλειοψηφία των ασθενών αρχικού σταδίου είναι ασυμπτωματικοί. Στο 1/3 των ασθενών η νόσος είναι δυνατόν να εκδηλώνεται με γενικά συμπτώματα τα οποία είναι συχνότερα σε προχωρημένα στάδια και περιλαμβάνουν πυρετό $>38^{\circ}\text{C}$ χωρίς λοίμωξη, καταβολή, εύκολη κόπωση, συμπτώματα λόγω αναιμίας, νυχτερινή εφίδρωση ή/και απώλεια βάρους $>10\%$ εντός εξαμήνου. Κνησμός αναφέρεται στο 25% των περιστατικών³⁷.

6.4.5. Ιστολογική Διάγνωση - Σταδιοποίηση

Κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα λεμφώματα Hodgkin ταξινομούνται σε δύο κύριους τύπους: α) κλασσικό λέμφωμα Hodgkin, το οποίο αποτελεί και τον συχνότερο τύπο και β) οζώδες λεμφοεπικρατούν. Οι δύο τύποι διαφέρουν όσον αφορά στα κλινικά, μορφολογικά και κυρίως ανοσολογικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων, ενδεχομένως δε και στην αιτιολογία της νόσου ³⁸. Το κλασσικό λέμφωμα Hodgkin διαιρείται περαιτέρω σε τέσσερις υπότυπους, Βλ. Πίνακας 2.

Πίνακας 2 Ιστολογική ταξινόμηση λεμφώματος Hodgkin.

Ιστολογικός Τύπος	Συχνότητα	Χαρακτηριστικά ³⁹
Λέμφωμα Hodgkin Οζώδους Λεμφοκυτταρικής επικράτησης Nodular Lymphocyte Predominant HL	~5%	A:Θ (3:1). Κυρίως στην 4η δεκαετία ηλικίας και στα παιδιά. Υπόστρωμα από μικρά λεμφοκύτταρα σε οζώδες ή οζώδες και διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης με με φαινότυπο κυττάρων μανδύα. Εκτεταμένο δίκτυο δενδριτικών κυττάρων με χρώση CD21. Επιθηλιώδη ιστιοκύτταρα σε άλλοτε άλλο αριθμό. Περιφερικοί λεμφαδένες (συνήθως μονήρης αδένες παρά λεμφαδενικές ομάδες). Καλή ανταπόκριση σε Rx, αργή εξέλιξη, ενδέχεται υποτροπή σε μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα.
Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin Οζώδους Σκλήρυνσης Nodular Sclerosis Classical HL	~70%	A:Θ (1:1). Ο πιο κοινός υπότυπος σε χώρες του δυτικού κόσμου, εφήβους και νεαρούς ενήλικες Ίνωση της κάψας και σχηματισμός διαφραγμάτων από ινώδη συνδετικό (συχνά περιαγγειακά). Κύτταρα lacunar με διαυγή άλω βαθμού I και II – διαφέρουν ως προς τον αριθμό των HRS κυττάρων και την παρουσία νέκρωσης. Αντιδραστικό κυτταρικό διήθημα με ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μικρά λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα κλπ. Εμφανίζει Β-συμπτώματα και έχει καλή πρόγνωση.
Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin Μεικτής Κυτταροβρίθειας Mixed Cellularity Classical HL	~20%	A:Θ (2:1). Κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες, παιδιά, ηλικιωμένους και σε HIV(+) άτομα. Εμφανίζεται στους περιφερικούς λεμφαδένες και στο σπλήνα σε αυξημένα στάδια. Άφθονα HRS κύτταρα αναμειγμένα με διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα (ιστιοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφυλα κ.α.). Εμφανίζει Β-συμπτώματα και συνήθως έχει

Ιστολογικός Τύπος	Συχνότητα	Χαρακτηριστικά ³⁹
		δυσμενέστερη πρόγνωση.
Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin Πλούσιο σε Λεμφοκύτταρα Lymphocyte-Rich Classical HL	~5%	A:Θ (2:1). Συχνότερα σε άνδρες < 35 ετών. Λίγα HRS κύτταρα στην οριακή ζώνη και ζώνη μανδύα γύρω από εναπομείναντα βλαστικά κέντρα με πυκνό δίκτυο δενδριτικών κυττάρων. Συνήθως αφορά περιφερικούς λεμφαδένες, έχει καλή πρόγνωση χωρίς συχνές υποτροπές.
Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin Λεμφοκυτταρικής Απογύμνωσης Lymphocyte – Depleted Classical HL	<1%	A:Θ (4:1). Συχνότερα σε αναπτυσσόμενες χώρες, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και HIV (+). Ποικίλλουσα πυκνή ίνωση, υποκυτταρικό υπόστρωμα, άφθονα ιστοκύτταρα και λιγότερα λεμφοκύτταρα. Άφθονα HRS κύτταρα με ποικίλα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Ενδοκοιλιακή και οπισθοπεριτοναϊκή νόσος σε προχωρημένα στάδια. Εμφανίζει B-συμπτώματα, έχει δυσμενέστερη πρόγνωση.

Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται σύμφωνα με το τροποποιημένο σύστημα Ann-Arbor⁴⁰. Για τον καθορισμό του σταδίου, πλην του ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης, απαιτούνται διαγνωστικές εξετάσεις.

Πίνακας 3 Σταδιοποίηση Hodgkin λεμφωμάτων (Σύστημα Ann-Arbor) .

Στάδιο I	Προσβολή μιας λεμφαδενικής περιοχής ή λεμφικού οργάνου (σπλήνας, θύμος, δακτύλιος Waldeyer).
Στάδιο II	Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών ή λεμφικών οργάνων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος. Ο αριθμός των προσβεβλημένων ανατομικών περιοχών να αναγράφεται με το ανάλογο ψηφίο δίπλα στο στάδιο, π.χ. II ₃ .
Στάδιο III	Προσβολή λεμφαδένων εκατέρωθεν του διαφράγματος.
III ₁	Με προσβολή των λεμφαδένων της πύλης του σπληνός ή των υψηλών παραορτικών λεμφαδένων.
III ₂	Με κατώτερους παραορτικούς, λαγόνιους, μεσεντέριους ή βουβωνικούς λεμφαδένες.
Στάδιο IV	Προσβολή εξωλεμφαδενικών περιοχών πέραν εκείνων που θεωρούνται «Ε» με ή χωρίς προσβολή λεμφαδένων.
Α: χωρίς γενικά συμπτώματα, Β: με γενικά συμπτώματα, Χ: ογκώδης νόσος >1/3 της εγκάρσιας διαμέτρου του θώρακος στο επίπεδο Θ5-Θ6 ή μέγιστη διάμετρος λεμφαδενικής μάζας >10εκ., Ε: προσβολή εξωλεμφαδενικής περιοχής σε συνέχεια λεμφαδενικής προσβολής ή εγγύς αυτής.	

6.4.6. Θεραπευτική Προσέγγιση

Οι κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι η χημειοθεραπεία ή/και η ακτινοθεραπεία αναλόγως του σταδίου της νόσου ⁴¹.

Στα αρχικά στάδια της νόσου με ευνοϊκό προσδόκιμο, χρησιμοποιείται το σχήμα ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) και ακτινοθεραπεία χαμηλής δόσης προσβεβλημένου πεδίου. Συνδυασμοί όπως BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) ερευνούνται συνήθως σε ασθενείς αρχικού σταδίου με μη ευνοϊκό προσδόκιμο και ενδιάμεσο θετικό σπινθηρογράφημα (PET).

Στα προχωρημένα στάδια χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον το σχήμα ABVD, ενώ το όφελος της συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας αμφισβητείται. Αν και υπάρχουν ενδείξεις καλύτερου ελέγχου της νόσου με πιο επιθετικές χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις, η αυξημένη τοξικότητα τέτοιων σχημάτων επιφέρει επιφυλάξεις ως προς την επιλογή τους.

6.5. Μη Hodgkin Λεμφώματα

6.5.1. Εισαγωγικά στοιχεία

Τα μη-Hodgkin λεμφώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κακοήθων νεοπλασιών του λεμφικού ιστού.

Τα πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά λεμφώματα διηθούν όργανα εκτός του λεμφικού ιστού όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας, δηλαδή θέσεις που δεν έχουν οργανωμένο λεμφικό ιστό. Συνιστούν ένα σύνολο νόσων με διαφορετική παθογένεια, με διαφορετική κλινική εκδήλωση, αλλά και διαφορετική πρόγνωση. Από μελέτες που έχουν γίνει στον γαστρεντερικό σωλήνα, ο οποίος αποτελεί και την συχνότερη θέση εντόπισης, τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των νοσημάτων αυτών συνδέονται περισσότερο με την δομή και τη λειτουργία του λεμφικού ιστού που «φιλεί» τους βλεννογόνους (MALT) παρά των περιφερικών αδένων.

Τα Β εξωλεμφαδενικά μη Hodgkin λεμφώματα, εμφανίζουν ιδιαίτερα γενετικά ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τα αντίστοιχα λεμφαδενικά λεμφώματα και ως εκ τούτου αντιμετωπίζονται με διαφορετική κλινική προσέγγιση. Οι πιο συχνές εντοπίσεις μετά από την εντόπιση στον γαστρεντερικό σωλήνα, είναι οι σιελογόνοι αδένες, το δέρμα, ο πνεύμονας και οι χιτώνες του οφθαλμού.

Τα Τ εξωλεμφαδενικά μη Hodgkin λεμφώματα, είναι πολύ πιο σπάνια από τα Β με εξαίρεση την εντόπιση στο δέρμα όπου κυριαρχούν σε συχνότητα. Τα λεμφώματα του δέρματος είναι νοσήματα με ξεχωριστή παθογένεια και ιδιαίτερη πρόγνωση που εξαρτώνται κυρίως από το στάδιο, την ηλικία του ασθενούς και ορισμένα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Οι πιο συχνές οντότητες είναι η σπογγοειδής μυκητίαση και το λευχαιμικό του ανάλογο (σύνδρομο Sezary) καθώς και οι CD30 θετικές λεμφοϋπερπλαστικές παθήσεις.

Τα μη-Hodgkin λεμφώματα αποτελούν το 88,5% των λεμφωμάτων, ενώ το 85% περίπου των περιπτώσεων είναι Β-κυτταρικής προέλευσης και στο 15% Τ κυτταρική προέλευσης⁴².

Η πρόγνωση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων καθορίζεται από τον Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη (IPI)⁴³. Ο IPI, αναπτύχθηκε σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς ενδιάμεσης ή υψηλής κακοηθείας NHL ενώ αξιολογεί και συμπεριλαμβάνει τα παρακάτω:

- Ηλικία άνω των 60 ετών,
- Στάδιο III – IV κατά Ann Arbor,
- Παθολογική τιμή LDH
- Περισσότερες της μιας εξωλεμφαδενικής εντόπισης
- Κατάσταση Ικανότητας ≥ 2 (ECOG) or ≤ 70 (Karnofsky)

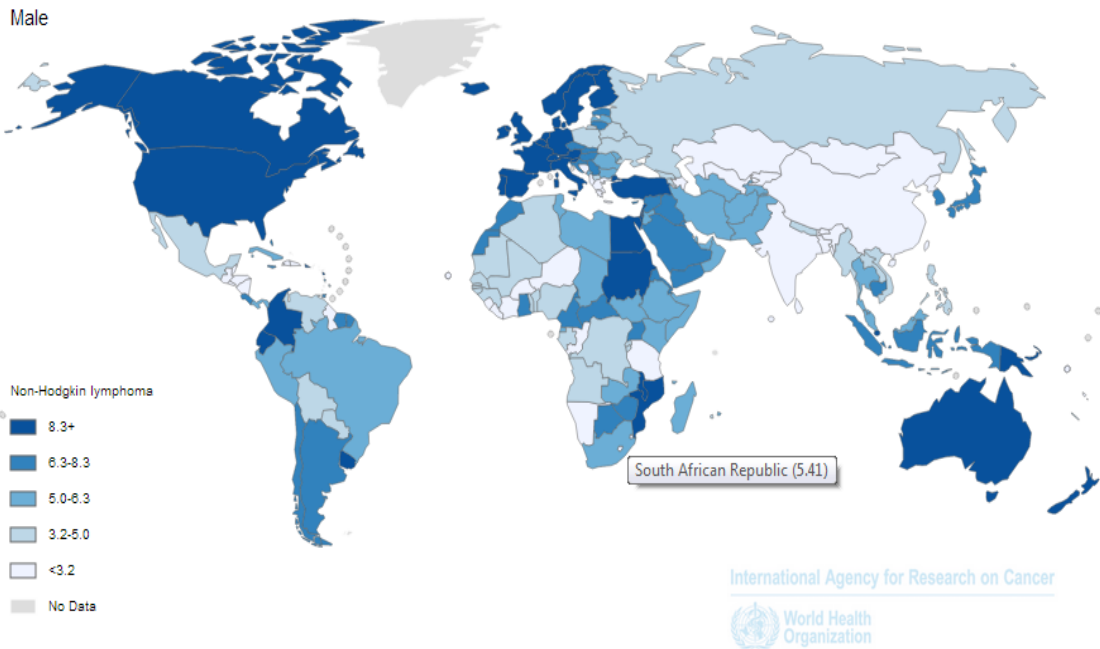
Ωστόσο, ο δείκτης IPI είναι εφαρμόσιμος μόνο σε ορισμένους τύπους των NHL και όσον αφορά στα Β λεμφώματα που έχουν αντιμετωπιστεί με μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab ισχύει ο τροποποιημένος δείκτης R-IPI⁴⁴.

6.5.2. Επιδημιολογία

Τα λεμφώματα μη Hodgkin εμφανίζονται συχνότερα στις αναπτυγμένες χώρες. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στην Αυστραλία, στην Δυτική και Βόρεια Ευρώπη καθώς και στη Βόρεια Αμερική με τους άνδρες να εμφανίζουν το νόσημα έως και σε διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τις γυναίκες. Η επίπτωση κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα σε Ασία και Αφρική με εξαίρεση κάποιες περιοχές ιδιαίτερα στην Ανατολική Αφρική, εξ' αιτίας αυξημένης εμφάνισης λεμφώματος Burkitt στα παιδιά⁴⁵.

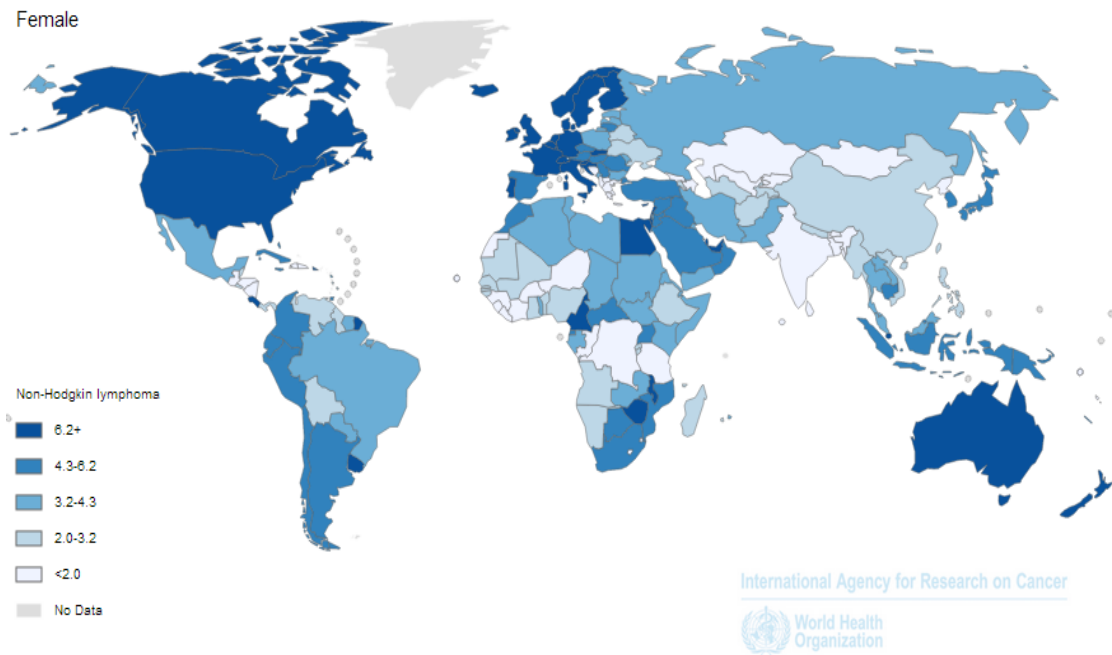
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας, υπολογίζεται ότι η παγκόσμια επίπτωση στους άνδρες και στις γυναίκες κατά το έτος 2012 ήταν 6,0/100.000/έτος και 4,1/100.000/έτος αντίστοιχα^{22d}. Η επίπτωση του λεμφώματος μη Hodgkin είναι αυξημένη στις πιο αναπτυγμένες χώρες, βλ. Εικόνα 10, Εικόνα 11, (<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>).

Εικόνα 10 Παγκόσμια επίπτωση λεμφώματος μη Hodgkin στους άνδρες.



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Εικόνα 11 Παγκόσμια επίπτωση λεμφώματος μη Hodgkin στις γυναίκες.



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

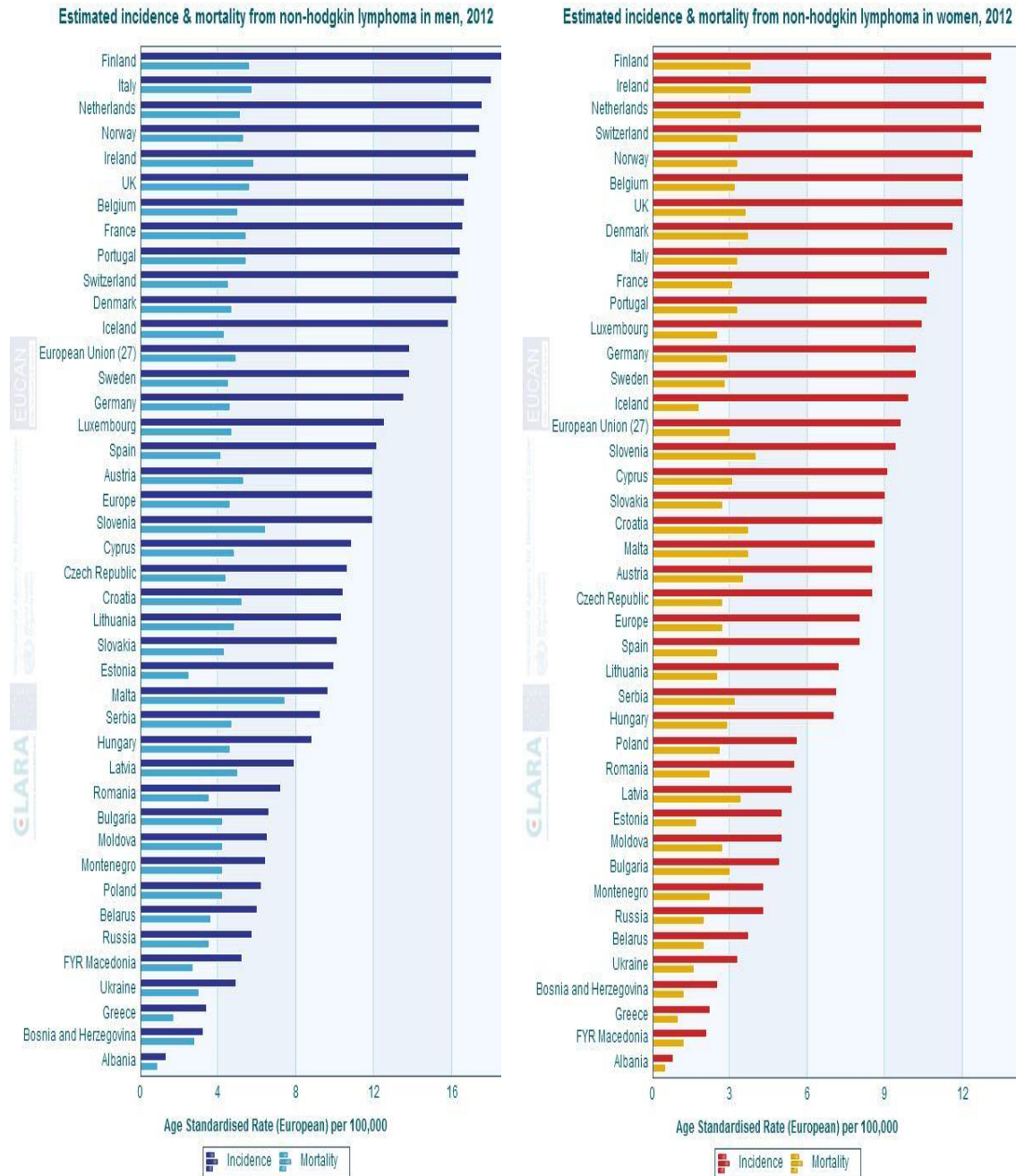
Το μεγαλύτερο ποσοστό των NHL αποτελούν τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα (31%) ενώ ακολουθούν τα οζώδη λεμφώματα (22%), τα λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα (6%), τα λεμφώματα από κύτταρα του μανδύα (6%), τα περιφερικά T λεμφώματα (6%), τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης (5%), τα λεμφώματα του μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (2%), τα αναπλαστικά λεμφώματα (2%), τα λεμφοβλαστικά λεμφώματα (T-cell/B-cell) (2%), τα λεμφώματα Burkitt (2%), τα λεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης (1%), και τέλος τα λεμφοπλασματοκυτταρικά λεμφώματα (1%)⁴².

Κατά το δεύτερο μισό του 20ου αιώνα, παρατηρήθηκε δραματική αύξηση της επίπτωσης των περιστατικών NHL, η οποία αντιστοιχούσε σε μέση ετήσια αύξηση από 2% έως 4%⁴⁶, ιδιαίτερα στην Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη⁴⁷. Η τάση αυτή αναστράφηκε στις αρχές του 1990. Ισχυρή συμμετοχή στην παρατηρηθείσα αύξηση των κρουσμάτων αποτελεί η εμφάνιση του HIV ο οποίος σχετίζεται με λεμφώματα μη Hodgkin, ενώ η μείωση της συχνότητας των NHL σχετίζεται με τα επιτυχημένα πρωτόκολλα αντιρετροϊκής θεραπείας. Ωστόσο, ιστολογικοί υπότυποι που δε σχετίζονται με HIV λοίμωξη συνέχισαν να αυξάνονται την ίδια περίοδο⁴⁵.

Στην Ευρώπη, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για τον Καρκίνο (ECO), το λέμφωμα Hodgkin αποτελεί την 14^η συχνότερη εμφανιζόμενη νεοπλασία στους άνδρες και την 16^η στις γυναίκες^{22b}, ενώ βρίσκεται σε σχετικά υψηλή θέση όσον αφορά στην επίπτωση της νόσου στον ευρωπαϊκό χάρτη, βλ. Εικόνα 12.

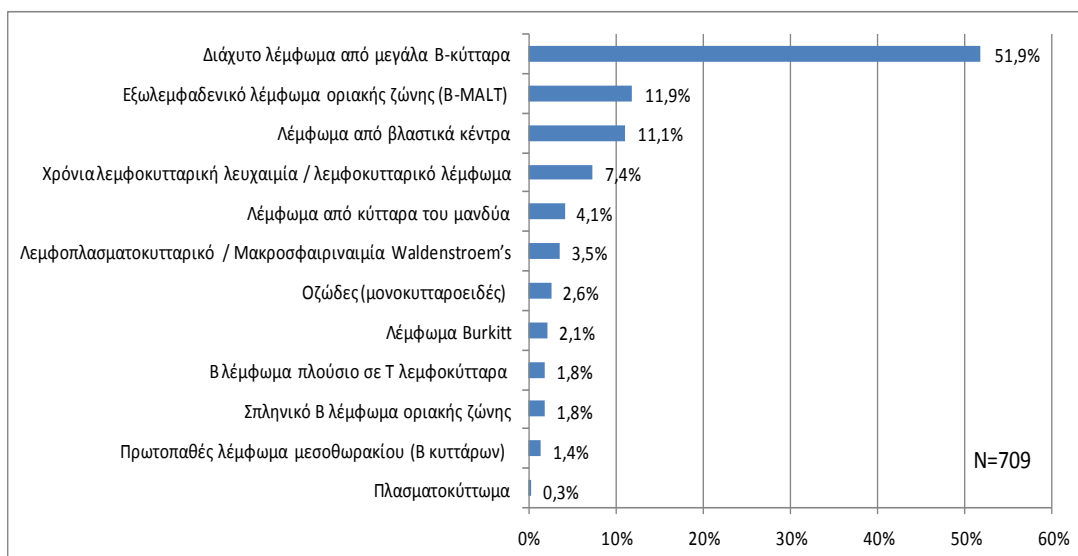
Η εκτιμώμενη επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα κατά το έτος 2012 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι 3,4/100.000/έτος για τους άνδρες και 2,2/100.000/έτος για τις γυναίκες^{22c}.

Εικόνα 12 Επίπτωση και θνητότητα λεμφώματος μη Hodgkin στην Ευρώπη

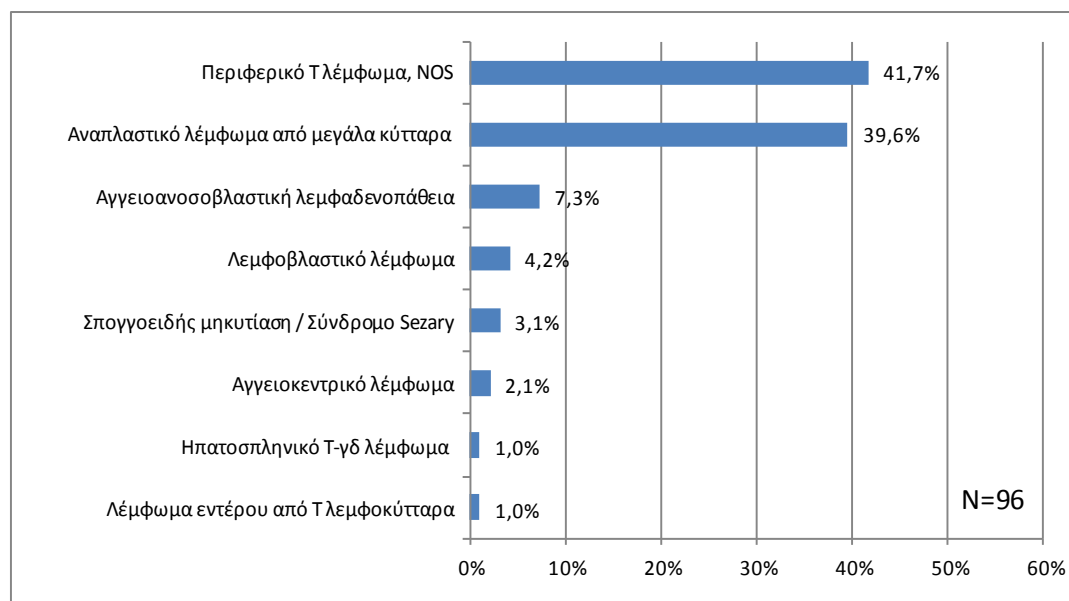


Στην Ελλάδα, το 88% των NHL λεμφωμάτων προέρχονται από Β κύτταρα ενώ το 12% από Τ κύτταρα. Τα εξωλεμφαδενικά μη Hodgkin λεμφώματα αποτελούν το 31,6% των περιπτώσεων, τα οποία στο 50% εντοπίζονται στο γαστρικό σωλήνα ⁴⁸. Συχνότερος υπότυπος λεμφώματος προερχόμενος από Β κύτταρα είναι το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (51,9%), ενώ συχνότερο υπότυπος λεμφώματος προερχόμενος από Τ κύτταρα είναι το (%), περιφερικό Τ λέμφωμα, Βλ Γράφημα 1, Γράφημα 2.

Γράφημα 1. Κατανομή Β-NHL στον Ελληνικό πληθυσμό ⁴⁸



Γράφημα 2. Κατανομή Τ-NHL στον Ελληνικό πληθυσμό ⁴⁸



6.5.3. Παθολογία

6.5.3.1. Τ Δερματικά Λεμφώματα

Τα Πρωτοπαθή Δερματικά Λεμφώματα από Τ λεμφοκύτταρα (PCTCL) αποτελούν ετερογενή ομάδα νοσημάτων με κοινό χαρακτηριστικό τον τροπισμό κακοήθων λεμφοκυττάρων στο δέρμα. Οι πιο συχνές οντότητες είναι η Σπογγοειδής Μυκητίαση (ΣΜ) και το λευχαιμικό της ανάλογο, Σύνδρομο Sezary (ΣΣ), ακολουθούμενα από τις CD30(+) λεμφοϋπερπλαστικές παθήσεις. Είναι σπάνια νοσήματα με ετήσια επίπτωση περίπου 3000 νέων περιπτώσεων στις ΗΠΑ ⁴⁹. Είναι επομένως δύσκολη η διενέργεια μελετών τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο και άγνωστη η παθογένεια της νόσου και η καταλληλότερη θεραπεία. Εν τούτοις, γίνονται αρκετές προσπάθειες κατανόησης των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των σπάνιων αυτών νοσημάτων. Έχουν γίνει αρκετές υποθέσεις για συσχέτισμό με λοιμώδεις παράγοντες ή ανοσοκαταστολή χωρίς απόδειξη. Υπάρχει επίσης η θεωρία της κακοήθους μετατροπής του ενεργοποιημένου λεμφοκυττάρου σε περιβάλλον συνεχούς αντιγονικού ερεθίσματος. Η μελέτη του Τ κυτταρικού υποδοχέα σε πρωτοπαθή CTCL, δεν υποστηρίζει αυτή τη θεωρία, καθώς δεν παρουσιάζει συγκεκριμένη αντιγονική 'υπογραφή'.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες, γνωρίζουμε ότι το υπεύθυνο κύτταρο της νόσου είναι το ενεργοποιημένο λεμφοκύτταρο CD4+, CD45RO+ ⁵⁰. Δεν γνωρίζουμε επακριβώς γιατί συμβαίνει ο τροπισμός των κακοήθων κυττάρων στο δέρμα. Τα Τ λεμφοκύτταρα στο πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα χαρακτηρίζονται από την παρουσία του CLA (δερματικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο) και φέρουν υποδοχείς χυμοκινών όπως η CCR4 και CCR10 ⁵¹. Είναι γνωστή η σημασία των μορίων αυτών και των συνδέτων τους (ligands) στην συγκέντρωση των Τ λεμφοκυττάρων στο δέρμα ⁵². Νεώτερες μελέτες, που αφορούν το ΣΣ, έδειξαν ότι η χυμοκίνη CXCL13 βρίσκεται αυξημένη στη νόσο και συμβάλλει με την συνεργική δράση των CCL19 και CCL21 στην χημειοταξία των λεμφοκυττάρων στο δέρμα. Σημαντική φαίνεται να είναι η σχέση του παθολογικού λεμφοκυττάρου με το μικροπεριβάλλον. Η θεωρία

της ανοσολογικής επιτήρησης φαίνεται να επιβεβαιώνεται και στο T λέμφωμα, όπως και σε άλλες νεοπλασίες.

Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι δερματικές βλάβες εμφανίζουν αρκετά κακοήθη CD4+ κύτταρα, επικρατούν όμως τα CD8+ αντιδραστικά λεμφοκύτταρα και η έκφραση των κυτοκινών είναι κυρίως βοηθητικού κυττάρου Th1 τύπου (IFN- γ , IL-2, IL-12). Σε προχωρημένα στάδια, επικρατούν τα CD4+ λεμφοκύτταρα, εις βάρος των CD8+ και με αλλαγή του φαινοτύπου κυτοκινών σε Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13).

Το ΠΤΔΛ αρχικών σταδίων έχει ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ οι ασθενείς με όγκους, σπλαγγνική νόσο, ή ΣΣ, δεν ανταποκρίνονται στα συνήθη φάρμακα και εμφανίζουν γρήγορη επιδείνωση με μοιραία έκβαση. Το φαινόμενο αυτό συσχετίζεται εν μέρει με διαταραχή της απόπτωσης και με μειωμένη λειτουργικότητα του συστήματος Fas/FasLigand, όσο αυξάνεται το στάδιο νόσου. Έχουν περιγραφεί επίσης μεταλλάξεις και μη λειτουργικός υποδοχέας του CD95. Κυτταρογενετικές μελέτες έχουν καταδείξει ανωμαλίες κυρίως στα χρωμοσώματα 1, 6, 8, 9, 10, 11 και 17, που συσχετίζονται με το φορτίο της νόσου και την αντίσταση στην θεραπεία. Τα κακοήθη T λεμφοκύτταρα αποκτούν φαινότυπο T ρυθμιστικού κυττάρου μετά από έκθεση σε δενδριτικά κύτταρα, εκκρίνουν IL-10 και αυξητικό παράγοντα TGF- β , προάγοντας τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό και επιβίωσή τους⁵³. Σε αρκετές ερευνητικές μελέτες κυτταρικών σειρών T δερματικού λεμφώματος, η οδός NF-kB ανευρίσκεται σταθερά ενεργοποιημένη όπως και σε αίμα ασθενών με ΣΣ⁵⁴. Ας σημειωθεί ότι ο μεταγραφικός παράγοντας NF-kB, συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό, στην παραγωγή κυτοκινών, καθώς και στην επιβίωση του κυττάρου.

6.5.3.2. Λεμφώματα Οριακής Ζώνης

Τα Λεμφώματα Οριακής Ζώνης, αποτελούν ομάδα λεμφωμάτων που προέρχονται από B κύτταρο μνήμης, το οποίο φυσιολογικά βρίσκεται στην οριακή ζώνη των δευτερογενών λεμφοζιδίων⁵⁵.

Σύμφωνα με την τελευταία ιστολογική ταξινόμηση κατά WHO, τρεις αναγνωρίζονται οντότητες με τον ανωτέρω χαρακτηρισμό³⁸:

- το εξωλεμφαδενικό λέμφωμα MALT,
- το σπληνικό λέμφωμα και
- το λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης.

Το λέμφωμα MALT αναπτύσσεται σε θέσεις, όπου δεν υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός, σε απάντηση σε κάποιο χρόνια αντιγονικό ερεθισμό ή αυτοάνοση κατάσταση. Η παρατεταμένη έκθεση σε μικροοργανισμούς ή παράγοντες όπως *Helicobacter pylori* (Hr), *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*, ιός ηπατίτιδας C, έχει επαρκώς μελετηθεί και συσχετιστεί με την ανάπτυξη λεμφώματος στο στομάχι, στο λεπτό έντερο, στους χιτώνες του οφθαλμού και στο σπλήνα αντίστοιχα. Είναι επίσης γνωστός ο συσχετισμός ανάπτυξης λεμφώματος σιελογόνων αδένων επί εδάφους συνδρόμου Sjogren και λεμφώματος θυρεοειδούς κατά την πορεία θυρεοειδίτιδας Hashimoto^{57,58}.

Το λέμφωμα στομάχου MALT, είναι το συχνότερο της κατηγορίας των εξωλεμφαδενικών B λεμφωμάτων και έχει μελετηθεί περισσότερο απ'όλα για την κατανόηση της παθογένειας. Έχουν αναγνωρισθεί δύο τύποι λεμφικού ιστού που συνδέεται με τους βλεννογόνους (MALT): ο πρωτογενής που ανευρίσκεται φυσιολογικά στις πλάκες του Peyer, στο έντερο, και ο επίκτητος ως συνέπεια μιας χρόνιας φλεγμονής, όπως η γαστρίτιδα από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Υπάρχει ισχυρός συσχετισμός μεταξύ της γαστρίτιδος από Hr και του λεμφώματος στομάχου. Η λοίμωξη από τον μικροοργανισμό οδηγεί σε ανάπτυξη αντιδραστικών λεμφοζιδίων στον ίδιο χιτώνα του στομάχου. Έχει αποδειχθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με λέμφωμα στομάχου MALT έχουν προϋπάρχουσα γαστρίτιδα από Hr. Η εκκρίωση του μικροοργανισμού με αντιμικροβιακή αγωγή έχει ως αποτέλεσμα την υποστροφή του λεμφώματος στομάχου σε ικανό αριθμό ασθενών. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε σε σειρά πειραμάτων προκειμένου να συνδεθεί αιτιολογικά το Hr με το λέμφωμα στομάχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο πολλαπλασιασμός των

κυττάρων στο MALT λέμφωμα στομάχου μπορεί να ευοδωθεί από το H₂, επιπλέον δε ότι η επίδραση αυτή είναι ειδική για συγκεκριμένο στέλεχος του μικροβίου.

Η αφαίρεση των T λεμφοκυττάρων από το εναιώρημα των κυττάρων του όγκου οδηγεί σε μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μειωμένη έκφραση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2. Επομένως, η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από το H₂ και η απελευθέρωση των κυτοκινών, οδηγούν τελικά στην ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων, που με τη σειρά τους θα οδηγήσουν στο σχηματισμό του λεμφώματος. Έτερη μελέτη περιέγραψε σε ασθενείς με γαστρίτιδα από H₂, την παρουσία B κυτταρικού κλώνου στο εκχύλισμα DNA από κύτταρα στομάχου, ο οποίος είναι ταυτόσημος με τον κλώνο του λεμφώματος που αναπτύχθηκε στο στόμαχο αρκετά έτη μετά.

Η παρουσία σωματικών μεταλλάξεων στα γονίδια της μεταβλητής περιοχής της ανοσοσφαιρίνης υποδηλώνει ότι το κύτταρο της νόσου είναι ένα B κύτταρο που έχει έρθει σε επαφή με αντιγόνα στα βλαστικά κέντρα, μοιάζει δηλαδή με κύτταρο μνήμης⁵⁹. Τρισωμία 3 ανιχνεύεται με κυταρογενετικές μεθόδους στο 55-80% των MALT λεμφωμάτων με κυταρογενετικές βλάβες, ποσοστό που φθάνει το 60% όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος του υβριδισμού με φθορίζον αντίσωμα. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 3 συμμετέχουν στην παθογένεια ή εξέλιξη της νόσου δεν είναι γνωστός⁶⁰⁻⁶⁴

Η πιο συχνή δομική ανωμαλία που συνδέεται με το MALT λέμφωμα είναι η t(11;18)(q21;q21). Ανευρίσκεται στο 35% των περιπτώσεων στομάχου με κυταρογενετικές μεθόδους και στο 50% των περιπτώσεων με παθολογικό καρυότυπο. Αφορά και το λέμφωμα MALT πνεύμονος (40%) και συχνά είναι το μόνο κυταρογενετικό εύρημα⁶⁵. Η κλινική σημασία της αντιμετάθεσης είναι διπλή, ενισχύει τη διάγνωση στις αμφίβολες περιπτώσεις, χαρακτηρίζει νόσο ανθεκτική στη θεραπεία εκρίζωσης με αντιμικροβιακά και προβλέπει τις περιπτώσεις που δεν μετατρέπονται σε μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα⁶⁶.

Η παθογένεια του σπληνικού λεμφώματος δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστή. Το κύτταρο της νόσου θεωρείται το B λεμφοκύτταρο μνήμης της οριακής ζώνης, που

φέρει υπερμεταλλάξεις στα γονίδια των μεταβλητών περιοχών της ανοσοσφαιρίνης στα 2/3 των περιπτώσεων⁶⁷. Από μοριακές μελέτες είναι γνωστό, ότι στο σπληνικό λέμφωμα υπάρχει χαμηλή συχνότητα σωματικών μεταλλάξεων ογκογονιδίων όπως: BCL-6, PAX5, PIM1, γεγονός που ενοχοποιεί στη παθογένεια κάποια οδό διαφοροποίησης, που δεν περιλαμβάνει την δίοδο των κακοήθων κυττάρων από τα βλαστικά κέντρα⁶⁸.

6.5.3.3. Λοιμώξεις σχετιζόμενες με NHL

Μεταξύ όλων των παραγόντων που έχουν αναφερθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες στην ανάπτυξη NHL, οι λοιμώξεις φαίνεται να είναι η πιο αποδεδειγμένη σχέση. Ωστόσο, δεδομένου ότι η ομάδα των NHL είναι ιδιαίτερα ανομοιογενής, η συσχέτιση λοιμωδών παραγόντων έχει αποδειχθεί βιβλιογραφικά για συγκεκριμένους τύπους NHL, βλ. Πίνακας 4.

Τα λοιμώδη αίτια ανάπτυξης NHL μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις ευρείες ομάδες σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης⁶⁹. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι ιοί, οι οποίοι μπορούν να διαφοροποιούν λεμφοκύτταρα (lymphocyte-transforming viruses), να επηρεάσουν τα λεμφοκύτταρα, να διαταράξουν τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων και να προάγουν την κυτταρική διαίρεση. Στη δεύτερη ομάδα ανήκει η λοίμωξη από τον ιό HIV ως η μοναδική που προκαλεί μεγάλη ελάττωση (depletion) των CD4 + T-λεμφοκυττάρων και οδηγεί σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Στην τρίτη ομάδα ανήκουν κάποιες λοιμώξεις οι οποίες φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης NHL, προκαλώντας χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού και επίμονη διέγερση των λεμφοκυττάρων.

Πίνακας 4 Λοιμώξεις σχετιζόμενες με εμφάνιση NHL, [κύρια πηγή⁶⁹]

Παράγοντας	Υπότυπος NHL
Λεμφοτρόποι Ιοι	
EPV	Λέμφωμα Burkitt AIDS-associated NHL στο ΚΝΣ Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα Post transplant lymphoproliferative disorder Εξωλεμφαδενικό NK/T κυττάρων ρινικού τύπου
HHV-8	Πρωτοπαθές λέμφωμα κοιλοτήτων και συναφές διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα Πλασμαβλαστικό NHL επί εδάφους νόσου του Castelman
HTLV-1	T - λεμφοκυτταρική λευχαιμία / λέμφωμα των ενηλίκων
Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες	
HIV	Επιθετικά λεμφώματα Β κυττάρων
Παράγοντες χρόνιας ανοσοδιέγερσης	
Plasmodium falciparum*	Λέμφωμα Burkitt
HCV	Λέμφωμα οριακής ζώνης ⁷⁰ , Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα, λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα MALT στομάχου
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού	MALT λεπτού εντέρου
Campylobacter jejuni	MALT NHL οφθαλμικών χιτώνων
Chlamydia psittaci	MALT δέρματος
Borrelia burgdorferi	
*Ο πιθανός μηχανισμός δράσης του <i>P. falciparum</i> στην ελονοσία στο λέμφωμα Burkitt δεν είναι ξεκάθαρος ενώ μπορεί να σχετίζεται με ανοσοκαταστολή.	

Επίσης, σπάνιες μορφές δερματικών μονοκυτταροειδών λεμφμάτων και λεμφωμάτων του μανδύα έχουν συσχετιστεί με τη *Borellia burgdorferi* .ωστόσο τα δεδομένα είναι ακόμη υπό διερεύνηση⁷¹.

6.5.4. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ασθενών με μη-Hodgkin λεμφώματα εξαρτάται από την πρωτοπαθή εντόπιση της νόσου.

Συχνότερος τρόπος παρουσίασης των μη Hodgkin λεμφωμάτων είναι η διαπίστωση περιφερικής λεμφαδενοπάθειας, με ή χωρίς ηπατοσπληνομεγαλία ή/και γενικά συμπτώματα³⁷. Η παρουσία εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων είναι συχνή.

Συμπτώματα και σημεία που μπορεί να συνθέτουν την κλινική εικόνα των μη Hodgkin λεμφωμάτων είναι:

- Διόγκωση λεμφαδένων οποιασδήποτε έκτασης. Στα μεν χαμηλής κακοηθείας περιστατικά η λεμφαδενοπάθεια είναι γενικευμένη, ενώ στα επιθετικά μπορεί να είναι εντοπισμένη σε ποσοστό 30-40%.
- Β-συμπτώματα: πυρετός, νυκτερινή εφίδρωση, απώλεια βάρους απαντώνται στο 25% των περιπτώσεων.
- Πιεστικά φαινόμενα λόγω λεμφαδενικών μαζών: ξηρός βήχας, δύσπνοια κόπωσης, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, επί εντοπίσεων στο μεσοθωράκιο και οσφυαλγία, κοιλιακό άλγος, συμπίεση και απόφραξη ουρητήρων κτλ επί ενδοκοιλιακών εντοπίσεων.
- Σπληνομεγαλία ή/και ηπατομεγαλία. Αν και τα συγκεκριμένα λεμφώματα συνηθέστερα συνοδεύονται από λεμφαδενοπάθεια, υπάρχουν και αμιγώς σπληνικές μορφές λεμφωμάτων όπου συχνά συνυπάρχει λευχαιμική εικόνα, αίσθημα βάρους στο αριστερό υποχόνδριο ή δυσπεπτικά ενοχλήματα.
- Ορολογική συλλογή: πλευρίτιδα, περικαρδίτιδα, ασκητική συλλογή.
- Νευρολογική σημειολογία: λεπτομηνιγγική διήθηση (συχνότερα στο λέμφωμα Burkitt και στα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα), η οποία εκδηλώνεται συνήθως με συμπτώματα αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, ή πάρεσης εγκεφαλικών συζυγιών. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί πίεση του νωτιαίου μυελου από παρασπονδυλικές μάζες, ή εστιακά σημεία απο ογκόμορφες εντοπίσεις στον εγκέφαλο, ενώ σπανιότερα παρατηρείται παρανεοπλασματική νευρολογική συνδρομή.

Σε εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις τα συμπτώματα σχετίζονται με το προσβεβλημένο όργανο, ή την θέση προσβολής από τη νόσο.

6.5.5. Ιστολογική Διάγνωση - Σταδιοποίηση

Η διάγνωση των μη Hodgkin λεμφωμάτων γίνεται πάντα ιστολογικά και τίθεται συνήθως με βιοψία του λεμφαδένος, ή του πρωτοπαθώς προσβεβλημένου εξωλεμφαδενικού οργάνου.

Για την ιστολογική διάγνωση των μη Hodgkin λεμφωμάτων, χρησιμοποιείται η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας που επικαιροποιήθηκε το 2008, βλ. Πίνακας 5, Πίκακα 6, ⁷².

Πίνακας 5 Ταξινόμηση νεοπλασμάτων από ώριμα B-κύτταρα κατά WHO 2008

Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία- Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα	B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B προλεμφοκυτταρική λευχαιμία	B-cell prolymphocytic leukemia
Σπληνικό B λέμφωμα οριακής ζώνης	Splenic marginal zone B-cell lymphoma
Τριχωτή Λευχαιμία	Hairy cell leukemia
Σπληνικό λέμφωμα/λευχαιμία, μη ταξινομούμενο	Splenic lymphoma / leukaemia, unclassified
Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα	Lymphoplasmacytic lymphoma
Νόσος βαρέων αλύσεων	Heavy chain diseases
Πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα	Plasma cell neoplasms
Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT)	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης	Nodal marginal zone lymphoma
Οζώδες Λέμφωμα	Follicular lymphoma
Πρωτοπαθές λεμφοζιδιακό λέμφωμα του δέρματος	Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα	Mantle cell lymphoma
Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα, μη ταξινομούμενο	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Λέμφωμα από B κύτταρα πλούσιο σε T-λεμφοκύτταρα/ιστιοκύτταρα	T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα του ΚΝΣ	Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Πρωτοπαθές δερματικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα, τύπου ποδιού	Primary cutaneous DLBCL, leg type
Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα ενηλίκων θετικό στον EBV	EBV-positive DLBCL of the elderly
Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα σχετιζόμενα με χρόνια φλεγμονή	DLBCL associated with chronic inflammation
Λεμφωματώδης κοκκιομάτωση	Lymphomatoid granulomatosis

Λέμφωμα μεσοθωρακίου (θυμικό) από μεγάλα Β-κύτταρα	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα	Intravascular large B-cell lymphoma
Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα με θετική κινάση	Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive large B-cell lymphoma
Πλασμαβλαστικό λέμφωμα	Plasmablastic lymphoma
Λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα εμφανιζόμενο με HHV-8 σχετιζόμενο με τη νόσο του Castelman	Large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus 8 (HHV-8)–associated multicentric Castleman disease
Πρωτοπαθές λέμφωμα κοιλοτήτων	Primary effusion lymphoma
Λέμφωμα Burkitt	Burkitt lymphoma
Λέμφωμα Β κυττάρων μη ταξινομούμενο με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β κύτταρα και λεμφώματος Burkitt	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
Λέμφωμα Β κυττάρων μη ταξινομούμενο με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β κύτταρα και κλασσικού λεμφώματος Hodgkin	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

Πίνακας 6 Ταξινόμηση νεοπλασμάτων από ώριμα T και NK-κύτταρα κατά WHO 2008

Λευχαιμικά νοσήματα	
T προλεμφοκυτταρική λευχαιμία	T-cell prolymphocytic leukemia
T λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα	T-cell large granular lymphocytic leukemia
Χρόνιες λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι NK κυττάρων	Chronic lymphoproliferative disorders of NK-cells
Επιθετική λευχαιμία από NK-κύτταρα	Aggressive NK cell leukemia
EBV+ λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή της παιδικής ηλικίας	EBV-positive T cell lymphoproliferative disorders of childhood
T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων	Adult T-cell leukemia/lymphoma
Εξωλεμφαδενικά	
Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα ρινικού τύπου	Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
T λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια εκ γλουτένης	Enteropathy associated T cell lymphoma
Ηπατοσπληνικό T λέμφωμα	Hepatosplenic T- cell lymphoma
Λέμφωμα από T λεμφοκύτταρα τύπου υποδερματίτιδος / υποδοριτίδος	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Σπογγοειδής μυκητίαση	Mycosis fungoides
Σύνδρομο Sezary	Sézary syndrome
Πρωτοπαθείς δερματικές CD30+ λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές από T λεμφοκύτταρα	Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
Πρωτοπαθές δερματικό T-γδ λέμφωμα	Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
Πρωτοπαθές δερματικό επιθετικό επιδερμοτροπικό CD8+ λέμφωμα	Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma*
Πρωτοπαθές δερματικό CD4+ λέμφωμα από μικρά/μεσαία λεμφοκύτταρα	Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphoma*
Λεμφαδενικά	
Περιφερικό T λέμφωμα μη αλλοιώς προσδιοριζόμενο	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Αγγειοανοσοβλαστικό T λέμφωμα	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Αναπλαστικό T λέμφωμα με θετική κινάση	Anaplastic large cell lymphoma, AKL positive
Αναπλαστικό T λέμφωμα με αρνητική κινάση	Anaplastic large cell lymphoma, AKL negative

*προσωρινή οντότητα

Ο προσδιορισμός της έκτασης της νόσου πραγματοποιείται με το σύστημα Ann Arbor ⁴⁰ όπως στα λεμφώματα Hodgkin (Βλ.Πίνακας 3, σελ 49), αν και η συγκεκριμένη σταδιοποίηση έχει μικρότερη προγνωστική αξία στα μη Hodgkin λεμφώματα. Για τον λόγο αυτό και για ορισμένους τύπους μη Hodgkin λεμφώματος, όπως για τα λεμφώματα πεπτικού και τα πρωτοπαθή Τ-δερματικά λεμφώματα, έχουν αναπτυχθεί ειδικά συστήματα σταδιοποίησης.

Για τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα, ιδιαίτερα του γαστρεντερικού ισχύει η τροποποιημένη κατά Lugano σταδιοποίηση Ann Arbor ⁷³, Βλ Πίνακας 7.

Για την σταδιοποίηση κατά την διάγνωση όλων των υπολοίπων Τ πρωτοπαθών δερματικών λεμφωμάτων, προτάθηκε από τον EORTC σύστημα με βάση την έκταση της νόσου ⁷⁴.

Η σταδιοποίηση των περιστατικών με σπογγοειδή μυκητίαση καθώς και των περιστατικών με σύνδρομο Sezary επαναπροσδιορίστηκε από την Διεθνή Εταιρεία Πρωτοπαθών Δερματικών Λεμφωμάτων (ISCL) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) ⁷⁵, Πίνακας 8.

Πίνακας 7. Σύστημα σταδιοποίησης MALT λεμφωμάτων κατά Lugano

Στάδιο I	Η νόσος είναι περιορισμένη σε βλενογόνο - υποβλενογόνο
Στάδιο II	Επέκταση στην κοιλία
II ₁	τοπική συμμετοχή λεμφαδένων
II ₂	συμμετοχή απομακρυσμένων λεμφαδένων
II _E	διήθηση ορογώνου χιτώνα – γειτονικών οργάνων και ιστών
Στάδιο IV	Διάσπαρτη εξωλεμφαδενική συμμετοχή ή ταυτόχρονη συμμετοχή λεμφαδένων άνωθεν του διαφράγματος

Σημείωση: Στάδιο III δεν προβλέπεται από το σύστημα Lugano.

Πίνακας 8. Σύστημα σταδιοποίησης ΣΜ και SS κατά ISCL/EORTC

Στάδιο	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1, 2	1, 2	0	0, 1
IIB	3	0-2	0	0, 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2
T1 Κηλίδες/πλάκες <10% της επιφάνειας σώματος T2 Κηλίδες/πλάκες >10% της επιφάνειας σώματος T3 Δερματικοί όγκοι T4 Ερυθρόδερμα				
N0 Μη ψηλαφητοί λεμφαδένες N1 Ψηλαφητοί λεμφαδένες, ιστολογικά χωρίς προσβολή λεμφώματος N2 Μη ψηλαφητοί αλλά ιστολογικά προσβλημένοι λεμφαδένες (σπάνια διερευνάται) N3 Ψηλαφητοί λεμφαδένες, ιστολογικά προσβλημένοι				
M0 Χωρίς εσωτερικές μεταστάσεις M1 Με ιστολογικές μεταστάσεις				
B0 Άτυπα λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία (Sezary cells) ≤5% των λεμφοκυττάρων B1 Άτυπα λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία (Sezary cells) >5% των λεμφοκυττάρων				

6.5.6. Θεραπευτική Προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων βασίζεται στον ιστολογικό τύπο καθώς και στην έκταση της νόσου.

Όσον αφορά στα λεμφώματα ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς (π.χ. λεμφώματα οριακής ζώνης, οζώδη λεμφώματα) είτε δε συνιστάται θεραπεία, εφόσον ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, είτε χορηγείται ανοσοχημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολήση.

Στις περιπτώσεις επιθετικών λεμφωμάτων χορηγείται χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάβη ή/και αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων σε νεαρούς ασθενείς⁷⁶.

Η ριτουξιμάβη είναι ένα χημειοκλωνικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD20, το οποίο υπάρχει στην επιφάνεια των Β κυττάρων. Με την πρόσδεσή του στα καρκινικά κύτταρα το αντίσωμα λειτουργεί ως σκελετός πάνω στον οποίο προσδένονται κύτταρα NK του ανοσοποιητικού, επάγοντας ADCC και CDC, με αποτέλεσμα τη λύση μεγάλου ποσοστού κακοήθων Β κυττάρων.

Τα τελευταία έτη χρησιμοποιούνται βιολογικοί παράγοντες στην αντιμετώπιση των περισσότερων λεμφωμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και ανθεκτική νόσο.

6.6. Κυτοκίνες

6.6.1. Ορισμός – Δράση - Ιδιότητες

Οι κυτοκίνες είναι μικρά πρωτεϊνικά μόρια που εκκρίνονται από διάφορα κύτταρα προς το εξωκυττάριο υγρό, και αποτελούν μια κατηγορία πολυπεπτιδικών σηματοδοτών μορίων (signaling molecules) που έχουν ιδιαίτερο ρόλο στην διακυτταρική επικοινωνία, τροποποιώντας την λειτουργία του κυττάρου – στόχου ⁷⁷.

Σε αντίθεση με τις κλασσικές ορμόνες όπως η ινσουλίνη και η θυροξίνη, οι κυτοκίνες δεν εκκρίνονται από συγκεκριμένους αδένες αλλά σε ανταπόκριση ερεθισμάτων από κύτταρα που δρουν αυτόνομα (Τ βοηθητικά κύτταρα και μακροφάγα) ή αποτελούν συστατικά ιστού (ινοβλάστες, ενδοθηλιακά, επιθηλιακά κύτταρα). Η δράση των κυτοκινών επιτυγχάνεται μέσω πρόσδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στις μεμβράνες των κυττάρων στόχων και λειτουργούν σχηματίζοντας αλληλεπικαλυπτόμενο δίκτυο που αυτορυθμίζεται και χαρακτηρίζεται ως αυτοκρινής ή παρακρινής.

Η πλειοψηφία των κυτοκινών εμπλέκεται στην διέγερση (προς πολλαπλασιασμό) και διαφοροποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, οι κυτοκίνες συμμετέχουν και σε άλλες διακυτταρικές διεργασίες όπως αυτές της ανοσίας, της αιματοποίησης, της φλεγμονής, της επούλωσης τραυμάτων, της οργανογένεσης και ογκογένεσης ⁴, Βλ. Πίνακα 9.

Κάθε κυτοκίνη έχει πολλαπλές και αντίθετες δράσεις ανάλογα με το κυτταρικό περιβάλλον ή την συγκέντρωση άλλων κυτοκινών. Το αποτέλεσμα της δράσης μιας συγκεκριμένης κυτοκίνης σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο, εξαρτάται από την ίδια, την εξωκυτταρική αφθονία, την παρουσία πολλών συμπληρωματικών υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου καθώς και από σήματα που ενεργοποιούνται από συνδέσεις υποδοχέων. Οι δύο τελευταίοι παράγοντες ενδέχεται να διαφέρουν ανά κύτταρο. Έτσι, αναλόγως της δράσης τους μπορούν να χαρακτηριστούν ως εξής:

1. Κυτοκίνες που επάγουν την δημιουργία αποικιών κυττάρων, όπως GM-CSF
2. Κυτοκίνες που προκαλούν την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση ειδικών τύπων κυττάρων, όπως ο παράγων ανάπτυξης αιμοπεταλίων PDGF.
3. Κυτοκίνες ανοσορυθμιστικές που παράγονται μετά από αντιγονικό ερεθισμό λεμφοκυττάρων, όπως οι IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, IL 18, IFN- γ .
4. Κυτοκίνες επάγουν τη φυσική ανοσία όπως IFN α .
5. Αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες και αναστολείς παραγόντων ανάπτυξης και διαφοροποίησης όπως ο αναστολέας του υποδοχέα ιντελευκίνης -1 (IL-1 α), IL-1, IL-4, IL-10 και IL-13.
6. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που έχουν στόχο την επικοινωνία των διαφόρων κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος μεταξύ τους, όπως πχ των μακροφάγων, των λεμφοκυττάρων T και B και άλλων. Μεταξύ άλλων είναι οι TNF- α , TNF- β , IFN- γ , IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, sFas, sFasL, sTNF- α , TNFR-I, TNFR-II κ.α.

Βασικές ιδιότητες των κυτοκινών είναι οι ακόλουθες ⁴:

- Πλειοτροπισμός: ποικίλες βιολογικές δράσης μιας κυτοκίνης ανάλογα με το είδος των κυττάρων στόχου και την παρουσία ή απουσία άλλων ρυθμιστικών παραγόντων.
- Πλεονασμός: διαφορετικές κυτοκίνες ασκούν παρόμοιες βιολογικές δράσεις.

Ανάλογα με την ανοσολογική απόκριση που επιφέρουν, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως προφλεγμονώδεις (τύπου Th1, διεγέρτες) ή αντιφλεγμονώδεις (τύπου Th2, αναστολείς) ⁷⁸. Η συστηματική ανισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών επιτείνει την περαιτέρω προσέλκυση κυττάρων του ανοσοποιητικού, την αγγειογένεση, την δημιουργία ινώδους ιστού και άλλων στοιχείων αυτοάνοσης φλεγμονής.

Πίνακας 9. Πηγή και λειτουργία διαφόρων κυτοκινών ⁴.

Κυτοκίνες	Κύρια πηγή	Κύτταρα στόχου	Κύρια Λειτουργία
IL-1	B-κύτταρα Μακροφάγα Δενδριτικά κύτταρα	B-κύτταρα NK κύτταρα T-κύτταρα	Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση Πολλαπλασιασμός κυττάρων μυελού των οστών BM
IL-2	T-κύτταρα	Ενεργοποιηθέντα T-κύτταρα Διεγερθέντα B-κύτταρα, NK κύτταρα	Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση
IL-3	T-κύτταρα NK κύτταρα	Βλαστικά κύτταρα	Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων
IL-4	T βοηθητικά κύτταρα	B-κύτταρα T-κύτταρα Μακροφάγα	Πολλαπλασιασμός των B και κυτταροτοξικών T κυττάρων Διευκολύνει έκφραση αντιγόνων MHC class II Διέγερση προς παραγωγή IgG και IgE
IL-5	T βοηθητικά κύτταρα	Ηωσινόφιλα B-κύτταρα	Πολλαπλασιασμός και ωρίμανση Διέγερση προς παραγωγή IgG και IgE
IL-6	T βοηθητικά κύτταρα Μακροφάγα Ινοβλάστες	Ενεργοποιηθέντα B-κύτταρα, πλασματοκύτταρα	Διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα Παραγωγή IgG
IL-7	Στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών Επιθηλιακά κύτταρα	Βλαστικά κύτταρα	Αυξητικός παράγοντας B και T κυττάρων

Κυτοκίνες	Κύρια πηγή	Κύτταρα στόχου	Κύρια Λειτουργία
IL-8	Μακροφάγα	Ουδετερόφιλα	Χημειοταξία Προφλεγμονώδης
IL-9	T-κύτταρα	T-κύτταρα	Ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός
IL-10	T-κύτταρα	B-κύτταρα Μακροφάγα	Αναστολή της παραγωγής κυτοκινών και λειτουργίας μονοπύρηνων κυττάρων. Αντιφλεγμονώδης δράση
IL-11	Στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών	B-κύτταρα	Διαφοροποίηση Επαγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης
IL-12	T-κύτταρα	NK κύτταρα	Ενεργοποίηση NK κυττάρων
Tumor necrosis factor			
TNF- α	Μακροφάγα	Μακροφάγα	Ενεργοποίηση φαγοκυττάρωσης Σηπτική καταπληξία
	Μονοκύτταρα	Καρκινικά κύτταρα	Κυτταροτοφικότητα όγκου, καχεξία
TNF- β	T-cells	Φαγοκύτταρα Καρκινικά κύτταρα	Χημειοταξία, φαγοκυττάρωση ογκοκαταστολή, παραγωγή άλλων κυτοκινών
Colony stimulating factors			
G-CSF	Ινοβλάστες Ενδοθήλιο	Βλαστικά κύτταρα μυελού των οστών	Παραγωγή ουδετερόφιλων
GM-CSF	T-κύτταρα, Μακροφάγα Ινοβλάστες	Βλαστικά κύτταρα	Παραγωγή ουδετερόφιλων , μονοκυττάρων, ηωσινοφίλων
M-CSF	Ινοβλάστες,	Βλαστικά κύτταρα	Παραγωγή και ενεργοποίηση

Κυτοκίνες	Κύρια πηγή	Κύτταρα στόχου	Κύρια Λειτουργία
	Ενδοθήλιο		μονοκυττάρων
Ερυθροπ οιητίνη	Ενδοθήλιο	Βλαστικά κύτταρα	Παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων
Λοιπά			
TGF- β	T & B κύτταρα	Ενεργοποιηθέντα T και B κύτταρα	Αναστολή πολλαπλασιασμού T και B κυττάρων Αναστολή αιματοποίησης Επούλωση πληγής
MIP	Μακροφάγα	T-κύτταρα	Χημειοταξία

Οι κυτοκίνες επιτελούν τις βιολογικές τους δράσεις συνδεδεμένες με μεμβρανικούς υποδοχείς. Η σύνδεση αυτή, επάγει την ενεργοποίηση της οδού JAK/STAT, την οδό του υποδοχέα TNF, την οδό των υποδοχέων τύπου Toll καθώς και την οδό του τύπου της τυροσίνης κινάσης.

Οι κυτοκίνες που εμπλέκονται ρυθμιστικά στο ανοσοποιητικό και αιμοποιητικό σύστημα ονομάζονται ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, παράγοντες νέκρωσης του όγκου και αυξητικοί παράγοντες. Η δράση τους περιλαμβάνει τον έλεγχο της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, της φλεγμονής, χημειοταξίας, υποστροφής όγκου, πυρετού κ.α.

Παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις επέρχονται επί αρρυθμιστής ή απρόσφορης παραγωγής κυτοκινών. Έτσι, η δράση των κυτοκινών έχει συσχετιστεί με διάφορες ψυχιατρικές καταστάσεις. Αυξημένα επίπεδα IL-1 β , IL-6, TGF- β , IFN- γ , TNF- α ⁷⁹, IL1RA, IL-10 και IL-15⁸⁰ έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η κατάθλιψη έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα IL-1, IL-1 β , sIL-2R, IL-4, IL-6, IL-13 TNF- α και IFN- γ ⁸¹⁻⁸⁴ καθώς και με μειωμένα επίπεδα IL-10⁸⁵. Αξιοσημείωτο δε είναι, ότι η αξιοποίηση των κυτοκινών για θεραπευτικούς λόγους συνεπάγεται συχνά την πρόκληση ψυχιατρικών παρενεργειών π.χ. η ιντερφερόνη- α μπορεί να επιφέρει κατάθλιψη, αποκλίσεις γνωσιακών, οργανικό ψυχοσύνδρομο, ψύχωση⁸⁶⁻⁸⁸.

6.7. Λέμφωμα και Κυτοκίνες

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα λεμφώματα αποτελούν κακοήθειες του λεμφικού ιστού, με διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, κλινικές εκδηλώσεις και αιτιολογικούς παράγοντες. Τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ανοσοκαταστολή, συγγενής ή επίκτητη, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας (HIV), η ιατρογενής ανοσοανεπάρκεια μετά από μεταμόσχευση, οι αυτοάνοσες καταστάσεις και οι χρόνιες λοιμώξεις όπως η λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr, τον ιό της ηπατίτιδας C και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Εκτός από την γενετική προδιάθεση, ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός, είτε από αυτοαντισώματα ή από ξένα αντιγόνα, οδηγεί σε αλλαγές των μορίων μεσολαβητών, δηλαδή των κυτοκινών. Έχει διαπιστωθεί διαφοροποίηση στα γονίδια που κωδικοποιούν κυτοκίνες με προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη δράση μεταξύ ατόμων με ανοσοεπάρκεια και λέμφωμα, όμως χρειάζεται ακόμη αρκετή έρευνα για να αποσαφηνιστεί ο λειτουργικός ρόλος των πολυμορφισμών που έχουν βρεθεί.

Βασιζόμενοι σε αυτή τη γνώση, η υπόθεση που ισχύει σήμερα είναι ότι η απορρύθμιση της ανοσολογικής ισορροπίας συμμετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό ανάπτυξης λεμφώματος. Έχουν γίνει μελέτες, που ενοχοποιούν τις κυτοκίνες στην διαδικασία ανάπτυξης λεμφώματος.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, οι κυτοκίνες συνθέτονται από τα κύτταρα μόνο όταν χρειάζεται. Σε λεμφωματική κατάσταση, οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί μπορεί να μην υπάρχουν και οι κυτοκίνες εκκρίνονται συνεχώς. Επιπρόσθετα, οι κυτοκίνες που παράγονται από λεμφωματικά κύτταρα, προκαλούν την έκκριση και άλλων κυτοκινών από αντιδραστικά κύτταρα, που συνεπικουρούν τον καταρράκτη των αντιδράσεων. Τα γεγονότα, που συμβαίνουν σε νεοπλασματικές καταστάσεις, εμφανίζουν πολυπλοκότητα με αλληπάληλες διακλαδούμενες σχέσεις, κάνοντας τη μελέτη τους και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων εξαιρετικά δύσκολη.

Ειδικότερα, οι κυτοκίνες τύπου Th1 έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο Β λεμφωμάτων. Σημαντικό ρόλο παίζει και το μικροπεριβάλλον. Μερικές Th2 ή αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, υπό ειδικές συνθήκες, επιδρούν στα Β κύτταρα, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό τους και εμποδίζοντας την απόπτωση, χάνοντας έτσι την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Τα Th1 κύτταρα συμμετέχουν στην άμυνα έναντι ιών και ενδοκυτταρίων παθογόνων, ενώ συμβάλλουν επίσης στη παθογένεια φλεγμονωδών νόσων μέσω παραγωγής IFN- γ ⁸⁹. Τα Th2 κύτταρα ελέγχουν τη χυμική ανοσία έναντι παρασίτων και αποτελούν μεσολαβητές στην αλλεργική φλεγμονώδη απάντηση⁹⁰. Οι οδοί διαφοροποίησης δεν είναι μονοσήμαντοι και ορισμένα Τ βοηθητικά κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν κάτω από ορισμένες συνθήκες, ανοσολογική ικανότητα άλλων βοηθητικών κυττάρων⁹¹.

6.7.1. Ιντερλευκίνη 1 (IL-1)

Η οικογένεια της IL-1 αποτελείται από 11 κυττοκίνες και αποτελεί την οικογένεια κυτοκινών η οποία είναι πιο στενά συνδεδεμένη με εγγενή απάντηση στην φλεγμονή⁹². Παράγονται από τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα δενδριτικά κύτταρα, αλλά επίσης εκφράζονται από Β-κύτταρα, από κύτταρα φονείς καθώς και από επιθηλιακά κύτταρα. Το 1979 ο όρος IL-1 αποδόθηκε στην παραγωγή μακροφάγων με διάφορες βιολογικές δράσεις⁹³. Η πρώτη αποκρυπτογράφηση της IL-1 αναφέρθηκε το 1984 και ανέδειξε την ύπαρξη των δύο προφλεγμονωδών κυττοκινών, IL-1α⁹⁴, και IL-1β⁹⁵. Η κλωνοποίηση των IL-1α και IL-1β πυροδότησε το ενδιαφέρον για τους διαλυτούς παράγοντες που εκκρίνονται από τη διέγερση των μακροφάγων.

Ανοσολογικά, οι IL-1α και IL-1β δρουν ως μιμητές των T κυττάρων μαζί με ένα αντιγόνο ή μιτογόνο, γεγονός που είναι γνωστό από την δεκαετία του 1970. Ωστόσο, δεν ενεργοποιούν τα T κύτταρα, αλλά αυξάνουν την ανοσολογική αποκριση⁹⁶.

IL-1α και IL-1β έχουν διπλή δράση. Δρουν στον πυρήνα επηρεάζοντας τη μεταγραφή ουσιών, παράλληλα με την κλασσική τους δράση που αφορά στην εξωκυττάρια δράση μέσω του υποδοχέα⁹⁷.

Οι IL-1α και IL-1β έχουν φυσικό ανταγωνιστή τον IL-1Ra (IL-1 Receptor antagonist). Και οι τρεις συνδέονται στον ίδιο υποδοχέα IL-1R και ενεργοποιούν την σηματοδότηση δια μέσου του μορίου MyD88. Ο IL-1Ra ρυθμίζει την προφλεγμονώδη δραστηριότητα των IL-1α και IL-1β με το να ανταγωνίζεται με αυτές προκειμένου να προσδεθεί στον υποδοχέα⁹⁸. Η έλλειψη ομολογίας μεταξύ της IL-1Ra και IL-1α, IL-1β κοντά στο αμινοπεπτιδικό άκρο μπορεί να επεξηγήσει τη διαφορετική λειτουργία μεταξύ τους.

6.7.2. Ιντερλευκίνη 2 (IL-2)

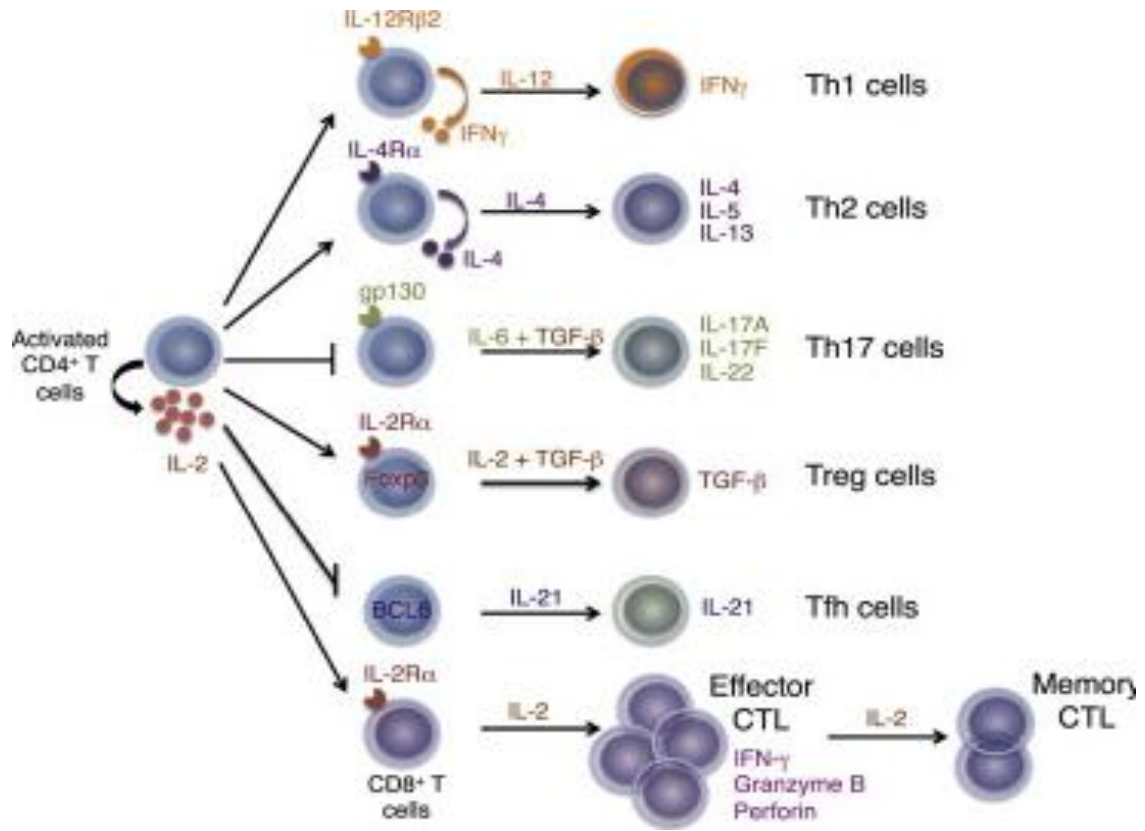
Η IL-2 παράγεται κυρίως από τα CD4(+) T κύτταρα, μετά από ερέθισμα αντιγόνου και σε λιγότερο βαθμό από τα CD8(+) κύτταρα, τα κύτταρα φονείς, τα ενεργοποιηθέντα δενδριτικά κύτταρα και τα μαστοκύτταρα^{99,100}. Η μεταγραφή της IL-2 μεσολαβείται από πληθώρα μεταγραφικών παραγόντων που περιλαμβάνουν την οικογένεια NFAT (πυρηνικός παράγοντας των ενεργοποιηθέντων T κυττάρων), την πρωτεΐνη ενεργοποιητή-1 (AP-1), τον NK-kB και τον οκταμερή μεταγραφικό παράγοντα OKT-1^{101,102}. Η μεταγραφή μπορεί άλλοτε να ευοδώνεται και άλλοτε να σιωπά, αναλόγως των μορίων που μεταφέρουν τον σήμα. Τα CD4(+) κύτταρα διαφοροποιούνται σε πολλούς πληθυσμούς T βοηθητικών κυττάρων όπως Th1, Th2, Th_q, Th17 και Tfh^{103,104}. Η IL-12 διαφοροποιεί τα Th1 κύτταρα που παράγουν INF- γ . Η IL-4 συμμετέχει στη διαφοροποίηση των Th2 κυττάρων που παράγουν IL4, IL-5 και IL-13. Ο συνδυασμός των IL-4 και TGF- β συμμετέχει στη διαφοροποίηση των Th_q που παράγουν IL-9 κ.ο.κ.

Οι οδοί διαφοροποίησης δεν είναι μονοσήμαντοι και ορισμένοι υποπληθυσμοί Th κυττάρων μπορούν υπό συνθήκες να παράγουν κυττοκίνες άλλων κυττάρων. Τα Th1 κύτταρα παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην άμυνα έναντι ιών και ενδοκυττάρων παθογόνων και συμβάλλουν στην ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων με την παραγωγή IFN- γ .

Τα Th2 κύτταρα ελέγχουν την ανοσία σε εξωκυττάρια παράσιτα και είναι υπεύθυνα για αλλεργική φλεγμονώδη απάντηση⁹⁰.

Τα Th17 κύτταρα παράγουν IL-17 α , IL17f και IL-22, που αποτελούν σημαντικές κυττοκίνες για ανοσιακές απαντήσεις σε βακτήρια και μύκητες όπως επίσης σε εκτός από τη δράση της στους πληθυσμούς Th. Η IL-2 είναι υπεύθυνη για την διαφοροποίηση των CD8(+) T κυττάρων σε δραστικά και μνημονικά κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα στα πλαίσια λοίμωξης ή φλεγμονής με την δράση της INF- γ , περφορίνη και granzymes¹⁰⁵.

Εικόνα 13 Ο ρόλος της IL-2 στη διαφοροποίηση των T κυττάρων¹⁰⁶



Η IL-2 δεν καθορίζει την τελική διαφοροποίηση των T κυττάρων αλλά διευκολύνει ή αναστέλλει την απάντηση σε άλλες κυττοκίνες, προάγοντας ή αναστέλλοντας διαφορετικούς καταρράκτες κυττοκινών. Η ποσότητα που παράγεται, πότε και πού εκφράζονται οι υποδοχείς της και η συγγένεια των υποδοχέων, είναι κρίσιμα γεγονότα στην έκβαση ενός βιολογικού φαινομένου κατά την ανοσολογική απόκριση.

6.7.3. Ιντερλευκίνη 10 (IL-10)

Η IL-10 ανήκει στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και σε λιγότερο βαθμό από τα λεμφοκύτταρα. Είναι γνωστή επίσης και ως ανθρώπινος ανασταλτικός παράγοντας σύνθεσης κυτταροκινών (CSIF).

Η IL-10 έχει πλειοτροπικά αποτελέσματα στην ανοσορύθμιση και στη φλεγμονή με πρωταρχική λειτουργία τη μείωση και εν τέλει την διακοπή της φλεγμονώδους απάντησης¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Μειώνει την έκφραση των κυτταροκινών των παράγονται από τα Th1 κύτταρα, των αντιγόνων MHC class II και μορίων των μακροφάγων. Επίσης, βελτιώνει την επιβίωση των B κυττάρων, την αύξηση και την παραγωγή αντισωμάτων με το να ρυθμίζει την αύξηση/διαφοροποίηση των B κυττάρων, NK κυττάρων, κυτταροτοξικών και βοηθητικών T κυττάρων, μαστοκύτταρων, δενδριτικών κυττάρων, κερατινοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η IL-10 αναστέλλει τη μεταγραφή μέσω NF-kappa-B ενώ μετέχει και στη ρύθμιση της JAK-STAT οδού. Είναι η μοναδική ανάμεσα στις κυττοκίνες για την οποία έχουν διαπιστωθεί ομόλογα γονίδια σε αρκετά γονιδιώματα ιών, γεγονός που ενισχύει τον καθοριστικό της ρόλο στη ρύθμιση ανοσολογικών και αντιφλεγμονωδών απαντήσεων. Η IL-10 αναστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF-α, IL-1 μέσω ενεργοποιημένων μακροφάγων¹¹⁰⁻¹¹², ενώ αυξάνει την παραγωγή του ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 (IL Receptor antagonist, IL-1Ra) από τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα¹¹³.

6.7.4. Διαλυτός Υποδοχέας του Ενεργοποιητή της Ουροκινάσης του Πλασμινογόνου

Ο υποδοχέας του ενεργοποιητή της ουρακινάσης του πλασμινογόνου (uPAR) εκφράζεται στα ενδοεπιθηλιακά αγγεία, μονοκύτταρα, ουδετερόφυλα, στα ενεργοποιηθέντα T κύτταρα λεμφοκύτταρα, μυικά και καρκινικά κύτταρα ¹¹⁴⁻¹²¹. Σχετίζεται δε, με διάφορες λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος όπως μετάσταση, κυτταρική προσκόληση, αγγειογένεση, ινωδύλωση και κυτταρικό πολλαπλασιασμό ¹²²⁻¹²⁴, οι οποίες με τη σειρά τους προωθούν την καρκινογένεση.

Κατά την διέγερση της φλεγμονής το uPAR αποσχίζεται από την κυτταρική επιφάνεια ¹²⁵ και μετατρέπεται στην διαλυτή μορφή του υποδοχέα που είναι μοριο με χημειοτακτικές ιδιότητες ^{126,127}. Θεωρείται δε, ότι η διαλυτή μορφή του υποδοχέα (suPAR) έχει πιο ενεργό ρόλο στην καρκινογένεση σε σχέση με τον υποδοχέα uPAR ¹²².

Το suPAR σχετίζεται με προφλεγμονώδεις δείκτες όπως με τον TNF-α, τον αριθμό των λευκοκυττάρων καθώς και τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης ¹²⁸. Αυξημένα επίπεδα του suPAR στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς και νεοπλασιών ¹²⁹.

Ταυτόχρονα, αυξημένα επίπεδα suPAR στον ορό του αίματος αντανακλούν την ενεργοποίηση της φλεγμονής και του ανοσοποιητικού συστήματος και έχουν συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς με μολυσματικές νόσους ¹³⁰⁻¹³³, καθώς και σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους ¹³⁴⁻¹³⁸.

6.7.5. ELISA ως μέθοδος ποσοτικοποίησης έκφρασης κυτοκινών

Η μέθοδος ELISA χρησιμοποιείται ευρέως για τον υπολογισμό όλων σχεδόν των πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένων και των ορμονών. Η μέθοδος βασίζεται στην εξειδίκευση των αντισωμάτων προς τις πρωτεΐνες που πρόκειται να υπολογιστούν ενώ έχει ευαισθησία ίδια με αυτήν των απλών ενζυμικών μεθόδων μέτρησης. Η μέθοδος επιτελείται σε πλαστικά πλακίδια καθένα από τα οποία έχει 96 βοθρία. Κάθε βοθρίο καλύπτεται με το πρώτο αντίσωμα (AB1) που εμφανίζει υψηλή εξειδίκευση ως προς τον εξεταζόμενο δείκτη, ακολουθεί η πρόσθεση της πρότυπης ουσίας ενώ προστίθεται και το δεύτερο ειδικό για την πρωτεΐνη αντίσωμα (AB2) το οποίο όμως συνδέεται σε διαφορετική θέση από το AB1. Στη συνέχεια προστίθεται και το τρίτο αντίσωμα (AB3) που αναγνωρίζει το αντίσωμα AB2. Το αντίσωμα AB3 συνδέεται με ένα ένζυμο που καταλύει την μετατροπή της κατάλληλης ουσίας σε προϊόν που ανιχνεύεται εύκολα με τις οπτικές μεθόδους όπως είναι η χρωματομετρία και ο φθορισμός. Η πρωτεΐνη ανιχνεύεται ακόμα και όταν υπάρχει σε αμελητέα ποσότητα εφόσον μόριο του ενζύμου καταλύει την σύνθεση πολλών χιλιάδων μορίων του ανιχνεύσιμου προϊόντος. Αντίθετα από τις ραδιοανοσομεθόδους μέτρησης, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί αρκετή ποσότητα αντισωμάτων έτσι ώστε όλα τα μόρια της πρωτεΐνης να δεσμεύονται στα συμπλέγματα αντίσωμα-πρωτεΐνη. Επομένως, η ποσότητα της πρωτεΐνης που υπάρχει στο δείγμα ή στο πρότυπο μέσο, είναι ανάλογη με την ποσότητα του ανιχνεύσιμου προϊόντος που συντίθεται.

6.8. Λέμφωμα και Δυσλειτουργία Ομοιοστασίας του Stress

Δείκτες χρόνιας ενεργοποίησης των Β κυττάρων (όπως κυτοκίνες που ενεργοποιούνται από Β κύτταρα) συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση λεμφώματος στον γενικό πληθυσμό ¹³⁹. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος και ιδιαίτερα με το λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα ³⁸. Η ανάπτυξη λεμφώματος έχει συσχετιστεί με χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό και ιογενείς λοιμώξεις ¹⁴⁰.

Ειδικότερα τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης σχετίζονται με χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό από βακτήρια όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και το λέμφωμα στομάχου ¹⁴¹, η λοίμωξη από *Chlamydia psittaci* με λέμφωμα οφθαλμού ¹⁴², ο ιός της ηπατίτιδας C με σπληνικό λέμφωμα ¹⁴³. Τέλος, η χρόνια αυτοανοσία συσχετίζεται με ανάπτυξη λεμφωμάτων οριακής ζώνης και μεγαλοκυτταρικά λεμφώματα ¹⁴⁴.

Μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση πολυμορφισμών σε γονίδια κυτοκινών, TNF και IL10, ως παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης λεμφώματος ¹⁴⁵. Το ίδιο ισχύει και σε σχέση με: IL-2, IL-2R, IL-10, TNF-R1, TNF-R2, IL2, IFN-γ και TNF-α ^{146,147}.

6.9. Αποτύπωση Ψυχοσωματικών Καταστάσεων

6.9.1. Κλίμακα Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας (ZUNG)

Η κλίμακα κατάθλιψης Zung είναι ένα ευρέως αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται στην κλινική έρευνα και πρακτική, η οποία ποσοτικοποιεί ψυχολογικά και σωματικά συμπτώματα που συνδέονται με την κατάθλιψη. Η κλίμακα αναπτύχθηκε από τον Zung το 1965 στις ΗΠΑ ¹⁴⁸ ενώ σταθμίστηκε για τον ελληνικό πληθυσμό το 2001 ¹⁴⁹. Αποτελείται από 20 ερωτήσεις οι οποίες αξιολογούν τέσσερα χαρακτηριστικά της κατάθλιψης: διάχυτες επιδράσεις, φυσιολογικά ισοδύναμα, λοιπές διαταραχές και ψυχοκινητικές δραστηριότητες. Οι ερωτηθέντες απαντούν όσον αφορά στη συχνότητα που τους συμβαίνουν 10 θετικά και 10 αρνητικά συμπτώματα, βλ Παράρτημα Α.

Η τελική βαθμολογία έχει εύρος από 25-100 και ορίζει τις παρακάτω κατηγορίες:

- 25-49: χωρίς κατάθλιψη
- 50-59: ήπια κατάθλιψη
- 60-69: μέτρια κατάθλιψη
- ≥ 70 : σοβαρή κατάθλιψη

6.9.2. Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας και Κατεύθυνση της Επιθετικότητας (HDHQ)

Το HDHQ (Hostility and Direction of Hostility Questionnaire) είναι ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο 51 ερωτήσεων το οποίο μετράει την επιθετικότητα ως στάση (attitude) και το οποίο είναι μέρος της καταγραφής της προσωπικότητας του MMPI ερωτηματολογίου (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) του πανεπιστημίου της Μινεσότα ¹⁵⁰. Το ερωτηματολόγιο συλλέγει πληροφορίες από ευρύ φάσμα εκδηλώσεων εσωστρεφούς και εξωστρεφούς επιθετικότητας, εχθρότητας και τιμωρητικότητας δείχνοντας την απόκριση του

ερωτούμενου σε περιστάσεις ματαίωσης. Αντανακλά την ετοιμότητα για απάντηση με εχθρική συμπεριφορά μόνο ως σκέψη και όχι δια της σωματικής οδού, αναδεικνύοντας την τάση εκτίμησης προσώπων, συμπεριλαμβανομένου και του εαυτού, με τρόπο δυσμενή και αρνητικό. Οι δύο συνιστώσες (εσωστρεφούς-εξωστρεφούς επιθετικότητας) που απεικονίζονται δια μέσω του HDHQ εκτιμάται ότι προσεγγίζουν την κατεύθυνση στην οποία το άτομο στρέφει την επιθετικότητα του.

Οι 51 ερωτήσεις (βλ. Παράρτημα Α) ορίζουν τις 5 παρακάτω ενότητες:

- Εκδραματιζόμενη εχθρικήτητα (AH: Acting out Hostility)
- Κριτική των άλλων (CO: Criticism of Others)
- Παραληρητική προβαλλόμενη εχθρικήτητα (DH: Delusional projected Hostility)
- Αυτοκριτική (SC: Self Criticism)
- Ενοχή (G: Guilt)

Οι τρεις πρώτες ενότητες απεικονίζουν την εξωστρεφή επιθετικότητα (Extrapunitiveness-EX), οι δύο τελευταίες την εσωστρεφή επιθετικότητα (Intropunitiveness-IN) ενώ το σύνολό τους απεικονίζει την συνολική επιθετικότητα του ατόμου. Τα αποδεκτά πρότυπα για τη συνολική επιθετικότητα σε φυσιολογικό πληθυσμό είναι ανάμεσα σε 12 έως 14 ¹⁵¹ ωστόσο, υψηλότερα όρια έχουν επίσης προταθεί.

Στον ελληνικό πληθυσμό, αν και έχει χρησιμοποιηθεί από την δεκαετία του '70 ¹⁵² σταθμίστηκε για πρωτόκολλο καρδιολογικής μελέτης το 2003 ¹⁵³.

6.9.3. Symptom Check List-90R (SCL-90R)

Το ερωτηματολόγιο SCL-90R (Symptom Check List-90 Revidsed) αποτελεί ένα εργαλείο το οποίο αποτυπώνει ψυχικές και σωματικές ενοχλήσεις, εκτιμώντας έτσι την γενική ψυχολογική καταπόνηση του ατόμου δια μέσω 90 ερωτήσεων στις

οποίες ο συμμετέχων απαντά όσον αφορά στην ένταση που τα βιώνει (βλ. Παράρτημα Α). Βασίσθηκε στον δείκτη CMI (Cornel Medical Index) που αναπτύχθηκε κατά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο. Έκτοτε, ο δείκτης CMI επαναξιολογήθηκε και δημοσιεύθηκε ως SCL-56¹⁵⁴ με 56 ερωτήματα ως δείκτης ψυχοπαθολογίας των συμμετεχόντων, στην συνέχεια δημοσιεύθηκε ο δείκτης SCL-90¹⁵⁵ και τέλος ο SCL-90R¹⁵⁶. Στον ελληνικό πληθυσμό, ο SCL-90R μεταφράστηκε και σταθμίστηκε το 1991¹⁵⁷.

Το SCL-90R αξιολογεί και ορίζει τους παρακάτω τρεις κύριους δείκτες:

- Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων (Global Severity Index – GSI),
- Δείκτης Θετικών Συμπτωμάτων (Positive Symptom Total – PST) και
- Δείκτης Ενοχλήσεων Θετικών Συμπτωμάτων (Positive Symptom Distress Index – PSDI).

Επιπροσθέτως, καταμετρούνται 9 μη αλληλοκαλυπτόμενες κλίμακες ψυχοπαθολογίας:

1. *Σωματοποίηση – (Somatization - SOM)*: αντανακλά διαταραχή (distress) που ξεκινά από την αντίληψη σωματικής δυσλειτουργίας.

2. *Ψυχαναγκαστικότητα – Καναταγκαστικότητα (Obsessive – Compulsive - OC)*: εστιάζει σε σκέψεις, παρορμήσεις και πράξεις τις οποίες το άτομο βιώνει σα αδιάλειπτες και είναι αδύνατο να τους αντισταθεί. Απηχεί το αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο.

3. *Διαπροσωπική ευαισθησία (Interpersonal Sensitivity - INS)*: αποκαλύπτει αισθήματα προσωπικής ανεπάρκειας, κατωτερότητας και αυτοεκτίμησης, ιδιαίτερα σε σύγκριση με τους άλλους και στις σχέσεις με τους άλλους.

4. *Κατάθλιψη (Depression – DEP)*: αναδεικνύει συμπτώματα δυσφορικού συναισθήματος και διάθεσης, όπως σημάδια απόσυρσης από το ενδιαφέρον της ζωής, έλλειψη κινητοποίησης και απώλεια ενεργητικότητας. Απηχεί το αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο.

5. Άγχος (*Anxiety – ANX*): απεικονίζεται από γενικές ενδείξεις όπως ανησυχία, νευρικότητα, ένταση καθώς και από σωματικά συμπτώματα (πχ τρέμουλο). Απηχεί το αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο.

6. Θυμός – Επιθετικότητα (*Hostility - HOS*): διαπιστώνεται από τρεις κατηγορίες εχθρικής συμπεριφοράς: σκέψεις, συναισθήματα και πράξεις.

7. Φοβικό άγχος (*Phobic Anxiety - PHO*): μελετά θέματα που αντικατοπτρίζουν φοβική κοινωνική συμπεριφορά. Απηχεί κυρίως το αγοραφοβικό σύνδρομο.

8. Παρανοειδής Ιδεασμός (*Paranoid Ideation - PAR*): στρέφεται γύρω από πρωτοπαθή χαρακτηριστικά της παρανοειδούς σκέψης όπως παραγωγική σκέψη, εχθρότητα, καχυποψία, επικέντρωση (centrality), παραισθήσεις, απώλεια αυτονομίας και αισθήματα μεγαλείου (grandiosity).

9. Ψυχωτισμός (*Psychotism – PSY*): αξιολογείται ποικίλη οξεία συμπτωματολογία, συμπεριφορές που θεωρούνται πιο έμμεσες, δευτερεύοντα σημεία ψυχωσικής συμπεριφοράς και δείκτες σχιζοειδούς τρόπου ζωής.

Ο Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων (GSI) μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως εξής ⁷³:

- GSI < 0,38 : χαμηλή ψυχολογική καταπόνηση,
- GSI 0,381-0,9 : μέτρια ψυχολογική καταπόνηση,
- GSI >0,9 : υψηλή ψυχολογική καταπόνηση.

6.9.4. Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας (EPQ)

Το ερωτηματολόγιο EPQ (Eysenck Personality Questionnaire), βασίζεται στην θεωρία προσωπικότητας του Eysenck όπου σύμφωνα με αυτήν οι τύποι της προσωπικότητας διακρίνονται από θεμελιώδεις διαφορές του νευρικού συστήματος οι οποίες κληρονομούνται. Οι ποικιλομορφίες στην ανθρώπινη ιδιοσυγκρασία συνδέονται με τρεις ανεξάρτητες διαστάσεις:

- Νευρωτισμός – Σταθερότητα (N)
- Ψυχωτισμός – Υπερεγώ (P)
- Εσωστρέφεια – Εξωστρέφεια (E)

Αρχικά, ο Eysenck δημιούργησε το EPI **Η Καταγραφή της Προσωπικότητας (Eysenck Personality Inventory, 1964)** και στη συνέχεια το EPQ για την αποτύπωση της εξωστρέφειας, της νευρωσικής συμπεριφοράς, της ψυχωσικής συμπεριφοράς (P) και του ψεύδους (Social Deserability-L) ¹⁵⁸

Η θέση ενός ατόμου σε καθεμιά διάσταση καθορίζει τον τύπο στον οποίο αυτό το πρόσωπο ανήκει, και ο οποίος, με τη σειρά του, καθορίζει τα γνωρίσματα της προσωπικότητας του. Αυτά τα γνωρίσματα καθορίζουν τις συνήθειες αντιδράσεις του και αυτές με τη σειρά τους καθορίζουν τις εξειδικευμένες επιμέρους αντιδράσεις του.

Η κλίμακα E (εξωστρέφεια) αντανακλά τις λειτουργίες εγρήγορσης και αναστολής τον ΚΝΣ. Η κλίμακα N (νευρωτισμός) αντανακλά την εγρήγορση τον αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο Eysenck υποστηρίζει ότι οι εσωστρεφείς έχουν πιο αδύνατο νευρικό σύστημα από τους εξωστρεφείς και ότι οι εξωστρεφείς έχουν πιο ισχυρούς ανασταλτικούς μηχανισμούς. Η άποψη αυτή μπορεί να ερμηνευθεί ως ένδειξη ότι οι εξωστρεφείς βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα εγρήγορσης και σε υψηλά αναστολών. Το αντίθετο συμβαίνει με τους εσωστρεφείς. Ο Eysenck, πιστεύοντας ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει τη συναισθηματικότητα, θεωρεί ότι τα μη συναισθηματικά σταθερά άτομα (π.χ. νευρωτικά) διεγείρονται πιο εύκολα από τα σταθερά ^{159,160}.

Στον ελληνικό πληθυσμό πληθυσμό χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1978 ¹⁶¹, ενώ η επικύρωση του ερωτηματολογίου EPQ πραγματοποιήθηκε το 1986 από τον Δημηρίου συνοψίζοντας τις παραπάνω έννοιες σε 84 ερωτήσεις αντί των αρχικών 90 ¹⁶².

6.10. Ψυχομετρική Διάσταση του Καρκίνου

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 έχει δειχθεί ότι το stress καταστέλλει την αναπαραγωγική ικανότητα των λεμφοκυττάρων και ειδικότερα των NK κυττάρων που σχετίζονται με την επιτήρηση των καρκινικών κυττάρων που παράγονται στον οργανισμό. Ενώ η ανοσοκαταστολή συμβαίνει ως αποτέλεσμα ποικίλων μορφών stress, εντούτοις εμφανέστερα προκύπτει σε καταστάσεις όπου ο οργανισμός δεν μπορεί να ελέγξει το stress. Μελέτες σε ανθρώπους κατέδειξαν ότι τα άτομα που εκτίθενται σε συνθήκες στέρησης με αδυναμία ελέγχου των συγκεκριμένων συνθηκών, οδηγούνται σε μειωμένη επίδοση του ανοσολογικού συστήματος σε διάφορα επίπεδα, τόσο σε επίπεδο φαινοτύπου λεμφοκυττάρων (π.χ. αριθμός T-λεμφοκυττάρων) όσο και σε λειτουργικό επίπεδο λεμφοκυττάρων (π.χ. αναγεννητική ικανότητα NK κυττάρων).

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, θετικοί βιο-συμπεριφορικοί παράγοντες συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα NK κυττάρων όχι μόνο περιφερικά αλλά και στην εστία του καρκίνου, αναδεικνύοντας την επιρροή των παραγόντων αυτών στο μικρο-περιβάλλον του καρκινικού κυττάρου ⁶.

Άτομα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας τους τείνουν προς επιβλαβή συμπεριφορά ¹⁶³⁻¹⁶⁵ και έχουν αυξημένο κίνδυνο παθογένειας και θνητότητας ^{166,167}. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που συνδέουν χαρακτηριστικά της προσωπικότητας με φλεγμονώδεις διαδικασίες. Για παράδειγμα υψηλά επίπεδα νευρωτισμού και χαμηλής εναισθησίας έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ιντερλευκίνης 6 ¹⁶⁸. Ανάλογες μελέτες έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ υψηλά επιπέδων μεταξύ εχθρικότητας, και CRP και IL-6 ¹⁶⁹. Αυξημένα επίπεδα φλεγμονής οφείλονται συχνά σε επιβλαβείς συμπεριφορικές συνήθειες όπως κάπνισμα, κακή διατροφή, έλλειψη άσκησης και αυτά με τη σειρά τους αποτελούν χαρακτηριστικά του νευρωτισμού, χαμηλά επίπεδα εναισθησίας, και ψυχωτισμού ^{170,171}. Ωστόσο, σύμφωνα με τη μελέτη του Shipley η σχέση μεταξύ νευρωτισμού και θνητότητας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη των επιβλαβών αυτών συνηθειών ¹⁷². Πιο πρόσφατα αναδείχθηκε η αρνητική σχέση μεταξύ εναισθησίας

και CRP και ότι για τη σχέση αυτή μεσολαβούσε ο παράγοντας του δείκτη μάζας σώματος και όχι το κάπνισμα, η έλλειψη άσκησης και η κατανάλωση αλκοόλ ¹⁷³. Αντίθετα, ενώ ο νευρωτισμός έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητα συμβάντα στην υγεία ¹⁷⁴ έχει επίσης δειχθεί ότι έχει και προστατευτικό ρόλο όταν συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα εναισθησίας ¹⁷⁵.

Σύμφωνα με μελέτη του Perini, οι ψυχιατρικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου της στοματικής κοιλότητας καθώς και ανάπτυξη λεμφωμάτων σε σχέση με οποιαδήποτε άλλο τύπο νεοπλασίας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ιδιαίτερη ψυχοπαθολογία και χαρακτηριστικά που αντικατοπτρίζουν άγχος, stress, νευρωτισμό, διαταραχή εναισθησίας ¹⁷⁶.

7. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1. Σκοπός της Μελέτης

Από τη βιβλιογραφία, αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυτοκινών έχουν συσχετισθεί τόσο με την παρουσία λεμφώματος όσο και με καταστάσεις stress καθώς και με χαρακτηριστικά νόσων του ΚΝΣ. Ο ανθρώπινος οργανισμός περιέχει διάφορους τύπους κυτοκινών και άλλων προφλεγμονωδών μεσολαβητών που συνεισφέρουν τόσο στα εγγενή μονοπάτια της φλεγμονής (οδηγούμενα γενετικές διαδικασίες) όσο και στα εξωγενή μονοπάτια (οδηγούμενα από φλεγμονώδεις διαδικασίες) που σχετίζονται με την ογκογένεση.

Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ψυχονευροενδοκρινικές διαδικασίες σχετίζονται με διαφορετική έκφραση βιοδεικτών δεν έχει επαρκώς μελετηθεί αν υπάρχει ιδιαίτερη ψυχοπαθολογία σε ασθενείς με λέμφωμα που τους οδηγεί να βιώνουν συνεχή και έντονα ερεθίσματα. Ως εκ τούτου δεν έχει διερευνηθεί σε ομάδα τέτοιων ασθενών αν ψυχομετρικοί παράγοντες θα μπορούσαν να ευθύνονται για την αύξηση των τιμών των κυτοκινών τους. Η μελέτη αυτή έχει στόχο να αξιολογήσει την ψυχομετρική απεικόνιση ασθενών με λέμφωμα συγκριτικά με προφλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις κυτοκίνες καθώς και με το δείκτη ήπιας φλεγμονής sUPAR πρό και μετά τη θεραπεία τους. Η συσχέτιση μεταξύ στοιχείων της προσωπικότητας και φλεγμονής επί εδάφους λεμφώματος μπορεί να έχει κυρίαρχο ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών ¹⁷⁷, ενώ στον τομέα της ψυχοογκολογίας θα αποτελούσε πρόκληση η ανακάλυψη μεθόδων θεραπείας με βάση τις συμπεριφορικές διαφορές.

7.2. Υλικό και Μέθοδος

Η μελέτη αυτή ήταν μια προοπτική συλλογή δεδομένων ασθενών με λέμφωμα. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν στο Αιματολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Κριτήρια επιλογής των ασθενών για την εισαγωγή τους στη μελέτη ήταν τα εξής:

- επιβεβαιωμένη διάγνωση λεμφώματος Hodgkin ή μη Hodgkin,
- ηλικία ≥ 18 έτη,
- ελεύθερο ιστορικό ψυχιατρικής νόσου και
- υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης για ερευνητική χρήση των βιολογικών υλικών τους και συμμετοχή τους στη μελέτη.

Όλοι οι συμμετέχοντες, αφού υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης καλούνταν να συμπληρώσουν τα εξής:

- Zung (Ερωτηματολόγιο καταθλιπτικής συμπτωματολογίας),
- Caine & Foulds Personality Questionnaire – HDHQ (Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας και Κατεύθυνσης της επιθετικότητας,
- Revised Symptom checklist-90 – SCL-90 (Ερωτηματολόγιο ψυχοσωματικής επιβάρυνσης) και
- Eysenck Personality Test – EPQ (Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας).

Οι ασθενείς είχαν την υποχρέωση να συμπληρώσουν τις κλίμακες τόσο προ θεραπείας όσο και μετά τη θεραπεία.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος και οι οικείοι των ασθενών, οι οποίοι καλούνταν να συμπληρώσουν τις ίδιες κλίμακες στην ίδια χρονική περίοδο. Κανείς από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν είχε προηγούμενη εμπειρία συμπλήρωσης ανάλογων ερωτηματολογίων.

Επιπροσθέτως, ελήφθησαν οροί αίματος από 49 περιστατικά ασθενών πριν λάβουν θεραπεία για τη νόσο. Οροί αίματος λαμβάνονταν επίσης, και ένα μήνα μετά το πέρας της θεραπείας. Ωστόσο, σε 12 από τα 49 περιστατικά δεν ελήφθη ορός μετά θεραπεία, αφού παρατηρήθηκαν 3 θάνατοι, 6 ασθενείς δεν είχαν ολοκληρώσει τη

θεραπεία και σε άλλους 4 ασθενείς εκκρεμούσε η απεικονιστική επανεκτίμηση νόσου.

Η θεραπεία των ασθενών πραγματοποιούνταν σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και ανάλογα με τον τύπο του λεμφώματος. Τα δείγματα φυλάσσονταν σε καταψύκτη θερμοκρασίας -20°C και αποψύχθηκαν προς άμεση επεξεργασία με τη μεθοδολογία ELISA.

7.3. Στατιστική Ανάλυση

Η αρχική ανάλυση αποτελεσμάτων βασίστηκε σε πίνακες σχετικών και απόλυτων συχνοτήτων (κατηγορικές μεταβλητές), ενώ για τις συνεχείς χρησιμοποιήθηκαν δείκτες κεντρικής τάσης και διασποράς (μέσος όρος, τυπική απόκλιση, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Τα 95% CI χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αποδώσουν την ικανότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης στον αντίστοιχο πληθυσμό αναφοράς. Λόγω της υψηλής μεταβλητότητας των τιμών των κυτοκινών στον ορό του αιματος, ακολουθήθηκε λογαριθμική αναπροσαρμογή. Η περιγραφή της κατανομής αποδίδεται με την χρήση του γεωμετρικού μέσου και με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης βασίστηκαν στην t-κατονομή. Χρησιμοποιήθηκε επίσης, ο γραμμικός συντελεστής Pearson's r προκειμένου να ανευρεθούν οι γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών της μελέτης. Η αξιολόγηση της κατανομής της επιβίωσης ελεύθερης νόσου ανάλογα με τα επίπεδα των δεικτών που μετρήθηκαν, έγινε βάσει των Kaplan Meier καμπυλών, ενώ η στατιστική αξιολόγηση βασίστηκε στην δοκιμασία log-Rank.

Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 5%.

7.4. Αποτελέσματα

7.4.1. Βασικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

Στη μελέτη συμμετείχαν 77 ασθενείς (46 άρρενες και 31 θήλεα), ηλικίας $53,9 \pm 14,5$ ετών με μέσο εκπαιδευτικό επίπεδο τα $12,9 \pm 4,6$ έτη. Οι μισοί σχεδόν ασθενείς (55,8%) στην ερώτηση αν έχουν περάσει καταστάσεις έντονου stress τα τελευταία δύο έτη απάντησαν θετικά, ωστόσο αξιοσημείωτο είναι ότι 21 ασθενείς (27%) απέφυγαν να απαντήσουν. Κατά την επίσκεψη τους στο αιματολογικό ιατρείο το 76,6% των περιστατικών (59/77) συνοδεύονταν από συγγενή τους, ο οποίος συνήθως ήταν η/ο σύζυγος. Η μέση ηλικία των συνοδών ήταν $48,2 \pm 13,2$ έτη. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των οικείων τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών και οικείων αυτών.

		Ασθενείς (N=77)		Οικείοι (N=59)	
Ηλικία (x+sd)		53,9±14,5		48,2±13,2	
Έτη σπουδών (x+sd)		12,9±4,6		13,0±3,45	
		N	%	N	%
Φύλο	Άρρεν	46	59,7	19	32,2
	Θήλυ	31	40,3	40	67,8
Καπνιστική συνήθεια	Μη καπνιστής	21	27,3	21	32,6
	Καπνιστής	40	51,9	28	47,5
	Πρώην καπνιστής	16	20,8	10	16,5
Έντονο stress τα τελευταία 2 έτη	Ναι	43	55,8	14	23,7
	Όχι	13	16,9	11	18,6
	Δεν απαντώ	21	27,3	34	57,6

Τα περιστατικά με λέμφωμα μη Hodgkin αντιστοιχούσαν στο 85,7% των ασθενών, τα περιστατικά με λέμφωμα Hodgkin στο 13%, ενώ στη μελέτη συμπεριλήφθηκε και 1 αιματοδερμικό νεόπλασμα CD4(+) CD56(+). Η πλειοψηφία αυτών ήταν αρχικού σταδίου (72,7%), Βλ. Πίνακα 11. Όλες οι περιπτώσεις λεμφώματος Hodgkin είχαν ιστολογικό τύπο κλασσικού λεμφώματος (5 οζώδους σκλήρυνσης και 5 μεικτής κυτταροβρίθειας). Ο συχνότερος τύπος B-NHL ήταν το λεμφωμα οριακής ζώνης (N=33) με συχνότερη εντόπιση το στομάχι (N=17). Αντίστοιχα, επί των λεμφωμάτων

Τ κυτταρικής σειράς, επικρατέστερος ήταν ο τύπος της σπογγοειδούς μυκητίασης (N=17), βλ. Πίνακα 12.

Σύμφωνα με τον επόμενο Πίνακα 11, ο δείκτης CRP ήταν αυξημένος στο 54,1% των ασθενών, η LDH ήταν αυξημένη στο 27,1% των ασθενών ενώ η β₂ μικροσφαιρίνη ήταν αυξημένη στο 59,6% των ασθενών..

Πίνακας 11. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.

		Ασθενείς N=77	
		N	%
Τύπος λεμφώματος	B-NHL	43	55,8%
	T-NHL	23	29,9%
	HL	10	13,0%
	Αιματοδερμικό νεοπλάσμα CD4(+) CD56(+)	1	1,3%
Στάδιο	Αρχικό	56	72,7%
	Προχωρημένο	21	27,3%
CRP	<5 mg/L	28	45,9%
	≥5 mg/L	33	54,1%
	NA	16	
LDH	ΚΦ	51	72,9%
	Αυξημένη	19	27,1%
	NA	7	
B ₂ μικροσφαιρίνη	1-2.4mg/L	19	40,4%
	>2.4mg/L	28	59,6%
	NA	30	

NA: Non Available – Μη διαθέσιμα δεδομένα

Οι θεραπείες που έλαβαν οι ασθενείς ήταν ανοσοχημειοθεραπεία (B-NHL), χημειοθεραπεία με ή χωρίς ιντερφερόνη (T-NHL) και Doxorubicin/Bleomycin/Vincristine/Dacarbazine (cHL). Συνολικά, 55 από τα 65 περιστατικά (84,6%) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία που έλαβαν.

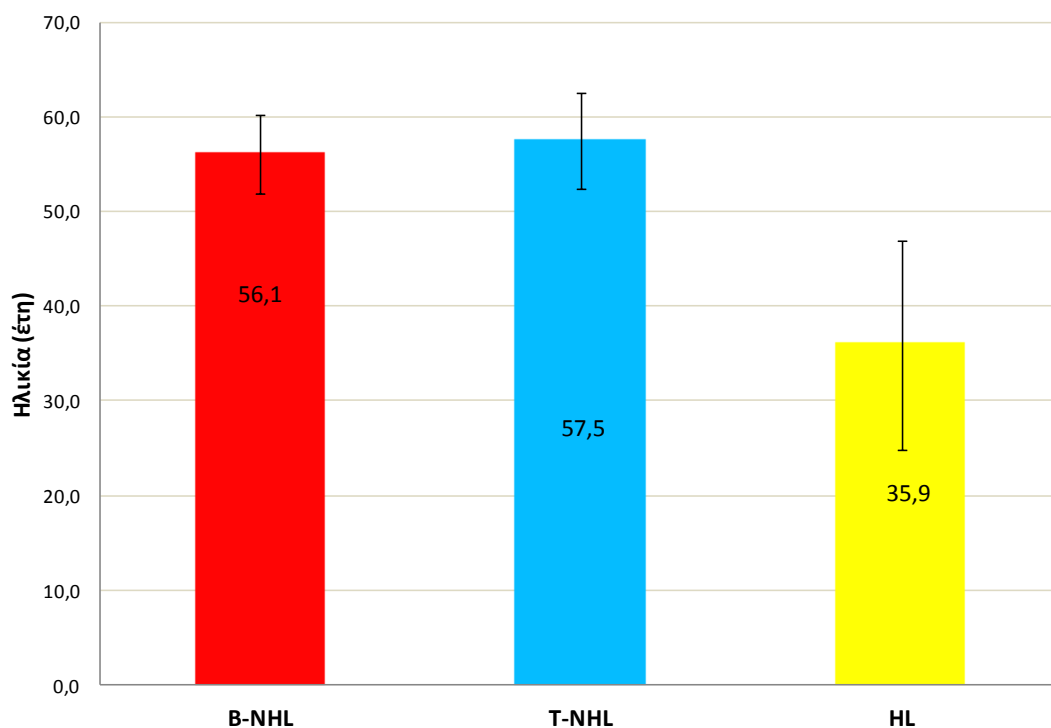
Πίνακας 12. Περιγραφή περιστατικών λεμφώματος ανά ιστολογικό υπότυπο και εντόπιση

	ΟΦΘΑΛΜΟΣ	ΑΜΥΓΔΑΛΗΣ	ΥΠΕΡΩΣ	ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΟΣ	ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΙ ΑΔΕΝΕΣ	ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	ΔΕΡΜΑ	ΠΝΕΥΜΩΝ	ΕΝΤΕΡΟ	ΣΤΟΜΑΧΟΣ	ΗΠΑΡ	ΣΠΗΝΑΣ	ΜΗΡΟΣ	ΟΡΧΕΙΣ
B-NHL DLBCL NOS		2			1		1				1			2	1
B-NHL λεμφοζιδιακό								1							
B-NHL οριακής ζώνης	1		1	1	1	3		4	1	2	17		2		
Πρωτοπαθές Δερματικό DLBCL τύπου ποδός								1							
T-NHL Σπογ. Μυκητίαση								17							
Πρωτοπαθές δερματικό επιθετικό επιδερμοτροπικό CD8+								1							
T-NHL NOS								1				1			
T-NHL Πρωτοπαθές δερματικό Αναπλαστικό								3							
Αιματοδερμικό νεόπλασμα CD4+ CD56+								1							

Όπως ήταν αναμενόμενο, επί των T-NHL η συχνότητα των ανδρών ήταν αυξημένη σε σχέση με τις γυναίκες (Α/Θ: 19/4). Αντιθέτως, στα B-NHL η αναλογία Α/Θ ήταν 21/34 και τέλος επί των λεμφωμάτων Hodgkin η αναλογία Α/Θ ήταν 6/4.

Η ηλικία των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin, ήταν κατά πολύ μικρότερη από την ηλικία των περιστατικών με λέμφωμα μη Hodgkin, $p < 0.001$, βλ. Γράφημα 3. Η ηλικία των περιστατικών με λέμφωμα Hodgkin ήταν 35,9 έτη, 95%CI: [21-67] με εύρος από 21-67 έτη.

Γράφημα 3. Ηλικιακή διαφορά μεταξύ των λεμφωμάτων.



7.4.2. Ψυχομετρικό Προφίλ Ασθενών και Οικείων τους

7.4.2.1. Ομάδα Ασθενών (Προ Θεραπείας)

Ο χρόνος μεταξύ της διάγνωσης και της συμπλήρωσης των ψυχομετρικών κλιμάκων από τους ασθενείς και τους συγγενείς τους ήταν από ένας μήνας έως περίπου ένα έτος. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε λάβει θεραπεία για τη νόσο προ της συμπλήρωσης των αρχικών ερωτηματολογίων.

Οι τιμές που αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης κατά την διάγνωση σε σχέση με τις συνιστώσες των ερωτηματολογίων Zung, SCL-90R, EPQ και HDHQ παρατίθενται στους Πίνακες 13 και 14.

Τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων Zung και SCL90-R παρουσιάζονται ανά φύλο, αφού τόσο στη βιβλιογραφία όσο και στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης παρατηρούμε ότι οι απαντήσεις διέφεραν μεταξύ των δύο φύλων.

Ο μέσος όρος της κλίμακας Zung στους άνδρες ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με τις γυναίκες (Α: $44,2 \pm 9,2$ vs. Θ: $51,7 \pm 12,0$, $p=0,003$). Συνολικά, το 61,4% των γυναικών έδειξε συμπτώματα κατάθλιψης ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους άνδρες ήταν 26,1% ($p=0,011$), Βλ. Γράφημα 4.

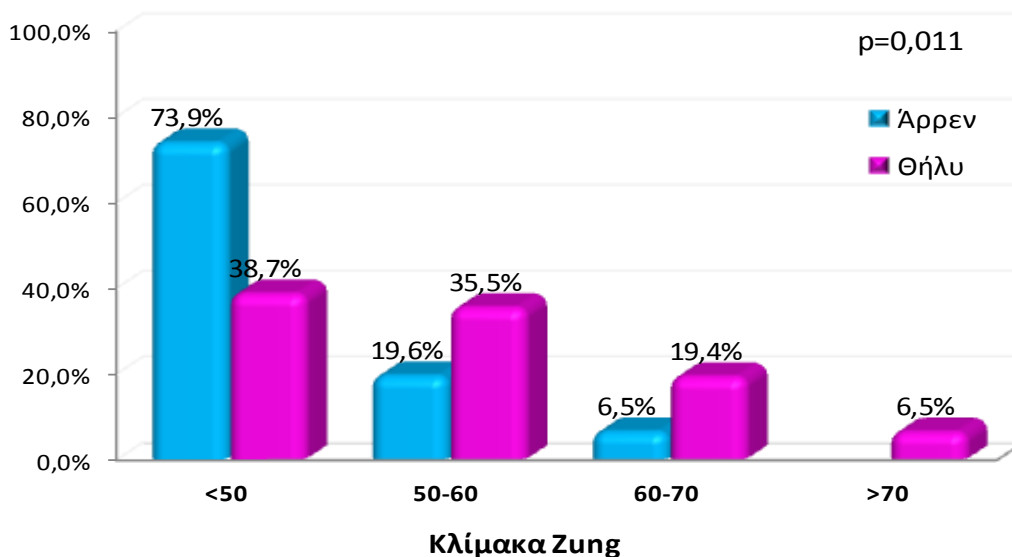
Οι γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, είχαν στατιστικώς αυξημένες τιμές και στους τρεις βασικούς δείκτες της κλίμακας SCL90-R: τον Γενικό Δείκτη Συμπτωμάτων ($p=0,013$), τον Δείκτη Θετικών Συμπτωμάτων ($p=0,050$) και τον Δείκτη Ενοχλήσεων ($p=0,050$). Η ίδια φορά αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε και σε 5 από τις 9 κλίμακες των υποκειμενικών ενοχλημάτων συμπτωματικής συμπεριφοράς που αξιολογεί και ποσοτικοποιεί η συγκεκριμένη κλίμακα, Βλ Πίνακα 13. Έτσι, φάνηκε ότι ο γυναικείος πληθυσμός της μελέτης βίωνε στατιστικώς σημαντικά εντονότερα σε σχέση με τον ανδρικό πληθυσμό τη διαταραχή που ξεκινά από την αντίληψη της σωματικής δεισλουτουργίας ($p=0,002$), είχε περισσότερο άγχος ($p=0,033$) και εκδηλώσεις κατάθλιψης ($p=0,030$).

Το 46,6% των ασθενών είχαν αυξημένο τον Γενικό Δείκτη Συμπτωμάτων (>0,9). Το αντίστοιχο ποσοστό επί των γυναικών ήταν 62,1% έναντι 36,4% των ανδρών (p=0,09) Βλ. Γράφημα 5.

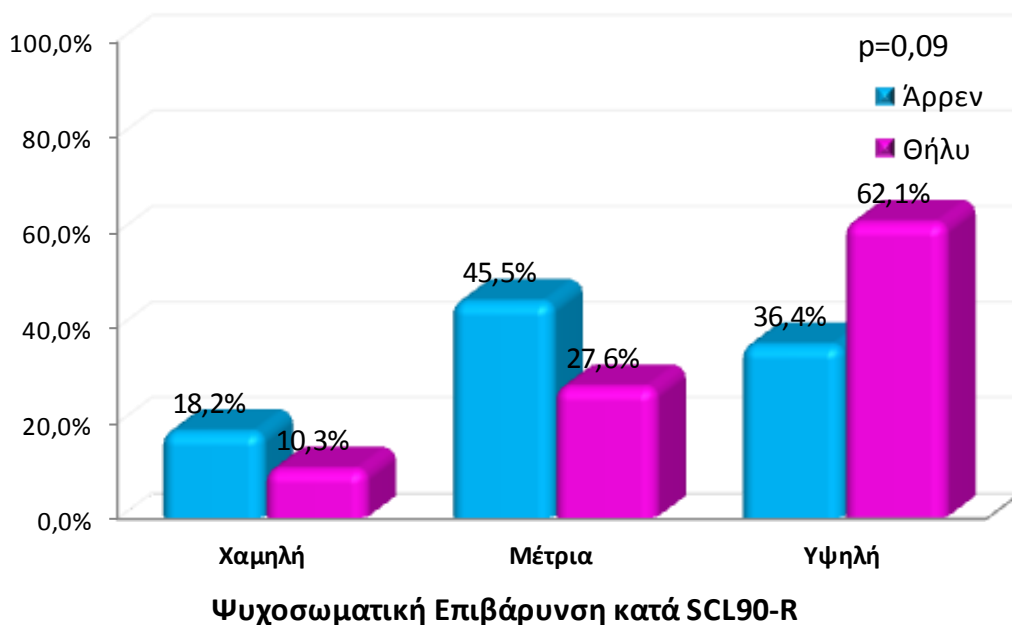
Πίνακας 13. Αποτελέσματα κλιμάκων Zung και SCL90-R κατά φύλο ασθενών.

		N	Mean	Std.		p-value
				Deviation	Minimum Maximum	
Zung	A	46	44,21	9,28	27,50 63,75	0,003
	Θ	31	51,69	12,01	32,50 73,75	
SCL90-R						
Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων	A	44	0,79	0,50	0,06 2,69	0,013
	Θ	29	1,12	0,60	0,09 2,80	
Δείκτης Θετικών Συμπτωμάτων	A	44	38,45	18,73	4,00 86,00	0,050
	Θ	29	47,17	18,80	5,00 83,00	
Δείκτης Ενοχλήσεων Θετικών	A	44	1,77	0,59	1,10 3,57	0,050
	Θ	29	2,04	0,54	1,19 3,32	
Σωματοποίηση	A	44	0,66	0,63	0,00 3,08	0,002
	Θ	29	1,24	0,88	0,00 3,33	
Ψυχαναγκαστικότητα –	A	44	1,01	0,66	0,00 2,70	0,028
	Θ	29	1,38	0,76	0,10 3,20	
Διαπροσωπική ευαισθησία	A	44	0,87	0,68	0,00 2,33	0,230
	Θ	29	1,08	0,70	0,00 2,56	
Κατάθλιψη	A	44	0,99	0,55	0,08 2,92	0,003
	Θ	29	1,47	0,80	0,15 3,31	
Άγχος	A	44	0,63	0,52	0,00 2,70	0,033
	Θ	29	0,96	0,77	0,00 3,60	
Θυμός – Επιθετικότητα	A	44	0,78	0,73	0,00 2,67	0,146
	Θ	29	1,07	0,94	0,00 3,33	
Φοβικό άγχος	A	44	0,35	0,43	0,00 2,00	0,255
	Θ	29	0,51	0,76	0,00 3,86	
Παρανοειδής Ιδεασμός	A	44	1,22	0,88	0,00 3,67	0,654
	Θ	29	1,31	0,87	0,00 3,00	
Ψυχωτισμός	A	44	0,63	0,65	0,00 2,90	0,129
	Θ	29	0,86	0,61	0,00 2,30	

Γράφημα 4. Σχέση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας με το φύλο.



Γράφημα 5. Σχέση ψυχοσωματικής επιβάρυνσης με το φύλο.



Η απεικόνιση των ασθενών σύμφωνα με τις κλιμακες EPQ και HDHQ παρουσιάζεται στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης αφού δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση των απαντήσεων αναλόγως του φύλου.

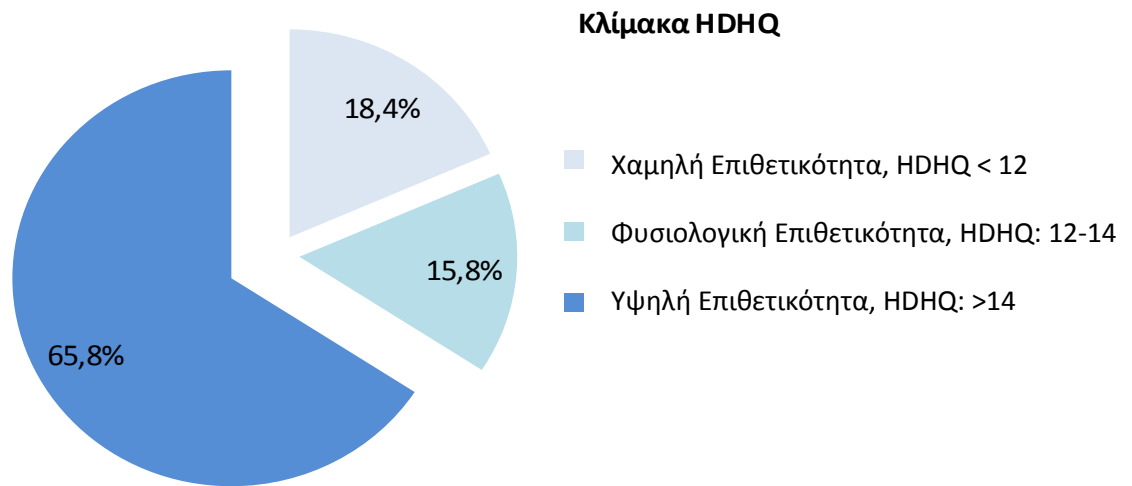
Σε σχέση με την επιθετικότητα του ατόμου που αντικατροπτρίζεται από την κλίμακα HDHQ και σύμφωνα με τα cut-offs που έχουν χρησιμοποιηθεί στην διεθνή βιβλιογραφία, το 65,8% των ασθενών παρουσιάζει αυξημένη επιθετικότητα (Συνολική Επιθετικότητα>14) ενώ μόλις το 15,8% των ασθενών βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων (Συνολική Επιθετικότητα: [12-14]), Βλ. Γράφημα 6.

Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των απαντήσεων των ασθενών στα ερωτηματολόγια και των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών (τύπος λεμφώματος, στάδιο), Βλ. Παράρτημα Β.

Πίνακας 14. Αποτελέσματα κλιμάκων EPQ, HDHQ στους ασθενείς.

	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max
EPQ					
Νευρωτισμός	74	13,51	3,25	3,00	18,00
Ψυχωτισμός-Υπερεγώ	74	11,88	1,84	8,00	16,00
Εσωστρέφεια-Εξωστρέφεια	74	10,47	4,20	2,00	19,00
Ψεύδος	74	9,49	2,32	4,00	17,00
HDHQ					
Εκδραματιζόμενη εχθρικότητα	76	4,04	1,70	1,00	10,00
Κριτική των Άλλων	76	6,16	2,32	1,00	11,00
Εχθρικότητα	76	2,22	1,64	0,00	7,00
Αυτοκριτική	76	3,38	1,87	0,00	8,00
Ενοχή	76	1,61	1,26	0,00	5,00
Συνολική Επιθετικότητα	76	17,41	6,28	4,00	34,00
Εσωστρεφή Επιθετικότητα	76	10,03	5,53	0,00	24,00
Εξωστρεφή Επιθετικότητα	76	12,38	4,43	2,00	23,00

Γράφημα 6. Επιθετικότητα ασθενών κατά HDHQ



7.4.2.2. Ομάδα Οικείων των Ασθενών

Η ψυχομετρική απεικόνιση των οικείων των ασθενών παρατίθεται στον Πίνακα 15. Το 33% των οικείων (19/57) είχε Zung>50, ενώ το 48,2% των οικείων των ασθενών είχαν αυξημένο δείκτη συμπτωμάτων ψυχοπαθολογίας (>0,9) στην κλίμακα SCL-90R. Οι τιμές της κλίμακας Zung, όσο και οι τιμές της κλίμακας SCL90-R ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένες στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, Βλ Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα κλιμάκων Zung και SCL90-R κατά φύλο των οικείων

		N	Mean	Std.		p-value	
				Deviation	Minimum		Maximum
Zung	A	17	39,24	5,24	31,25	51,25	0,001
	Θ	39	48,43	10,31	32,50	68,75	
SCL90-R							
Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων	A	17	0,58	0,32	0,10	1,22	0,003
	Θ	39	1,20	0,78	0,16	3,63	
Δεικτης Θετικών Συμπτωμάτων	A	17	32,35	15,61	6,00	68,00	0,002
	Θ	39	51,38	21,03	10,00	88,00	
Δείκτης Ενοχλήσεων Θετικών Συμπτωμάτων	A	17	1,62	0,46	1,04	2,77	0,043
	Θ	39	1,97	0,63	1,03	3,72	
Σωματοποίηση	A	17	0,49	0,42	0,00	1,67	0,005
	Θ	39	1,20	0,95	0,00	3,50	
Ψυχαναγκαστικότητα – Καναταγκαστικότητα	A	17	0,81	0,52	0,10	1,80	0,002
	Θ	39	1,58	0,92	0,00	3,60	
Διαπροσωπική ευαισθησία	A	17	0,55	0,57	0,00	1,89	0,001
	Θ	39	1,21	0,69	0,00	3,22	
Κατάθλιψη	A	17	0,72	0,39	0,15	1,62	0,001
	Θ	39	1,48	0,82	0,15	3,62	
Άγχος	A	56	1,25	0,80	0,15	3,62	0,008
	Θ	17	0,49	0,29	0,00	1,00	
Θυμός – Επιθετικότητα	A	39	1,15	0,97	0,00	4,00	0,111
	Θ	17	0,78	0,79	0,00	2,67	
Φοβικό άγχος	A	39	1,26	1,08	0,00	4,00	0,032
	Θ	17	0,18	0,24	0,00	0,71	
Παρανοειδής Ιδεασμός	A	39	0,65	0,86	0,00	3,43	0,015
	Θ	17	0,75	0,57	0,00	1,83	
Ψυχωτισμός	A	39	1,38	0,94	0,00	3,67	0,054
	Θ	17	0,46	0,57	0,00	2,00	

Η απεικόνιση του προφίλ των οικείων των ασθενών κατά τις κλιμακες EPQ και HDHQ παρουσιάζεται στον Πίνακα 16.

Σε σχέση με την επιθετικότητα του ατόμου που αντικατροπτρίζεται από την κλίμακα HDHQ το 51,8% των οικείων των ασθενών παρουσιάζει αυξημένη επιθετικότητα (Συνολική Επιθετικότητα>14) ενώ μόνο το 21,4% των ασθενών βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων (Συνολική Επιθετικότητα: [12-14]).

Πίνακας 16. Αποτελέσματα κλιμάκων EPQ και HDHQ στους οικείους των ασθενών.

	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max
EPQ					
Νευρωτισμός	54	13,50	3,26	7,00	20,00
Ψυχωτισμός-Υπερεγώ	54	11,61	1,99	7,00	17,00
Εσωστρέφεια-Εξωστρέφεια	54	11,65	4,39	0,00	21,00
Ψεύδος	54	10,02	2,45	6,00	16,00
HDHQ					
Εκδραματιζόμενη εχθρικότητα	56	3,71	2,12	1,00	9,00
Κριτική των Άλλων	56	5,16	2,51	0,00	11,00
Εχθρικότητα	56	1,89	1,56	0,00	6,00
Αυτοκριτική	56	3,34	1,95	0,00	8,00
Ενοχή	56	1,27	1,10	0,00	4,00
Συνολική Επιθετικότητα	56	15,38	6,68	4,00	35,00
Εσωστρεφής Επιθετικότητα	56	9,25	5,28	0,00	22,00
Εξωστρεφής Επιθετικότητα	56	10,71	4,93	2,00	24,00

7.4.3. Σύγκριση Κλιμάκων μεταξύ Ασθενών και Οικείων τους

Τα αποτελέσματα των προτυπομένων κλιμάκων Zung και SCL-90R σε σχέση με τη σύγκριση μεταξύ ασθενών και οικείων τους παραθέτονται στον Πίνακα 17.

Η κλίμακα Zung δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ασθενών και των οικείων τους, $p=0,165$. Ωστόσο, σε 25/57 ζευγάρια ασθενών-οικείων (43,9%) δεν παρατηρήθηκε καταθλιπτική συμπτωματολογία ούτε στον ασθενή ούτε στον οικείο ($Zung < 50$), ενώ σε άλλα 35 ζευγάρια (56,1%) τουλάχιστον ένας εκ των δύο είχε τιμές κλίμακας $Zung \geq 50$.

Σχέση με τις τιμές της κλίμακας SCL-90R, κανείς από τους τρεις κύριους δείκτες ψυχοσωματικής επιβάρυνσης διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ασθενών και των οικείων τους. Το αξιοσημείωτο είναι πάντως, ότι μόνο ένα από τα 57 ζευγάρια ασθενών – οικείων είχε τιμες εντός φυσιολογικού εύρους (Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων $< 0,38$), γεγονός που ίσως να δηλώνει ότι το επιβαρυντικό περιβάλλον της οικογένειας.

Πίνακας 17. Σύγκριση κλιμάκων Zung και SCL-90R μεταξύ των ασθενών και των οικείους τους.

		N	Mean	Std. Deviation	p
Zung	Ασθενείς	57	48,05	10,57	0,165
	Οικείοι		45,53	9,96	
SCL90-R					
Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων	Ασθενείς	55	0,97	0,58	0,646
	Οικείοι		1,01	0,73	
Δεικτης Θετικών Συμπτωμάτων	Ασθενείς	55	43,93	19,78	0,580
	Οικείοι		45,85	21,43	
Δείκτης Ενοχλήσεων Θετικών Συμπτωμάτων	Ασθενείς	55	1,88	0,55	0,827
	Οικείοι		1,86	0,60	
Σωματοποίηση	Ασθενείς	55	0,97	0,82	0,859
	Οικείοι		1,00	0,89	
Ψυχαναγκαστικότητα Καναταγκαστικότητα	Ασθενείς	55	1,14	0,66	0,207
	Οικείοι		1,33	0,90	
Διαπροσωπική ευαισθησία	Ασθενείς	55	1,01	0,70	0,998
	Οικείοι		1,01	0,72	

		N	Mean	Std. Deviation	p
Κατάθλιψη	Ασθενείς	55	1,25	0,70	0,978
	Οικείοι		1,26	0,80	
Άγχος	Ασθενείς	55	0,83	0,67	0,240
	Οικείοι		0,96	0,88	
Θυμός – Επιθετικότητα	Ασθενείς	55	0,98	0,87	0,374
	Οικείοι		1,12	1,02	
Φοβικό άγχος	Ασθενείς	55	0,46	0,65	0,574
	Οικείοι		0,52	0,76	
Παρανοειδής Ιδεασμός	Ασθενείς	55	1,27	0,92	0,528
	Οικείοι		1,19	0,90	
Ψυχωτισμός	Ασθενείς	55	0,76	0,70	0,5842
	Οικείοι		0,78	0,82	

Τέλος, όπως παρατηρήται στον επόμενο πίνακα, οι δείκτες προσωπικότητας μεταξύ των ασθενών και των οικείων σε διέφεραν μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικά.

Πίνακας 18. Σύγκριση κλιμάκων EPQ και HDHQ μεταξύ των ασθενών και των οικείους τους

		N	Mean	Std. Deviation	p
EPQ					
Νευρωτισμός	Ασθενείς	55	13,83	3,71	0,431
	Οικείοι		14,11	3,72	
Ψυχωτισμός-Υπερεγώ	Ασθενείς	55	11,44	1,42	0,434
	Οικείοι		12,39	2,06	
Εσωστρέφεια-Εξωστρέφεια	Ασθενείς	55	9,78	4,41	0,306
	Οικείοι		12,67	4,42	
Ψεύδος	Ασθενείς	55	9,72	1,74	0,339
	Οικείοι		10,50	2,64	
HDHQ					
Εκδραματιζόμενη εχθρικότητα	Ασθενείς	56	4,02	1,76	0,355
	Οικείοι		3,71	2,12	
Κριτική των Άλλων	Ασθενείς	56	6,13	2,34	0,120
	Οικείοι		5,16	2,51	
Εχθρικότητα	Ασθενείς	56	2,20	1,60	0,267
	Οικείοι		1,89	1,56	
Αυτοκριτική	Ασθενείς	56	3,50	1,76	0,615
	Οικείοι		3,34	1,95	

		N	Mean	Std. Deviation	p
Ενοχή	Ασθενείς	56	1,64	1,34	0,149
	Οικείοι		1,27	1,10	
Συνολική Επιθετικότητα	Ασθενείς		17,48	6,21	0,238
	Οικείοι		15,38	6,68	
Εσωστρεφής Επιθετικότητα	Ασθενείς	56	10,36	5,42	0,197
	Οικείοι		9,25	5,28	
Εξωστρεφής Επιθετικότητα	Ασθενείς	56	12,29	4,33	0,136
	Οικείοι		10,71	4,93	

7.4.4. Ψυχομετρικό Προφίλ Ασθενών μετά Θεραπεία

Τα ίδια ερωτηματολόγια δόθηκαν στους ασθενείς και μετά τη θεραπεία. Η ανταπόκριση όμως των ασθενών δεν ήταν η αναμενόμενη. Ωστόσο, σε όσους απάντησαν, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στη βαθμολογία των προτυπομένων κλιμάκων ψυχοπαθολογίας, Βλ επόμενο Πίνακα.

Πίνακας 19. Σύγκριση ψυχομετρικού προφίλ ασθενών, προ και μετά θεραπείας.

	Θεραπεία	N	Std.		Minimum	Maximum	p-value
			Mean	Deviation			
Zung	Προ	15	44,50	9,28	27,50	61,25	0,333
	Μετά	15	46,17	10,70	30,00	66,25	
Άρρεν	Προ	17	49,71	10,72	33,75	66,25	0,722
	Μετά	17	50,51	13,36	30,00	73,75	
SCL90-R							
Άρρεν / Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων	Προ	15	0,83	0,33	0,39	1,28	0,835
	Μετά	15	0,80	0,51	0,12	2,01	
Θήλυ / Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων	Προ	16	0,99	0,71	0,09	2,80	0,925
	Μετά	16	1,01	0,65	0,11	2,36	
Άρρεν / Δεικτης Θετικών Συμπτωμάτων	Προ	15	42,40	16,99	23,00	86,00	0,614
	Μετά	15	39,33	19,41	8,00	87,00	
Θήλυ / Δεικτης Θετικών Συμπτωμάτων	Προ	16	43,50	22,02	5,00	83,00	0,814
	Μετά	16	44,69	21,41	8,00	84,00	
Άρρεν / Δείκτης Ενοχλήσεων Θετικών	Προ	15	1,81	0,59	1,17	3,26	0,801
	Μετά	15	1,78	0,64	1,14	3,53	
Θήλυ / Δείκτης Ενοχλήσεων Θετικών	Προ	16	1,89	0,51	1,19	3,32	0,952
	Μετά	16	1,89	0,42	1,25	2,62	
EPQ							
Νευρωτισμός	Προ	14	14,57	2,38	9,00	17,00	0,359
	Μετά	14	13,50	2,65	9,00	19,00	
Ψυχωτισμός-Υπερεγώ	Προ	14	11,64	2,02	8,00	15,00	0,315
	Μετά	14	10,93	2,09	7,00	14,00	
Εσωστρέφεια-Εξωστρέφεια	Προ	14	11,07	3,93	3,00	17,00	0,907
	Μετά	14	10,93	5,01	2,00	20,00	
Ψεύδος	Μετά	14	9,93	2,53	6,00	14,00	0,327
	Προ	14	10,71	1,90	8,00	14,00	
HDHQ							
Εσωστρεφής Επιθετικότητα	Προ	29	10,21	6,03	2,00	24,00	0,906
	Μετά	29	10,34	6,21	,00	28,00	
Εξωστρεφής Επιθετικότητα	Μετά	29	12,62	4,11	6,00	22,00	0,747
	Προ	29	12,62	4,11	6,00	22,00	
Συνολική Επιθετικότητα	Μετά	29	17,76	5,99	9,00	34,00	0,792
	Προ	29	18,03	5,25	9,00	31,00	

7.4.5. Αποτελέσματα Μετρήσεων στους Ορούς του Αίματος

Η έκφραση της ιντερλευκίνης 1α μελετήθηκε στον ορό 42 περιστατικών με λέμφωμα, ενώ η έκφραση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1Ra), καθώς και των ιντερλευκινών 2 και 10 μελετήθηκαν σε 43 περιστατικά. Η έκφραση του TNF-α στον ορό του αίματος εκτιμήθηκε σε 48 περιστατικά.

Από το σύνολο των περιστατικών τα 9 ήταν λεμφώματα Hodgkin, ενώ τα υπόλοιπα αποτελούνταν από λεμφώματα B και T κυτταρικής σειράς.

Η έκφραση του υποδοχέα του ενεργοποιητή της ουροκινάσης του πλασμινογόνου (suPAR) μελετήθηκε σε 48 περιστατικά λεμφώματος εκ των οποίων τα 10 ήταν λεμφώματα Hodgkin.

Αρχικά, η έκφραση των ιντερλευκινών και του suPAR συσχετίστηκε με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη διάγνωση. Στην συνέχεια αξιολογήθηκε η μεταβολή της έκφρασης των ιντερλευκινών καθώς και του suPAR στον ορό του αίματος, μετά την θεραπεία.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων παρατίθενται στις ακόλουθες παραγράφους.

7.4.5.1. Ιντερλευκίνη – 1α (IL-1α)

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 20, τα περιστατικά με τιμές LDH εντός φυσιολογικών ορίων είχαν χαμηλότερες τιμές IL-1α (8,51, 95%CI:[7,53-9,48] pg/ml) σε σχέση με τα περιστατικά με τιμές LDH άνω του φυσιολογικού (11,28, 95%CI:[7,87-14,70] pg/ml), $p=0.025$, Γράφημα 7. Δεν παρατηρήθηκε άλλη στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ IL-1α και των υπολοίπων χαρακτηριστικών του δείγματος, Βλ. Πίνακα 20. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στις τιμές της IL-1α μετά την θεραπεία ($p=0,409$), Βλ. Πίνακα 21.

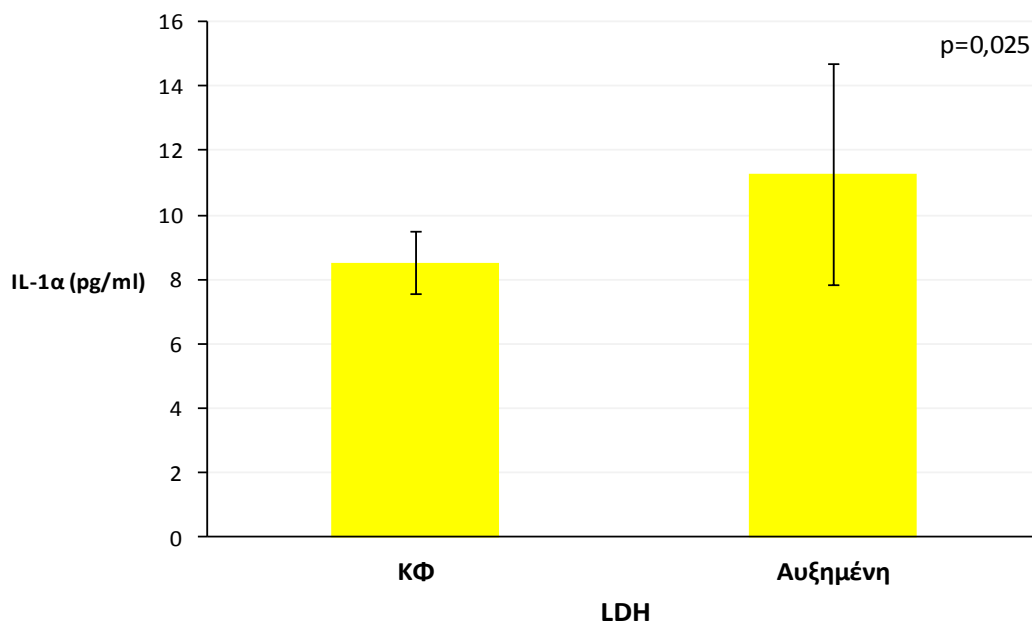
Πίνακας 20. Συσχέτιση βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος με την IL-1α.

		IL-1α (pg/ml)						
		N	Mean	95% CI		Min	Max	p
Φύλο	Άρρεν	25	9,92	8,32	11,51	5,38	22,62	0,333
	Θήλυ	17	8,81	7,22	10,41	5,92	17,15	
Ηλικία	<60 έτη	24	9,24	7,63	10,85	5,38	22,62	0,641
	>60 έτη	87	9,79	8,03	11,54	5,92	17,15	
Καπνισμα	Όχι	13	8,78	7,03	10,53	5,92	17,15	0,531
	Ναι	19	9,40	7,40	11,41	5,38	22,62	
	Πρώην	10	10,49	8,16	12,82	6,38	17,08	
Stress τα τελευταία έτη	Όχι	10	7,98	6,20	9,77	5,38	13,62	0,109
	Ναι	25	10,22	8,58	11,86	6,00	22,62	
Λεμφωμα	B-NHL	23	9,09	7,49	10,70	5,38	22,62	0,411
	T-NHL	10	10,80	7,92	13,68	7,23	17,15	
	cHL	9	8,96	7,01	10,91	6,00	13,15	
Στάδιο	Αρχικό	29	8,96	7,66	10,26	5,38	22,62	0,170
	Προχωρημένο	13	10,61	8,32	12,90	5,92	17,15	
β₂ μικροσφαιρίνη	1-2.4mg/L	13	8,49	7,17	9,81	5,38	13,15	0,227
	>2.4mg/L	12	10,37	7,21	13,54	6,08	22,62	
CRP	<5 mg/L	15	8,91	7,01	10,80	5,38	17,08	0,498
	≥5 mg/L	20	9,76	7,98	11,54	5,92	22,62	
LDH	ΚΦ	29	8,51	7,53	9,48	5,38	17,08	0,025
	Αυξημένη	10	11,28	7,87	14,70	5,92	22,62	

Πίνακας 21. Μεταβολή IL-1α μετά θεραπείας.

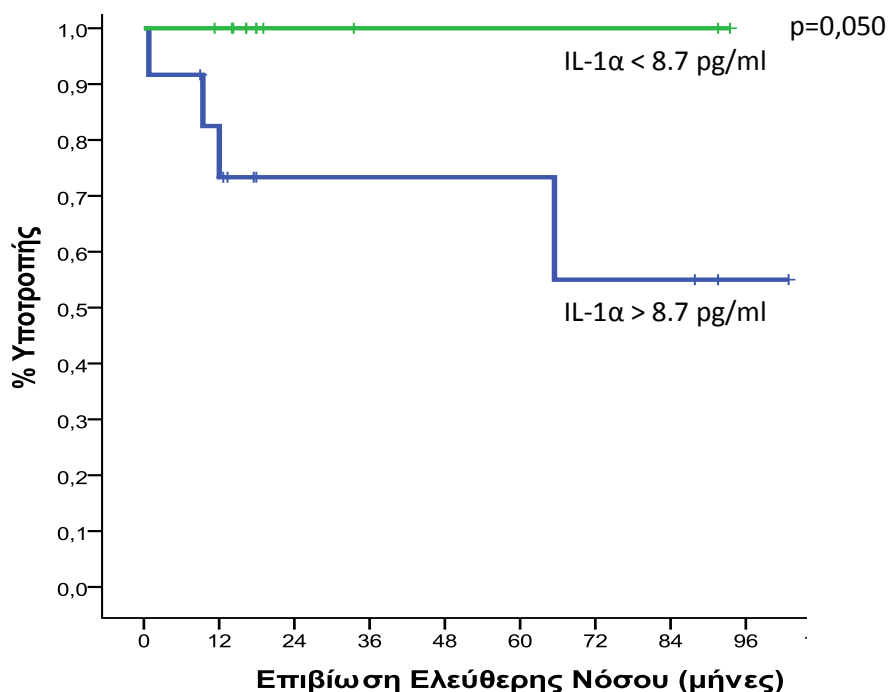
	N	Mean	95% CI	Min	Max	p
IL-1α προ θεραπείας (pg/ml)	36	9,60	8,41-10,78	5,92	22,62	
IL-1α μετά θεραπείας (pg/ml)	36	9,96	8,55-11,37	5,54	21,08	
Διαφορά (IL-1α_{μετά}-IL-1α_{προ})	36	-0,36	-1,25-0,52	-5,54	8,77	0,409

Γράφημα 7 Αυξημένη έκφραση IL-1α στον ορο του αίματος στα περιστατικά με αυξημένα επίπεδα LDH.



Τελος αξιολογήθηκαν τα επίπεδα της της IL-1α σε σχέση με την ελεύθερη νόσου επιβίωση αναλόγως του ιστολογικού τύπου των λεμφωμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, επί των B-NHL περιστατικών παρατηρήθηκε δυσμενέστερη ελεύθερη νόσου επιβίωση στα περιστατικά με υψηλότερες τιμές της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης ($p=0,05$), Βλ Γράφημα 8.

Γράφημα 8 Η αύξηση των επιπέδων της IL1-α είναι επιβαρυντικός παράγοντας Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου στα περιστατικά Β-κυτταρικής σειράς



7.4.5.2. Ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1Ra)

Οι συσχετίσεις μεταξύ της IL-1Ra και των βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος παραθέτονται στον επόμενο πίνακα, ωστόσο δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών. Μετά το πέρας της θεραπείας όμως, οι τιμές της IL-1Ra μειώθηκαν κατά 43% (95%CI:[27%-55%]) σε σχέση με τις τιμές της IL-1Ra προ θεραπείας, $p < 0.0001$, βλ Πίνακα 23, Γράφημα 9. Η πτώση των τιμών της IL-1Ra μετά τη θεραπεία ήταν ανεξάρτητη της ανταπόκρισης των ασθενών ($p = 0.584$).

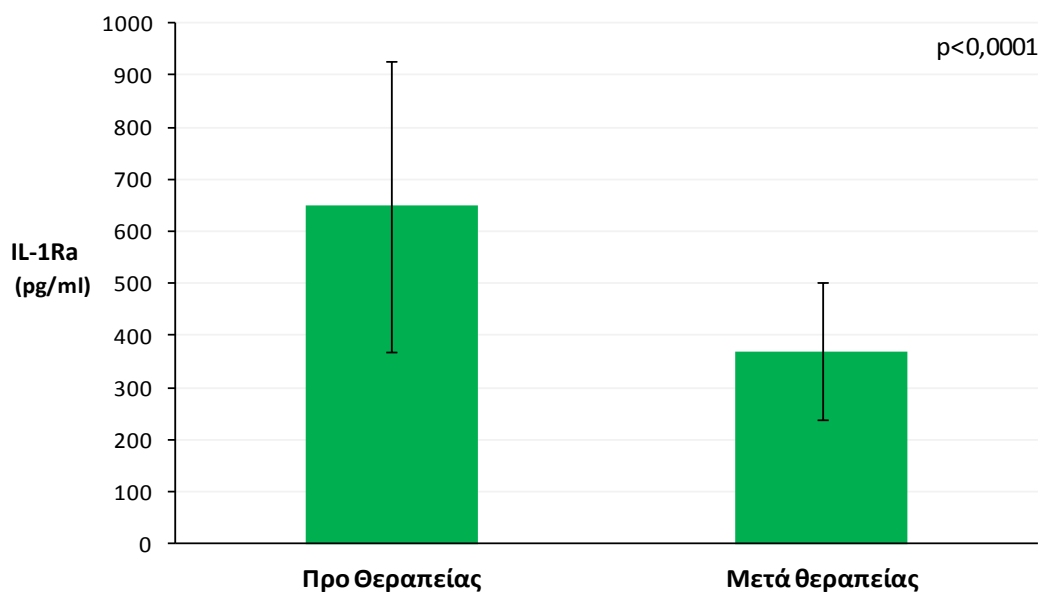
Πίνακας 22. Συσχέτιση βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος με την IL-1Ra.

		IL-1Ra (pg/ml)						
		N	GMean	95% CI		Min	Max	p
Φύλο	Άρρεν	25	505,74	293,39	871,79	13,62	10761,31	0,366
	Θήλυ	18	715,71	416,72	1229,23	30,02	2679,28	
Ηλικία	<60 έτη	25	444,83	266,95	741,23	13,62	2679,28	0,117
	>60 έτη	18	815,33	450,92	1474,24	47,55	10761,31	
Καπνισμα	Όχι	13	546,44	232,44	1284,61	13,62	2679,28	0,973
	Ναι	20	603,05	410,94	884,98	67,90	1931,87	
	Πρώην	10	600,94	177,00	2040,31	30,02	10761,31	
Stress τα τελευταία έτη	Όχι	10	762,74	324,51	1792,78	205,19	10761,31	0,619
	Ναι	26	614,18	386,44	976,14	30,02	2374,02	
Λεμφωμα	B-NHL	25	682,64	466,72	998,45	67,90	2679,28	0,410
	T-NHL	9	618,73	202,27	1892,72	47,55	10761,31	
	cHL	9	359,85	97,48	1328,42	13,62	1931,87	
Στάδιο	Αρχικό	30	500,21	323,53	773,39	13,62	2679,28	0,208
	Προχωρημένο	13	838,98	375,63	1873,88	30,02	10761,31	
β₂ μικροσφαιρίνη	1-2.4mg/L	13	462,24	206,23	1036,06	30,02	2679,28	0,644
	>2.4mg/L	13	585,62	277,10	1237,66	13,62	2322,74	
CRP	<5 mg/L	15	515,72	277,02	960,10	47,55	2679,28	0,757
	≥5 mg/L	21	586,78	325,54	1057,66	13,62	2374,02	
LDH	ΚΦ	29	539,96	325,60	895,45	13,62	10761,31	0,695
	Αυξημένη	11	643,58	323,08	1281,99	67,90	2322,74	

Πίνακας 23. Μεταβολή IL-1Ra μετά θεραπείας.

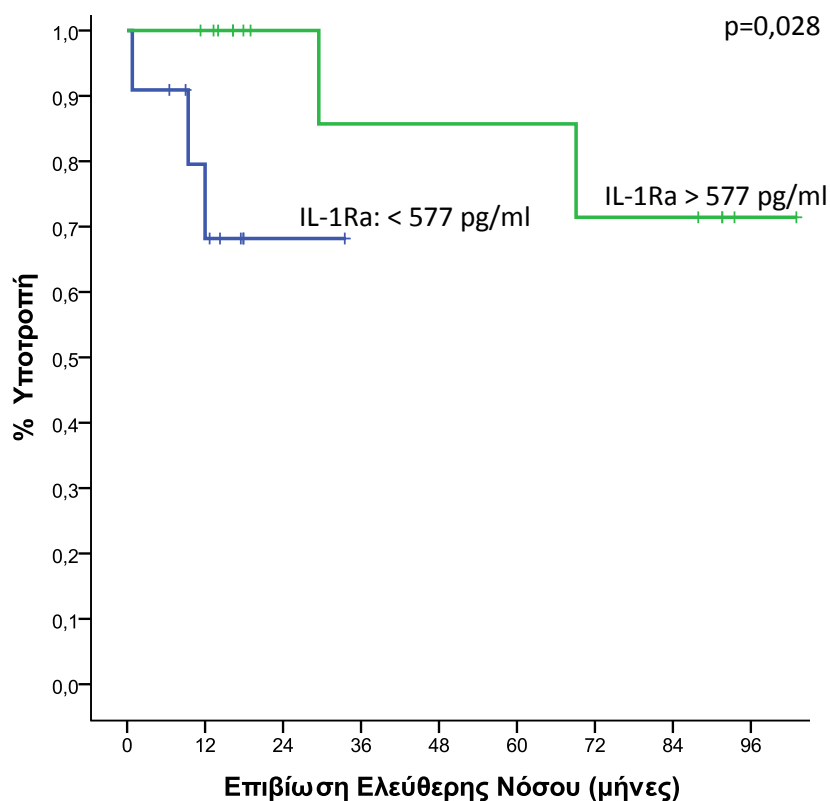
	N	Mean	95% CI	Min	Max	p
IL-1Ra προ θεραπείας	37	648,71	453,29-928,38	13,62	2679,28	
IL-1Ra μετά θεραπείας	37	370,32	272,20-503,81	12,15	1772,01	
Λόγος (IL-1Ra_{μετά} : IL-1Ra_{προ})	37	0,57	0,45-0,73	0,17	4,77	<0,001

Γράφημα 9 Μεταβολή IL-1Ra μετά θεραπείας.



Σε σχέση με την επιβίωση ελεύθερης νόσου, φάνηκε ότι στα Β-NHL περιστατικά η επιβίωση ελεύθερης νόσου σχετίζεται με την IL-1Ra αφού τα περιστατικά με υψηλότερες τιμές της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης είχαν ευνοϊκότερη πρόγνωση σε σχέση με τα υπόλοιπα περιστατικά ($p=0,028$), Βλ Γράφημα 9.

Γράφημα 10 Η αύξηση των επιπέδων της IL1-Ra αποτελεί προστατευτικό παράγοντα επιβίωσης ελεύθερης νόσου στα περιστατικά Β-κυτταρικής σειράς.



7.4.5.3. Ιντερλευκίνη 2 (IL-2)

Οι συσχετίσεις μεταξύ της IL-2 και των βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος παρατίθενται στον Πίνακα 24. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών. Μετά το πέρας της θεραπείας όμως, οι τιμές της IL-2 μειώθηκαν πάνω από 40% ($IL-2_{\text{μετά}}=0,6 \times IL-2_{\text{προ}}-0,4$) σε σχέση με τις τιμές της IL-2 προ θεραπείας, $p=0,026$, Βλ Πίνακα 25, Γράφημα 11. Η πτώση των τιμών της IL-2 στον ορό του αίματος μετά τη θεραπεία, ήταν ανεξάρτητη της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία ($p=0,284$).

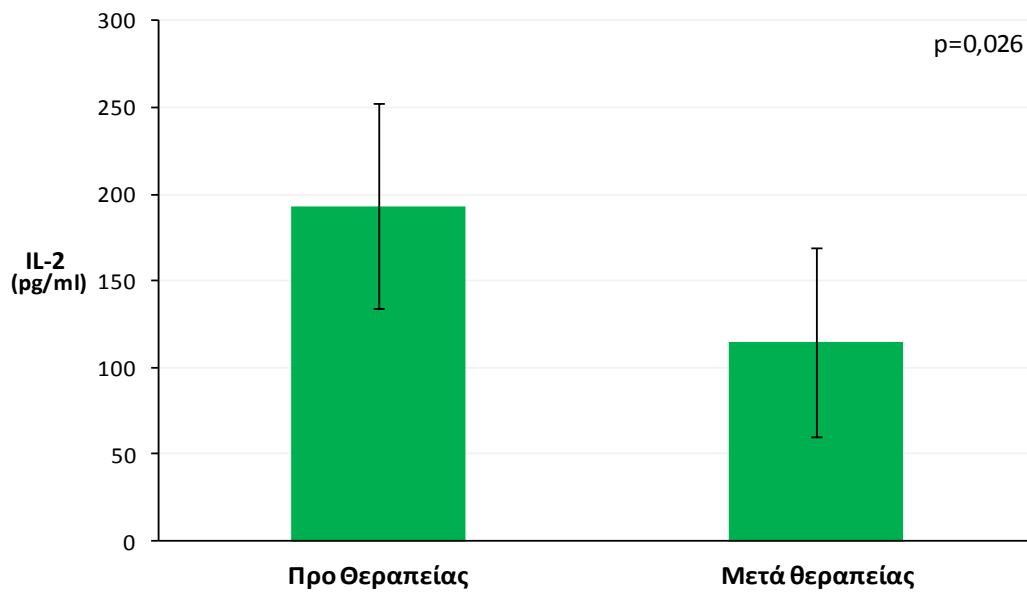
Πίνακας 24. Συσχέτιση βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος με την IL-2.

		IL-2 (pg/ml)						
		N	GMean	95% CI		Min	Max	p
Φύλο	Άρρεν	25	177,7	130,4	242,1	61,6	1104,0	0,891
	Θήλυ	18	172,0	115,8	255,1	81,2	1134,0	
Ηλικία	<60 έτη	25	171,9	127,3	232,1	61,6	1134,0	0,822
	>60 έτη	17	181,7	117,6	280,5	81,2	1080,0	
Καπνισμα	Όχι	13	157,7	114,7	216,5	81,2	430,0	0,823
	Ναι	20	187,4	130,4	268,9	87,4	1104,0	
	Πρώην	10	176,1	84,9	363,9	61,6	1134,0	
Stress τα τελευταία έτη	Όχι	10	175,3	105,0	292,2	105,2	1072,0	0,896
	Ναι	26	168,3	119,0	238,0	61,6	1134,0	
Λεμφωμα	B-NHL	25	195,8	138,5	276,6	81,2	1104,0	0,209
	T-NHL	9	117,5	88,6	155,6	61,6	204,0	
	cHL	9	192,2	108,3	340,5	93,4	1134,0	
Στάδιο	Αρχικό	30	172,4	130,9	226,9	61,6	1134,0	0,828
	Προχωρημένο	13	182,2	109,8	302,1	87,4	1080,0	
β_2 μικροσφαιρίνη	1-2.4mg/L	13	152,2	110,2	210,2	87,4	430,0	0,252
	>2.4mg/L	13	218,5	121,3	392,8	81,2	1134,0	
CRP	<5 mg/L	15	158,5	110,5	227,2	87,4	1072,0	0,404
	≥ 5 mg/L	21	198,4	133,2	295,4	81,2	1134,0	
LDH	ΚΦ	29	169,0	132,5	215,6	61,6	1072,0	0,307
	Αυξημένη	11	217,0	105,2	446,5	81,2	1134,0	

Πίνακας 25. Μεταβολή IL-2 μετά θεραπείας.

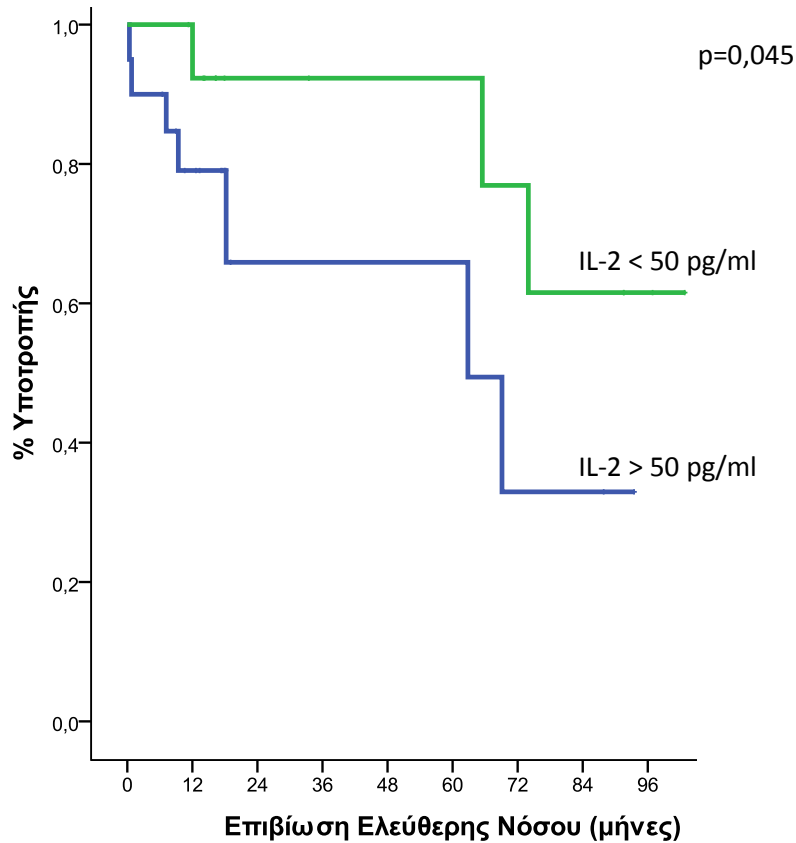
	N	GMean	95% CI	Min	Max	p
IL-2 προ θεραπείας (pg/ml)	36	193,1	147,7-252,4	61,6	1134,0	
IL-2 μετά θεραπείας (pg/ml)	36	114,8	77,6169,4	0,0	1012,0	
Λόγος (IL-2_{μετά}+1: IL2_{προ}+1)	36	0,60	0,38-0,94	0,01	9,03	0,026

Γράφημα 11 Μεταβολή IL-2 μετά θεραπείας.



Στους ασθενείς με B-NHL, αυξημένα επίπεδα IL-2 στον ορό του αίματος συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη ελεύθερης νόσου επιβίωση, σε σχέση με τους λοιπούς ασθενείς ($p=0,045$), Βλ Γράφημα 12.

Γράφημα 12 Αυξημένα επίπεδα IL-2 αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα επιβίωσης ελεύθερης νόσου στα περιστατικά Β-κυτταρικής σειράς.



7.4.5.4. Ιντερλευκίνη 10 (IL-10)

Οι συσχετίσεις μεταξύ της IL-10 και των βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος παραθέτονται στον Πίνακα 26. Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών των περιστατικών και της έκφρασης της IL-10 στον ορό του αίματος. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη έκφραση της IL-10 αντιστοιχούσε σε περιστατικά προχωρημένου σταδίου ($p=0,027$), με αυξημένη β2 μικροσφαιρίνη ($p=0,009$) και αυξημένη CRP ($p=0,009$), Βλ. Γράφηματα 13-15.

Μετά το πέρας της θεραπείας, οι τιμές της IL-10 στον ορό του αίματος μειώθηκαν πάνω από 40% ($IL-10_{\text{μετά}}=0,61 \times IL-10_{\text{προ-}}, 0,39$) σε σχέση με τις τιμές της IL-10 προ θεραπείας, $p=0,030$, Βλ Πίνακα 27, Γράφημα 16. Η πτώση των τιμών της IL-10, ήταν ανεξάρτητη της ανταπόκρισης των ασθενών στην θεραπεία ($p=0,815$).

Σε σχέση με ελεύθερη νόσου επιβίωση, δε βρέθηκε διαφορά στις αντίστοιχες Kaplan Meier καμπύλες σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$. Ωστόσο φάνηκε ότι στα B-NHL περιστατικά η επιβίωση ελεύθερης νόσου είναι δυσμενέστερη στα περιστατικά με αυξημένες τιμές IL-10 σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,1$

Πίνακας 26. Συσχέτιση βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος με την IL-10.

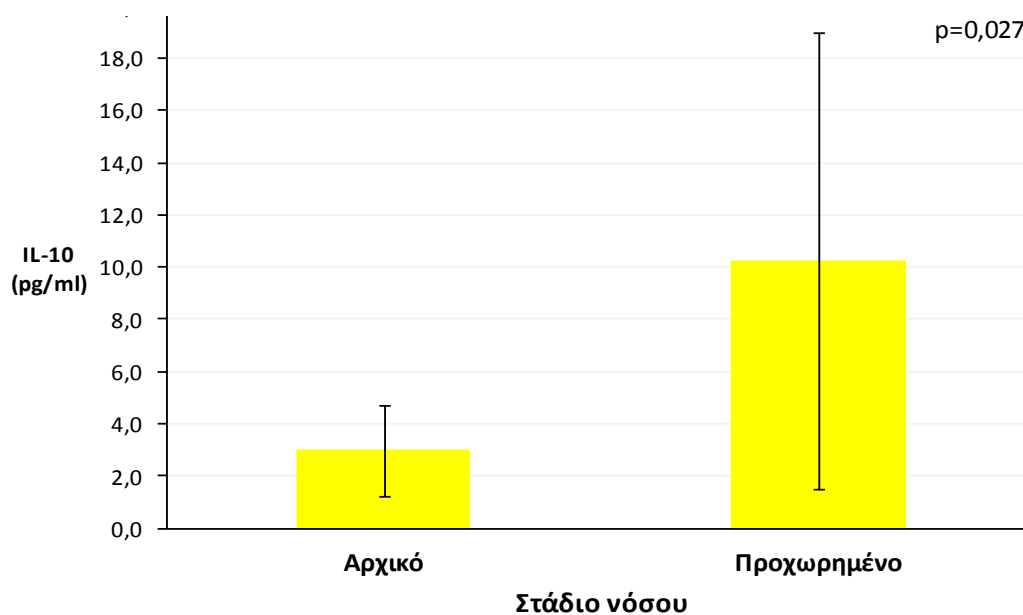
		IL-10 (pg/ml)						
		N	GMean	95% CI		Min	Max	p
Φύλο	Άρρεν	25	3,33	1,61	6,19	0,04	112,00	0,338
	Θήλυ	18	5,59	1,96	13,66	0,35	194,00	
Ηλικία	<60 έτη	25	3,48	1,69	6,44	0,15	194,00	0,434
	>60 έτη	18	5,56	1,80	14,34	0,04	132,00	
Καπνισμα	Όχι	13	4,64	1,55	11,48	0,35	123,00	0,948
	Ναι	20	3,80	1,41	8,56	0,04	194,00	
	Πρώην	10	4,33	,84	14,40	0,27	112,00	
Stress τα τελευταία έτη	Όχι	10	4,66	1,41	12,33	0,27	132,00	0,923
	Ναι	26	4,38	1,88	9,07	0,15	194,00	
Λεμφωμα	B-NHL	25	4,24	1,76	8,93	0,04	194,00	0,973
	T-NHL	9	4,44	1,12	12,93	0,43	123,00	
	cHL	9	3,70	,74	11,73	0,15	38,90	

		IL-10 (pg/ml)					
		N	GMean	95% CI	Min	Max	p
Στάδιο	Αρχικό	30	2,99	1,78 4,73	0,15	38,90	0,027
	Προχωρημένο	13	9,98	2,07 38,25	0,04	194,00	
β ₂ μικροσφαιρίνη	1-2.4mg/L	13	1,49	0,95 2,18	0,35	3,51	0,009
	>2.4mg/L	13	6,87	2,39 12,28	0,04	112,00	
CRP	<5 mg/L	15	1,28	0,66 2,13	0,15	4,21	0,009
	≥5 mg/L	21	5,19	2,48 10,00	0,04	112,00	
LDH	ΚΦ	29	3,38	1,67 6,16	0,15	194,00	0,445
	Αυξημένη	11	5,69	1,48 17,06	0,04	112,00	

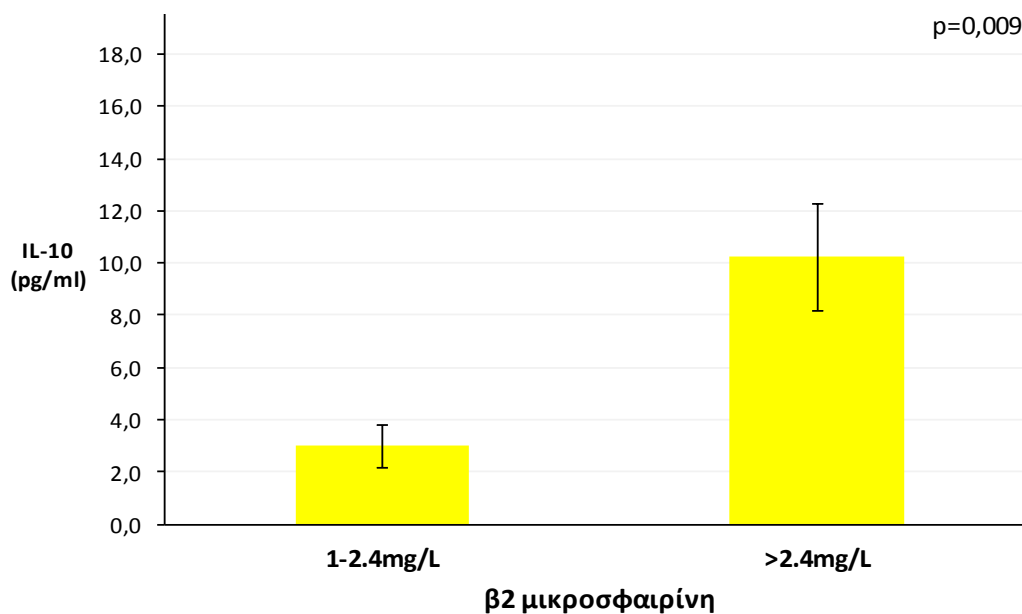
Πίνακας 27. Μεταβολή IL-10 μετά θεραπείας.

	N	GMean	95% CI	Min	Max	p
IL-10 προ θεραπείας (pg/ml)	35	4,09	2,11-7,32	0,04	261,43	
IL-10 μετά θεραπείας (pg/ml)	35	2,08	1,06-3,59	0,00	131,00	
Λόγος (IL-10 _{μετά+1} : IL-10 _{προ+1})	35	0,61	0,39-0,95	0,01	3,62	0,030

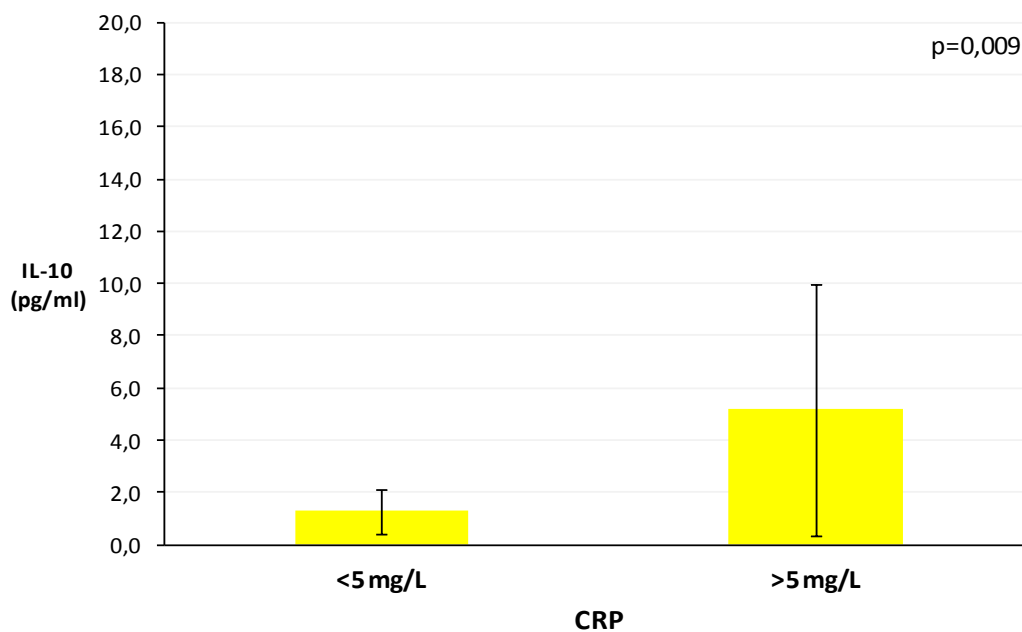
Γράφημα 13 Συσχέτιση επιπέδων IL-10 με το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.



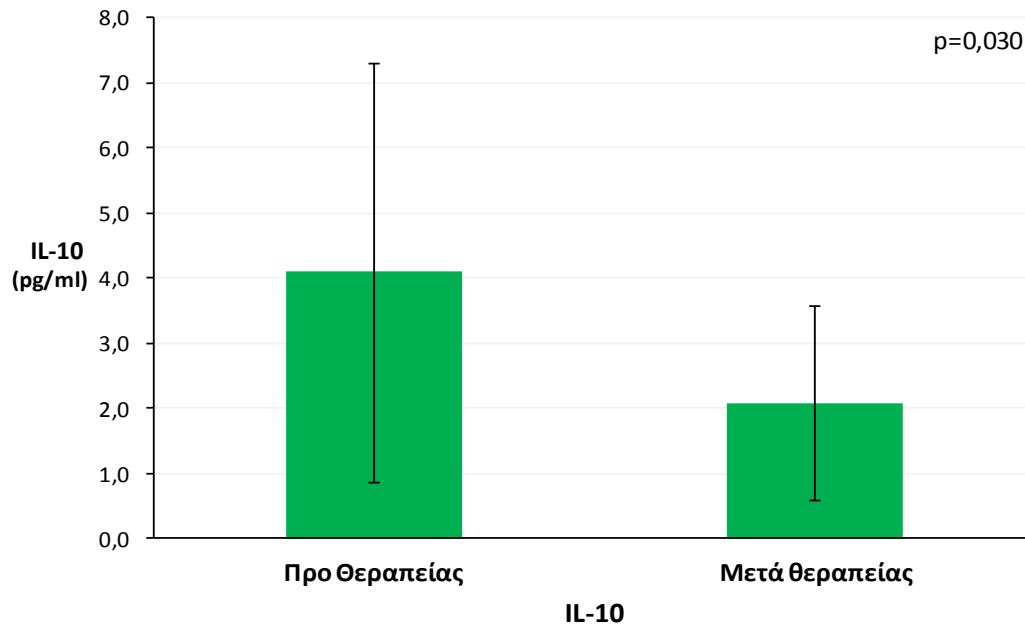
Γράφημα 14 Συσχέτιση επιπέδων IL-10 με την β₂ μικροσφαιρίνη κατά τη διάγνωση.



Γράφημα 15 Συσχέτιση επιπέδων IL-10 με την CRP κατά τη διάγνωση.



Γράφημα 16 Μεταβολή IL-10 μετά θεραπείας.



7.4.5.5. Παράγοντας Νέκρωσης α (TNF-α)

Η αξιολόγηση του TNF-α περιορίστηκε στην αξιολόγηση μόνο της κύμανσης της οπτικής πυκνότητας προς και μετά θεραπείας. Η καμπύλη αναφοράς των τιμών της οπτικής πυκνότητας σε σχέση με τις συγκεντρώσεις δεν ήταν δυνατό να χρησιμοποιηθεί λόγω αδυναμίας του υλικού. Επειδή όμως η κύμανση της οπτικής πυκνότητας αντιστοιχεί σε μονότονου τύπου μεταβολές της συγκέντρωσης του TNF-α στον ορό, η οπτική πυκνότητα του TNF-α αντί της συγκέντρωσης, συσχετίστηκε με μη παραμετρική στατιστική με τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Ωστόσο, δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών κατά τη διάγνωση με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Σε σχέση με την εκτίμηση της μεταβολής της οπτικής πυκνότητας του TNF-α μετά την θεραπεία, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση, $p=0,037$ (Wilcoxon test), Βλ. Πίνακα 28.

Πίνακας 28. Μεταβολή οπτικής πυκνότητας TNF-α μετά θεραπείας.

	N	Διάμεσος	25%-75%	Min	Max	p
TNF-α προ θεραπείας (OD-nm)	32	0,223	0,094-0,625	0,024	2,933	0,027
TNF-α μετά θεραπείας (OD-nm)	32	0,140	0,069-0,373	0,028	2,711	

7.4.5.6. Υποδοχέας του ενεργοποιητή της ουροκινάσης του πλασμινογόνου (suPAR)

Οι συσχετίσεις μεταξύ του suPAR και των βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος παρατίθενται στον Πίνακα 28. Η αυξημένη έκφραση του suPAR συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με την ηλικιακή ομάδα των ασθενών άνω των 60 ετών ($p=0,005$), με το προχωρημένο στάδιο της νόσου ($p=0,047$) καθώς και με τα αυξημένα επίπεδα β_2 μικροσφαιρίνης ($p=0,033$) και LDH ($p=0,033$), Βλ. Γράφηματα 17-20.

Μετά το πέρας της θεραπείας, οι τιμές του suPAR στον ορό του αίματος μειώθηκαν κατά 17% (95%CI:[3,0-29,0%]) σε σχέση με τις τιμές του suPAR προ θεραπείας, $p=0,024$, Βλ. Πίνακα 29, Γράφημα 20. Η στατιστικώς σημαντική πτώση των τιμών του suPAR ήταν ανεξάρτητη της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία ($p=0,663$).

Σε σχέση με την ελεύθερης νόσου επιβίωση, δε βρέθηκε διαφορά στις αντίστοιχες Kaplan Meier καμπύλες σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$. Φάνηκε όμως, ότι στα B-NHL περιστατικά η ελεύθερης νόσου επιβίωση είναι δυσμενέστερη στα περιστατικά με αυξημένες τιμές suPAR σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,1$.

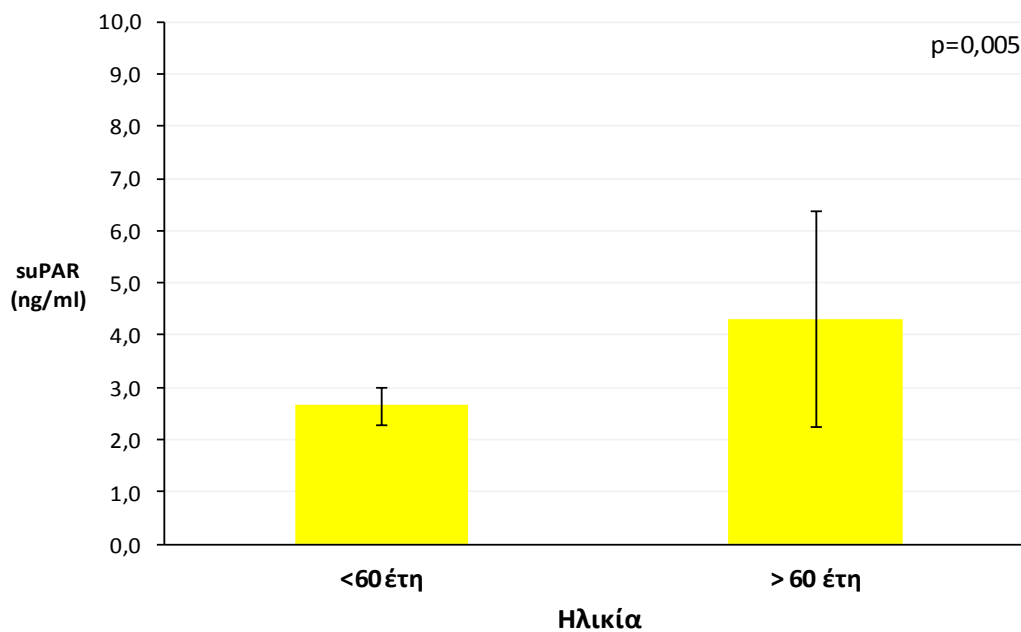
Πίνακας 29. Συσχέτιση βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος με το suPAR.

		suPAR (ng/ml)						
		N	GMean	95% CI		Min	Max	p
Φύλο	Άρρεν	29	2,83	2,44	3,29	1,82	12,56	0,092
	Θήλυ	19	3,81	2,60	5,56	2,08	26,63	
Ηλικία	<60 έτη	29	2,65	2,32	3,02	1,82	12,56	0,005
	>60 έτη	19	4,32	2,92	6,38	2,18	26,63	
Καπνισμα	Όχι	16	3,49	2,36	5,15	2,03	26,63	0,762
	Ναι	22	3,04	2,35	3,92	1,82	21,57	
	Πρώην	10	3,06	2,33	4,03	2,06	6,82	
Stress τα τελευταία έτη	Όχι	11	2,93	2,54	3,37	2,24	4,39	0,594
	Ναι	29	3,25	2,56	4,14	1,94	26,63	
Λεμφωμα	B-NHL	27	3,50	2,68	4,58	1,82	26,63	0,306
	T-NHL	11	3,16	2,13	4,68	1,94	15,75	
	cHL	10	2,49	2,19	2,84	2,08	3,77	
Στάδιο	Αρχικό	36	2,89	2,44	3,42	1,82	26,63	0,047
	Προχωρημένο	12	4,27	2,64	6,91	2,18	21,57	
β₂ μικροσφαιρίνη	1-2.4mg/L	15	2,59	2,38	2,82	2,03	3,39	0,033
	>2.4mg/L	13	4,42	2,55	7,66	2,08	26,63	
CRP	<5 mg/L	17	3,10	2,35	4,09	1,82	21,57	0,852
	≥5 mg/L	23	3,21	2,45	4,22	2,08	26,63	
LDH	ΚΦ	30	2,69	2,48	2,92	1,82	4,90	0,033
	Αυξημένη	14	3,73	2,41	5,78	1,94	26,63	

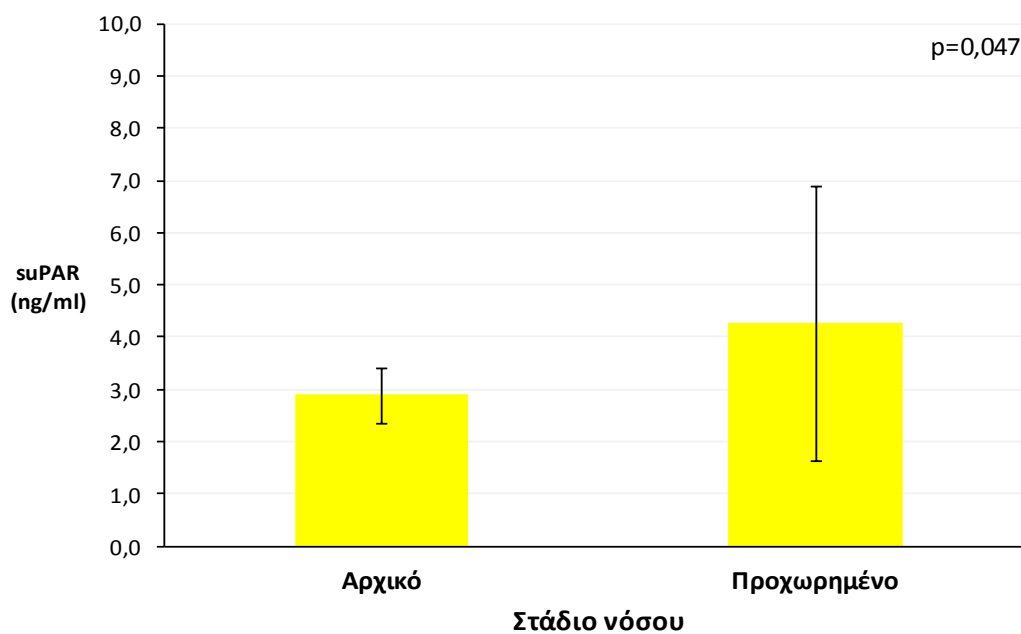
Πίνακας 30. Μεταβολή suPAR μετά θεραπείας.

	N	GMean	95% CI		Min	Max	p
suPAR προ θεραπείας (ng/ml)	36	3,22	2,62	3,97	1,82	26,63	
suPAR μετά θεραπείας (ng/ml)	36	2,67	2,40	2,98	1,86	10,55	
Λόγος (suPAR _{μετά} : suPAR _{προ})	36	0,83	0,71-0,97		0,11	1,63	0,024

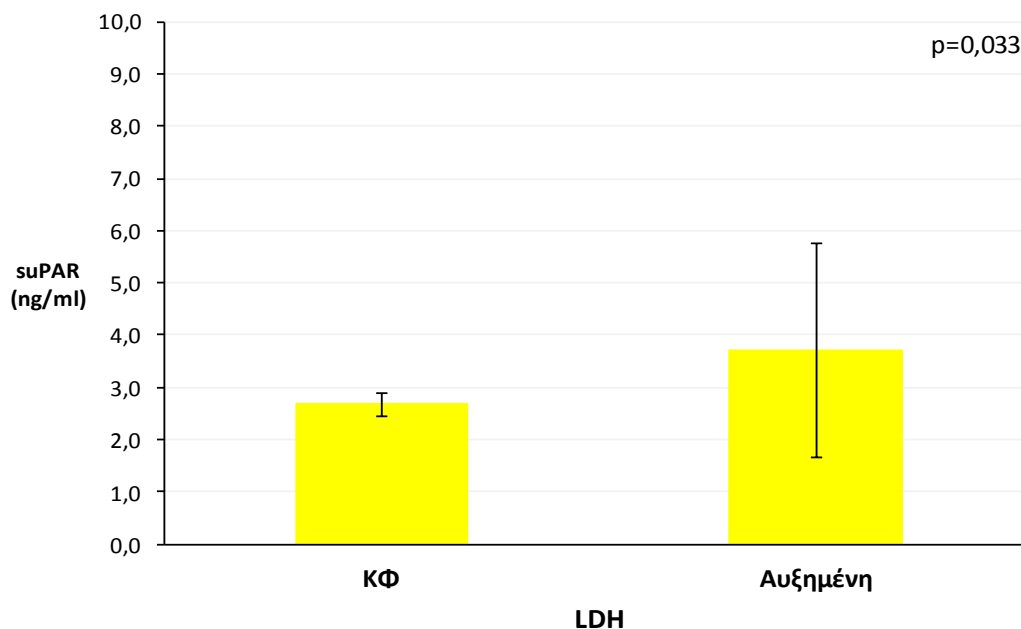
Γράφημα 17 Συσχέτιση επιπέδων suPAR με την ηλικία διάγνωσης.



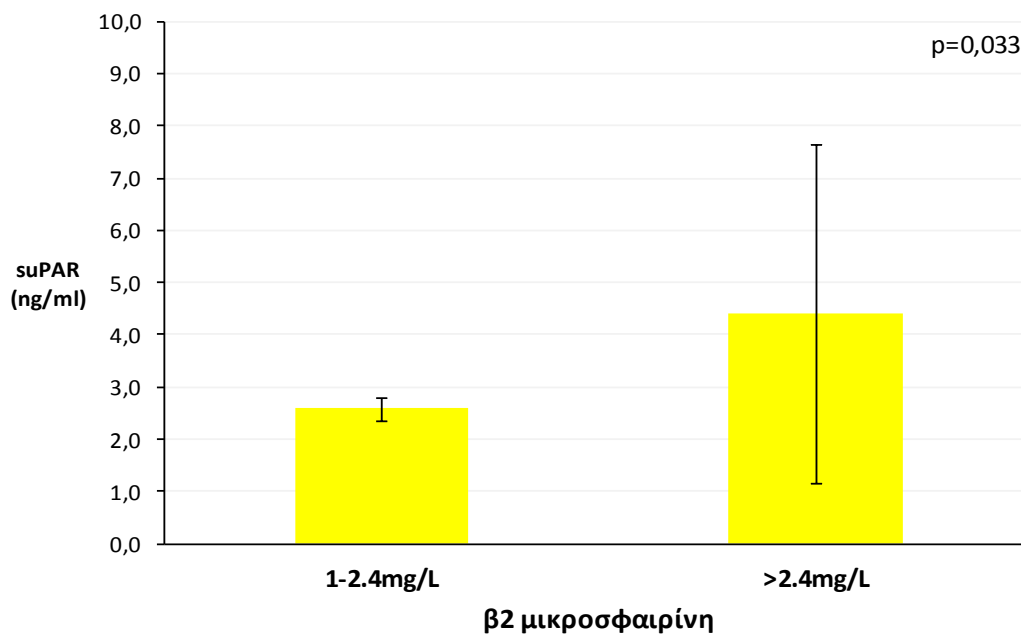
Γράφημα 18 Συσχέτιση επιπέδων suPAR με το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.



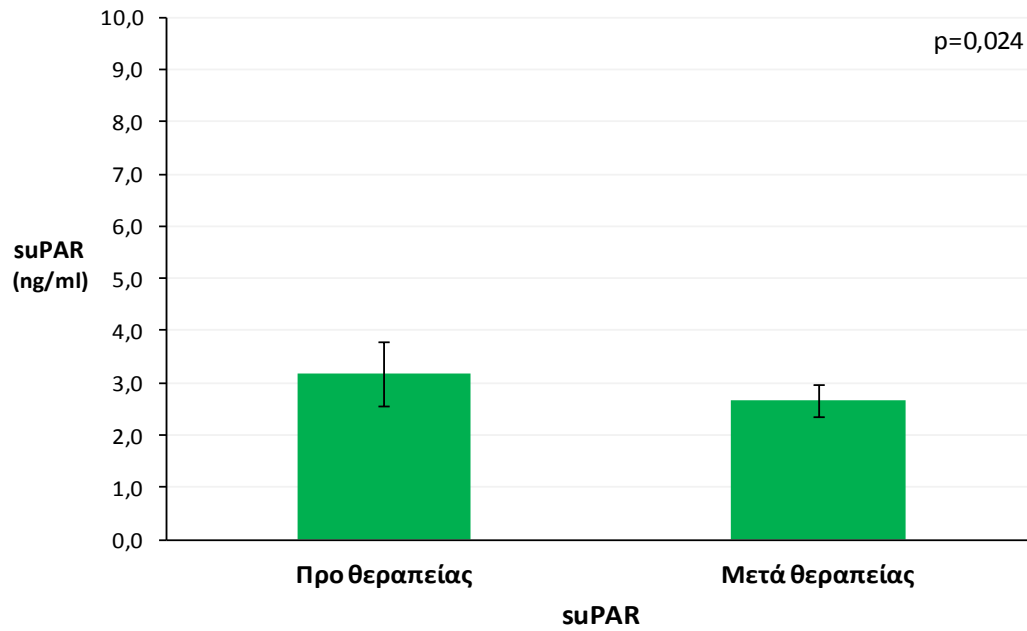
Γράφημα 19 Συσχέτιση επιπέδων suPAR με την LDH κατά τη διάγνωση.



Γράφημα 20 Συσχέτιση επιπέδων suPAR με την β₂ μικροσφαιρίνη κατά τη διάγνωση



Γράφημα 21 Μεταβολή suPAR μετά θεραπείας.



7.4.5.7. Συσχετίσεις μεταξύ των ιντερλευκινών

Η IL1-Ra δε φάνηκε να συσχετίζεται με τις υπόλοιπες ιντερλευκίνες ή το suPAR. Η IL-1α συσχετίστηκε θετικά με το suPAR ($r=0,586$, $p<0.0001$), όπως επίσης και η IL-10 με την IL-2 ($r=0,530$, $p<0.0001$), και το suPAR ($r=0,419$, $p=0,007$), Βλ Πίνακα 31. Τέλος, ο TNF-α, δε συσχετίστηκε με κάποια από τις ιντερλευκίνες της μελέτης ή το suPAR.

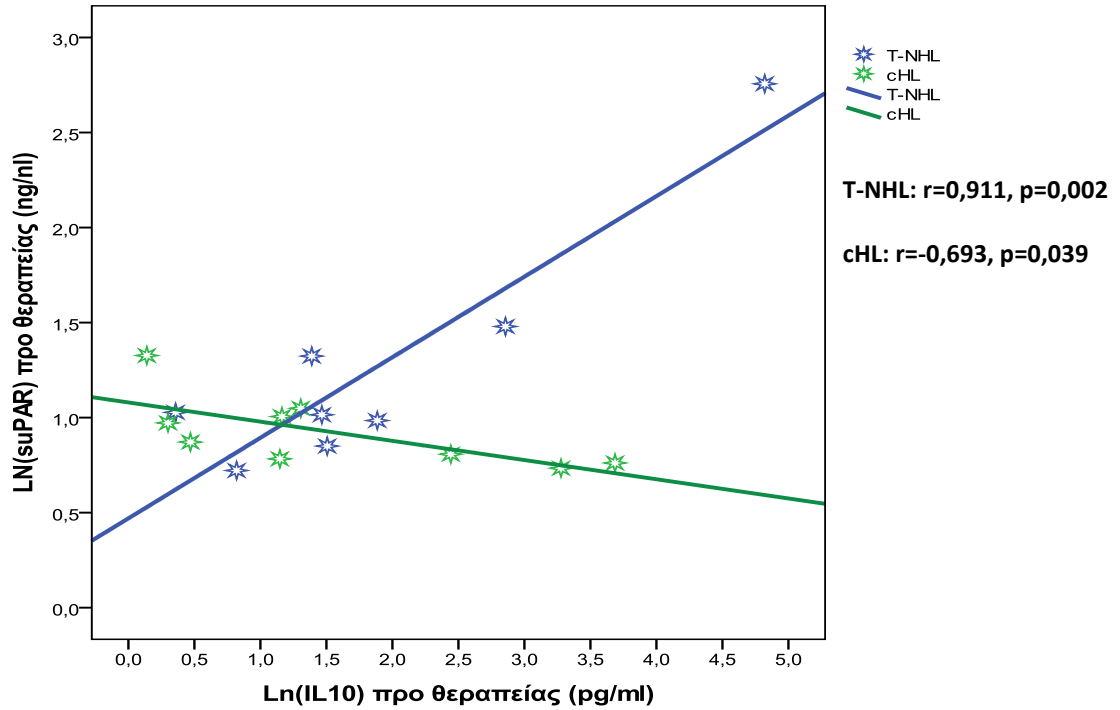
Πίνακας 31. Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ ιντερλευκινών και suPAR

		IL-1α	IL1-Ra	IL-2	IL-10	suPAR
IL1-Ra	Pearson's r	0,124	1			
	ρ	0,439				
IL-2	Pearson's r	0,274	0,083	1		
	ρ	0,083	0,597			
IL-10	Pearson's r	0,238	-0,149	0,530	1	
	ρ	0,139	0,346	<0,0001		
suPAR	Pearson's r	0,586	0,202	0,075	0,419	
	ρ	<0,0001	0,206	0,641	0,007	
TNF-α	Spearman's ρ	-0,150	0,193	0,137	0,194	0,006
		0,384	0,245	0,413	0,251	0,972

Οι προαναφερθείσες συσχετίσεις, εξετάστηκαν και αναλόγως του τύπου του λεμφώματος. Διαπιστώθηκε έτσι, ότι ο τύπος του λεμφώματος είναι συγχυτικός παράγοντας για την σχέση μεταξύ των IL-10 και suPAR. Έτσι, ενώ στα B-NHL η IL-10 δε συσχετίζεται με το suPAR, στα μεν λεμφώματα T κυτταρικής σειράς ο συντελεστής ήταν ισχυρά θετικός ($r=0,911$, $p=0,002$), στις δε περιπτώσεις λεμφώματος κλασσικού Hodgkin, η συσχέτιση μεταξύ των IL-10 και suPAR ήταν αρνητική ($r=-0,693$, $p=0,039$), Βλ Γράφημα 22.

Επίσης, ισχυροποιήθηκε η σχέση μεταξύ suPAR και IL-1α επί των T-NHL ($r=0,835$, $p=0,005$). Τέλος, στα λεμφώματα T κυτταρικής σειράς αναδείχθηκε θετική σχέση μεταξύ των IL-1α και IL-2 ($r=0,537$, $p=0,008$),

Γράφημα 22 Συσχέτιση μεταξύ των IL-10 και suPAR σε T-NHL και cHL περιστατικά



7.4.5.8. Πολυπαραγοντική Ανάλυση Ελεύθερης Νόσου Επιβίωσης

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ελεύθερης νόσου επιβίωσης περιορίστηκε στα μη Hodgkin λεμφώματα.

Εξετάστηκαν διάφορα μοντέλα διερευνώντας τις μεταβλητές της μελέτης (συμπεριλαμβανομένων και των προτυπομένων κλιμάκων). Το τελικό μοντέλο επιλέχθηκε με βάση το κριτήριο AIC. Σε όλα τα μοντέλα παρέμεναν οι μεταβλητές των ιντερλευκινών, το suPAR καθώς και ο τύπος του μη Hodgkin λεμφώματος.

Τελικά, ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης ελεύθερης νόσου αναδείχθηκαν η IL-1Ra (προστατευτικός ρόλος), η IL-10 (επιβαρυντικός παράγοντας) καθώς και το στάδιο, ανεξαρτήτως τύπου λεμφώματος Βλ. Πίνακα 32.

Πίνακας 32. Μοντέλο Cox Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου

	p-value	Hazard Ratio	95%CI	
<i>IL-1Ra</i>	0,032	0,36	0,141	0,916
<i>IL-10</i>	0,041	3,11	1,048	9,256
<i>Σταδιο</i>	0,020	8,86	1,26	62,36
<i>Φύλο</i>	0,067	35,74		
<i>IL-1α</i>	0,402			
<i>IL-2</i>	0,137			
<i>suPAR</i>	0,876			
<i>NHL (Bvs.T)</i>	0,937			

7.4.5.9. Συσχέτισεις μεταξύ των ιντερλευκινών, suPAR & ψυχομετρικών κλιμάκων

Ερωτηματολόγιο Zung

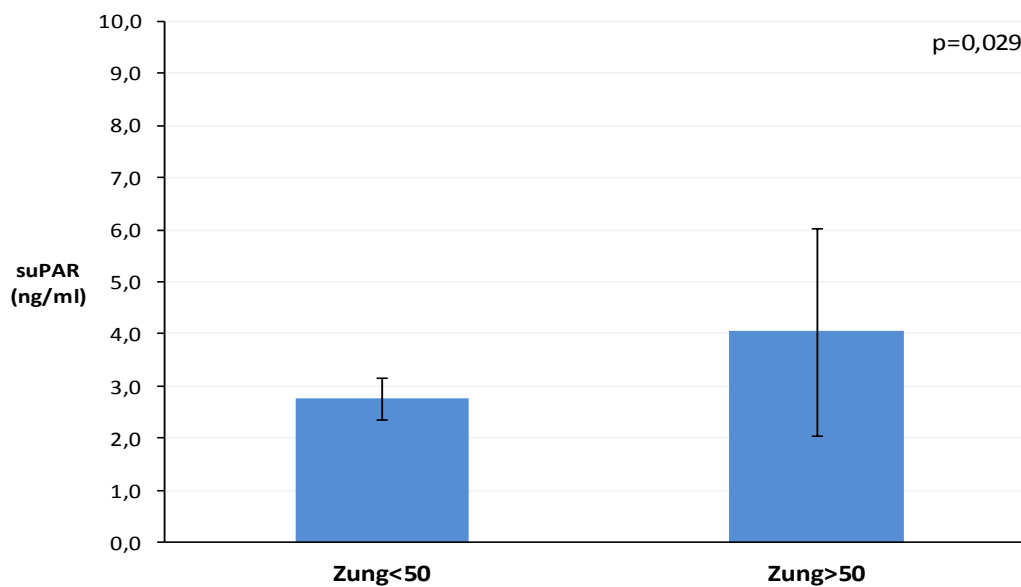
Όπως φαίνεται από τον επόμενο πίνακα, τα περιστατικά με εμφανή καταθλιπτική συμπτωματολογία είχαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένες τιμές suPAR ($p=0,029$) και οριακά αυξημένες τιμές IL-10 ($p=0,058$) σε σχέση με τα υπόλοιπα περιστατικά. Η σχέση της IL-10 με την κλίμακα Zung ισχυροποιήθηκε όταν η ανάλυση περιορίστηκε στα περιστατικά Β κυτταρικής σειράς: (Zung<50: 1,54, 95%CI:[0,51-3,30] pg/ml vs. Zung>50: 9,78, 95%CI:[2,60-31,28] pg/ml, $p=0,016$), Βλ. Γράφημα 24.

Οι ιντερλευκίνες IL-1α, IL-1Ra και η IL-2 δε συσχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά με την κλίμακα Zung.

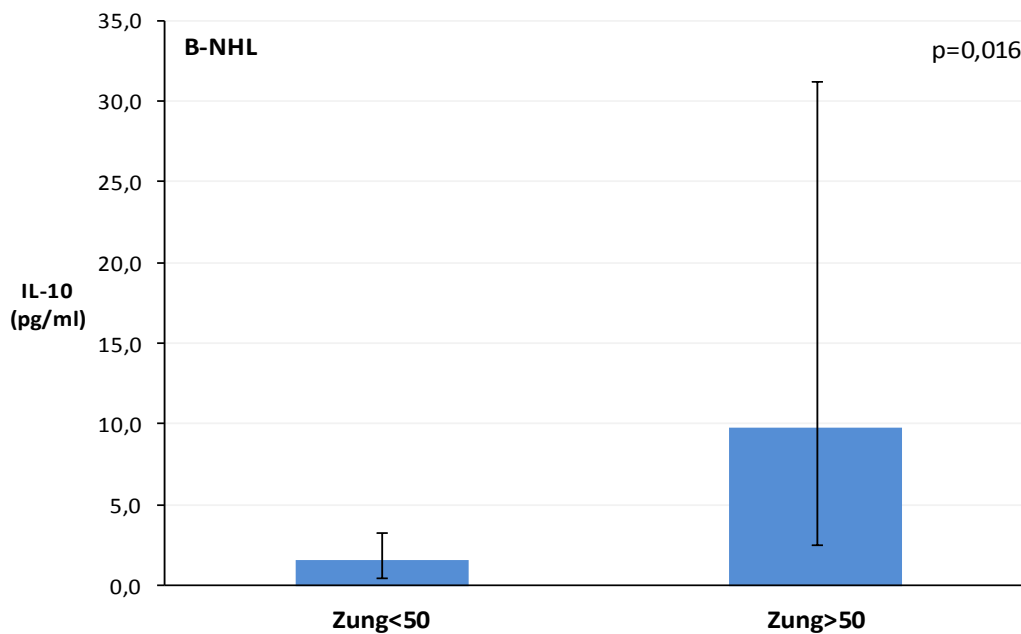
Πίνακας 33. Συσχέτιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και μετρήσεων στον ορό.

	Zung	N	GMean	95% CI	Min	Max	p
IL-1α (pg/ml)	<50	27	9,28	7,93	10,62	5,38	0,642
	≥50	15	9,82	7,62	12,02	5,92	
IL-1Ra (pg/ml)	<50	27	513,6	293,4	898,9	13,6	0,373
	≥50	16	728,3	472,9	1121,7	205,2	
IL-2 (pg/ml)	<50	27	176,6	134,7	231,5	62,6	0,984
	≥50	16	175,7	109,6	281,8	82,2	
IL-10 (pg/ml)	<50	27	2,79	1,56	4,61	0,04	0,058
	≥50	16	7,70	2,31	21,91	0,43	
suPAR (ng/ml)	<50	30	2,76	2,41	3,16	1,82	0,029
	≥50	18	4,05	2,71	6,04	2,26	

Γράφημα 23 Συσχέτιση μεταξύ suPAR και κλίμακας Zung.



Γράφημα 24 Συσχέτιση μεταξύ IL-10 και κλίμακας Zung στα B-NHL περιστατικά.



Ερωτηματολόγιο SCL-90R

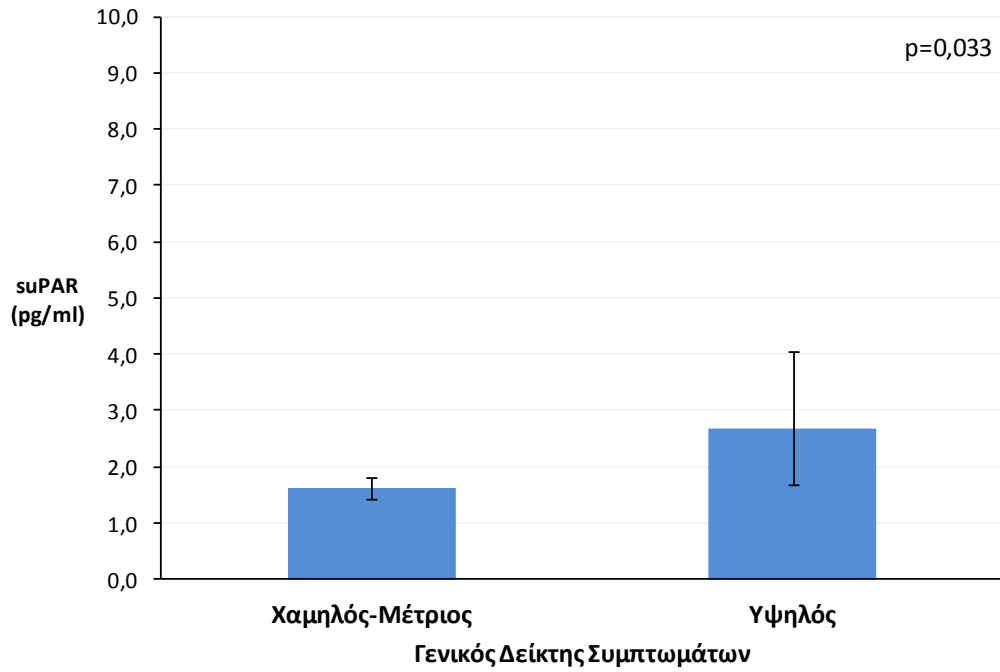
Όπως φαίνεται από τον επόμενο πίνακα, τα περιστατικά με υψηλότερες τιμές ψυχοπαθολογίας όπως αποτυπώνονται από τον Γενικό Δείκτη Συμπτωμάτων της SCL-90R είχαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένες τιμές suPAR ($p=0,033$), Βλ. Γράφημα 25. Οι πιο σημαντικές συνιστώσες του SCL-90R που συνδέονταν θετικά με το suPAR ήταν η συνιστώσα του άγχους ($r=0,441$, $p=0,019$), ιδιαίτερα δε στα Τ λεμφώματα ($r=0,674$, $p=0,033$, καθώς και η συνιστώσα του ψυχωτισμού ($r=0,439$, $p=0,019$). Από τις IL-1α και IL-1Ra, δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις με την κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL-90R.

Πίνακας 34. Συσχέτιση ΓΔΣ κατά SCL-90R με μετρήσεις στον ορό του αίματος.

	ΓΔΣ*	N	GMean	95% CI	Min	Max	p
IL-1α (pg/ml)	X-M	20	8,75	7,54	9,96	5,92	0,359
	Y	20	9,76	7,83	11,70	5,38	
IL-1Ra (pg/ml)	X-M	20	590,9	357,4	976,9	30,0	0,904
	Y	21	619,7	325,2	1180,9	13,6	
IL-2 (pg/ml)	X-M	20	157,1	117,4	210,3	62,6	0,382
	Y	21	193,6	130,6	287,1	82,2	
IL-10 (pg/ml)	X-M	20	2,72	1,11	5,57	0,04	0,201
	Y	21	5,36	2,34	11,08	0,27	
suPAR (ng/ml)	X-M	23	1,62	1,42	1,82	0,94	0,033
	Y	23	2,69	1,69	4,06	0,82	

*Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων: X=Χαμηλός, M=Μέτριος, Y=Υψηλός

Γράφημα 25 Συσχέτιση μεταξύ suPAR και SCL-90R



Τόσο η IL-2 όσο και η IL-10, ενώ στο σύνολο των περιστατικών φάνηκε ότι δε συσχετίζονται με την συγκεκριμένω κλίμακα, όταν η ανάλυση περιορίστηκε στον ανδρικό πληθυσμό, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση αυτών με την κλίμακα SCL-90R. Πιο συγκεκριμένα, υψηλότερη τιμή Γενικού Δείκτη Συμπτωμάτων ΓΔΣ σχετίζονταν στατιστικώς σημαντικά με αυξημένες τιμές IL-2 και IL-10:

- IL-2: (ΓΔΣ_{χαμηλός-μέτριος}: 129,4, 95%CI:[103,3-162,1] pg/ml vs. ΓΔΣ_{υψηλός}: 229,3, 95%CI:[128,4-409,6] pg/ml , $p=0,028$), Βλ. Γράφημα 26.
- IL-10: (ΓΔΣ_{χαμηλός-μέτριος}: 1,70, 95%CI:[0,78-3,10] pg/ml vs. ΓΔΣ_{υψηλός}: 6,70, 95%CI:[2,08-18,21] pg/ml , $p=0,028$), Βλ. Γράφημα 27.

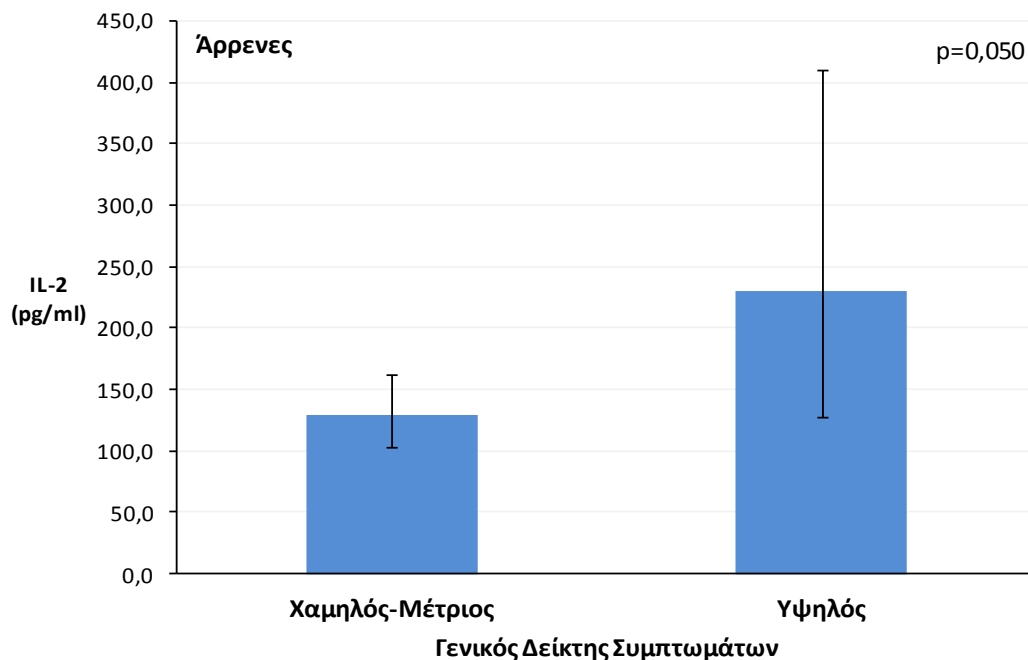
Οι πιο σημαντικές συνιστώσες του SCL-90R που συνδέονταν θετικά με την IL-2 με στον ανδρικό πληθυσμό της μελέτης, ήταν οι εξής:

- η ψυχαναγκαστικότητα – καταναγκαστικότητα ($r=0,418$, $p=0,042$)
- το άγχος, ($r=0,615$, $p=0,001$) και
- ο ψυχωτισμός, ($r=0,615$, $p=0,001$)

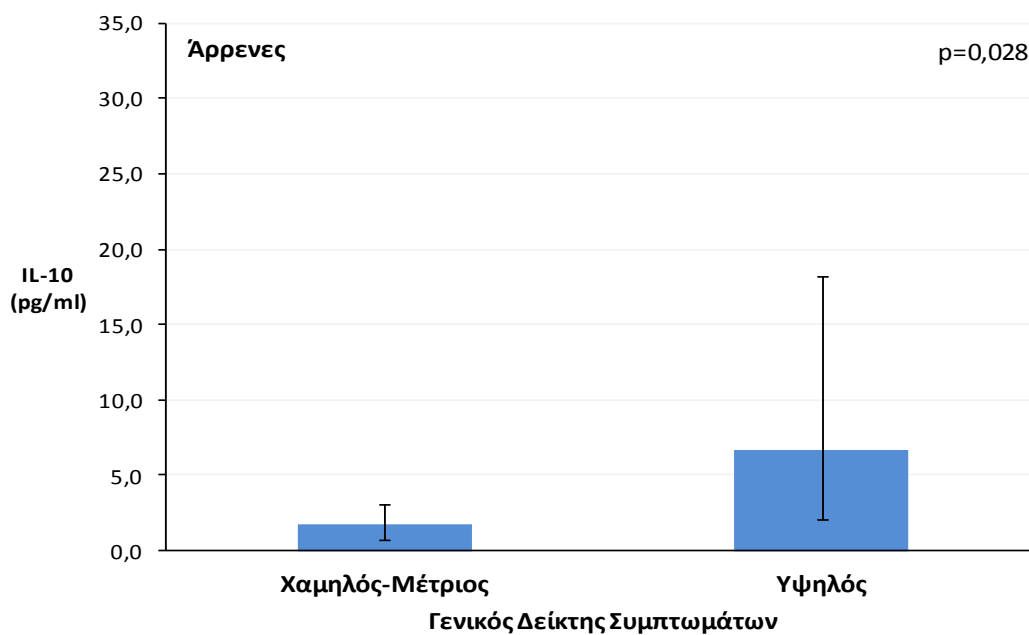
Τέλος, οι πιο σημαντικές συνιστώσες του SCL-90R που συνδέονταν θετικά με την IL-10 στον ανδρικό πληθυσμό της μελέτης, ήταν οι εξής:

- η σωματοποίηση ($r=0,428$, $p=0,033$)
- το άγχος, ($r=0,620$, $p=0,001$)
- ο θυμός- επιθετικότητα ($r=0,471$, $p=0,018$) και
- ο ψυχωτισμός, ($r=0,492$, $p=0,023$).

Γράφημα 26 Συσχέτιση μεταξύ IL-2 και SCL-90R στον ανδρικό πληθυσμό.



Γράφημα 27 Συσχέτιση μεταξύ IL-10 και SCL-90R στον ανδρικό πληθυσμό.



Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας και Φοράς της Επιθετικότητας (HDHQ)

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 35, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων των ιντερλευκινών και του suPAR στον ορο του αίματος, σε σχέση με το ερωτηματολόγιο HDHQ.

Πίνακας 35. Συσχέτιση ερωτηματολογίου HDHQ με μετρήσεις στον ορό.

		Εκδραματιζόμενη εχθρικότητα	Κριτική των Άλλων	Παραληρητική Προβαλλόμενη Εχθρικότητα	Αυτοκριτική	Ενοχή	Συνολική Επιθετικότητα	Εσωστρεφή Επιθετικότητα	Εξωστρεφή Επιθετικότητα
IL-1α	Pearson's r	0,027	0,002	0,112	0,081	0,444	0,148	0,229	0,079
	p	0,895	0,993	0,578	0,686	0,120	0,462	0,250	0,696
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
IL-1Ra	Pearson's r	-0,269	-0,356	-0,001	-0,258	-0,288	-0,382	-0,333	-0,324
	p	0,174	0,069	0,997	0,194	0,146	0,060	0,089	0,099
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
IL-2	Pearson's r	-0,323	-0,060	-0,084	0,027	0,109	-0,129	0,150	-0,296
	p	0,101	0,764	0,676	0,894	0,587	0,520	0,457	0,133
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
IL-10	Pearson's r	-0,279	-0,081	0,087	0,103	0,333	-0,004	0,311	-0,227
	p	0,158	0,690	0,665	0,611	0,090	0,984	0,115	0,254
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
suPAR	Pearson's r	0,126	0,054	0,514	0,236	0,285	0,300	0,300	0,251
	p	0,499	0,773	0,003	0,202	0,120	0,101	0,101	0,173
	N	31	31	31	31	31	31	31	31
TNF-α	Spearman's ρ	-0,223	-0,148	-0,213	-0,187	-0,312	-0,263	-0,230	-0,268
	p	0,145	0,339	0,166	0,223	0,140	0,085	0,134	0,078
	N	44	44	44	44	44	44	44	44

Ερωτηματολόγιο Πρωσοπικότητας EPQ

Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων των ιντερλευκινών και του suPAR στον ορό του αίματος σε σχέση με το ερωτηματολόγιο EPQ, βλ. Πίνακα 36.

Πίνακας 36. Συσχέτιση ερωτηματολογίου EPQ με μετρήσεις στον ορό του αίματος.

		Ψυχωτισμός-		Εσωστρέφεια-	
		Νευρωτισμός	Υπερεγώ	Εξωστρέφεια	Ψεύδος
IL-1α	Pearson's r	0,100	0,107	0,197	0,196
	p	0,539	0,511	0,222	0,225
	N	40	40	40	40
IL-1Ra	Pearson's r	-0,130	0,047	-0,111	-0,244
	p	0,418	0,771	0,488	0,124
	N	41	41	41	41
IL-2	Pearson's r	0,117	-0,205	0,041	-0,048
	p	0,465	0,197	0,799	0,767
	N	41	41	41	41
IL-10	Pearson's r	-0,030	-0,170	0,107	0,095
	p	0,851	0,289	0,507	0,556
	N	41	41	41	41
suPAR	Pearson's r	-0,029	0,002	0,240	-0,003
	p	0,849	0,992	0,109	0,983
	N	46	46	46	46
TNF-α	Spearman's ρ	-0,067	-0,175	-0,178	-0,213
	p	0,667	0,257	0,248	0,165
	N	44	44	44	44

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρόνια φλεγμονή αποτελεί γνωστό αιτιολογικό παράγοντα στην καρκινογένεση¹⁷⁸. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 10%-15% των νεοπλασιών σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή από ιούς, βακτήρια και παράσιτα, χωρίς απαραίτητα την παρουσία λοίμωξης¹⁷⁹. Ως παράγοντας φλεγμονής θεωρείται και το stress το οποίο σύμφωνα με την αρχική προσέγγιση του όρου από τον Hans Selye ορίζεται ως η μη ειδική ανταπόκριση του σώματος στην απαίτηση οποιασδήποτε αλλαγής¹⁸⁰.

Η παρούσα μελέτη διερευνά και αξιολογεί την παρουσία, ένταση και έκταση του stress σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin και μη-Hodgkin όπως αυτό αποτυπώνεται από σταθμισμένα ερωτηματολόγια που αναδεικνύουν καταθλιπτική συμπτωματολογία, ψυχοπαθολογία, επιθετικότητα, καθώς και διαστάσεις της προσωπικότητας όπως νευρωτισμός, ψυχωτισμός-υπερεγώ, εσωστρέφεια-εξωστρέφεια. Αξιολογείται και αναδεικνύεται η σχέση της φλεγμονής με την πορεία και πρόγνωση της νόσου διαμέσου φλεγμονωδών και προφλεγμονωδών κυττοκινών στον ορό του αίματος. Εξ'όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη σε Έλληνες ασθενείς αποκλειστικά με λέμφωμα που αξιολογεί όλα τα παραπάνω.

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν έχει πραγματοποιηθεί επαρκής αριθμός επιδημιολογικών μελετών προκειμένου να ερευνηθεί τόσο η ψυχομετρική απεικόνιση των ασθενών με νεοπλασίες όσο και η σχέση αυτής με την ανάπτυξη των νεοπλασιών. Οι λίγες δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες αναλύουν κυρίως τα περιστατικά που εμφανίζουν καρκίνο μαστού. Σε μετα-ανάλυση 15 προοπτικών μελετών που πραγματοποιήθηκε το 2012, αναδείχθηκε η σχέση μεταξύ της χρόνιας κατάθλιψης και της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού¹⁸¹. Η σχέση αυτή, επηρεαζόταν θετικά από το χρονικό διάστημα μεταξύ της διάγνωσης της κατάθλιψης. Ιδιαίτερα δε πλούσια βιβλιογραφία υπάρχει σε σχέση με την αρνητική επίδραση του άγχους και της κατάθλιψης στην πρόοδο διαφόρων νεοπλασιών¹⁸².

Στην παρούσα μελέτη που αφορά σε αιματολογικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό κατάθλιψης (40% επί συνόλου περιστατικών, 61,4% επί των

γυναικών, όπως εκτιμήθηκε από την κλίμακα Zung) το οποίο είναι ιδιαίτερα υψηλό αν συγκρίνει κανείς το αντίστοιχο ποσοστό κατάθλιψης στον γενικό πληθυσμό της Ελλάδος το οποίο σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι αντιστοιχεί σε 8,2%¹⁸³. Ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες¹⁸⁴⁻¹⁸⁷.

Η κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL90-R έχει εκτενώς χρησιμοποιηθεί σε μελέτες ασθενών με καρκίνο του μαστού, αλλά όχι σε μελέτες ασθενών με λέμφωμα. Τελευταία δε, δημοσιεύθηκαν μελέτες σε ελληνικό πληθυσμό ασθενών με καρκίνο του μαστού καθώς και με καρκίνο παχέος εντέρου στις οποίες οι απαντήσεις των ασθενών συγκρίνονταν με ομάδα αναφοράς υγιείς εθελοντές^{188 189}. Συγκρίνοντας τα ιστορικά αυτά αποτελέσματα της μελέτης στον μαστό με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης στις γυναίκες, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με λέμφωμα εμφανίζουν υψηλότερη βαθμολογία στις συνιστώσες του SCL-90R που αφορούν στην κατάθλιψη, τον ψυχαναγκασμό-καταναγκασμό και τον ψυχωτισμό.

Γενικά στη βιβλιογραφία αναφέρεται αυξημένη συχνότητα συναισθηματικής φόρτισης που εκδηλώνεται ως κατάθλιψη σε ασθενείς με νεοπλασίες, ενώ οι αιματολογικοί ασθενείς και ιδιαίτερα οι γυναίκες εμφανίζουν πολύ πιο έντονα κλινική και υποκλινική καταθλιπτική συμπτωματολογία σε σχέση με διάφορους άλλους τύπους νεοπλασιών¹⁹⁰, γεγονός που συνάδει με τα αποτελέσματά μας.

Σε υποστήριξη της υπόθεσης ότι οι ασθενείς με λέμφωμα έχουν επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία σε σχέση με άλλες νεοπλασίες, αποτελεί και η ελληνική μελέτη στον καρκίνο του παχέος εντέρου¹⁸⁹ στην οποία φαίνεται ότι οι ασθενείς με την συγκεκριμένη νεοπλασία έχουν σαφώς χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα SCL-90R (σε όλες τις συνιστώσες) σε σχέση με τους ασθενείς της μελέτης μας.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, συζητείται εάν η προσωπικότητα του ατόμου μπορεί να επηρεάζει την ογκογένεση. Η αρχική παρατήρηση έγινε από τους Kissen και Eysenck οι οποίοι παρατήρησαν σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα αυξημένα επίπεδα εξωστρέφειας και χαμηλά επίπεδα νευρωτισμού¹⁹¹. Στη βιβλιογραφία

υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν την παρατήρηση αυτή, ωστόσο λόγω μεθοδολογίας (προβλήματα μεροληψίας, περιορισμένος αριθμός ασθενών) τα αποτελέσματά τους αμφισβητούνται ¹⁹²⁻¹⁹⁸. Αντιθέτως, πολυπληθείς μελέτες με ευρύτερα αποδεκτό στατιστικό σχεδιασμό έχουν αποδείξει ότι η προσωπικότητα είναι ανεξάρτητη της καρκινογένεσης ¹⁹⁹⁻²⁰².

Στη συγκεκριμένη μελέτη, ο νευρωτισμός, ο ψυχωτισμός, η εσωστρέφεια-εξωστρέφεια του ατόμου και η επιθετικότητα αποτυπώθηκαν με τη χρήση του ερωτηματολογίων EPQ και HDHQ. Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης εμφάνισαν ιδιαίτερα αυξημένη επιθετικότητα όπως αποτυπώθηκε στο 65.8% των ασθενών. Ενδιαφέρον είναι ότι αν συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά στην προσωπικότητα των ασθενών με υγιή Ελληνικό πληθυσμό παρατηρούμε ότι η μόνη διάσταση της προσωπικότητας που διαφέρει είναι αυτή του ψυχωτισμού ¹⁶¹. Στη μελέτη μας οι ασθενείς εμφάνισαν ιδιαίτερα υψηλή βαθμολογία στη συγκεκριμένη συνιστώσα της κλίμακας EPQ. Τα γνωρίσματα που χαρακτηρίζουν όσους παρουσιάζουν υψηλές τιμές στη διάσταση του ψυχωτισμού είναι τα ίδια που χαρακτηρίζουν αντικοινωνικές προσωπικότητες: εχθρότητα, σκληρότητα, παρορμητικότητα, έλλειψη κοινωνικής ευαισθησίας, ενσυναίσθησης και εγωκεντρισμός. Η ένδειξη παρουσίας ψυχωτισμού, σε μεγάλο βαθμό προδιαθέτει το άτομο στο να αναπτύξει ψυχωτικές διαταραχές. Μια τέτοια προδιάθεση πάντως απέχει πολύ από την πραγματική ψύχωση και μόνο λίγα άτομα με υψηλές τιμές ψυχωτισμού πιθανώς θα αναπτύξουν ψύχωση κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Κατά τους Eysenck τα άτομα με υψηλές τιμές ψυχωτισμού είναι μονήρη, ψυχρά, απρόσωπα, εχθρικά και επιθετικά ακόμα ακόμα και προς τα πρόσωπα που αγαπούν. Είναι φανερό ότι η έννοια του ψυχωτισμού έχει πολλά κοινά σημεία με ψυχιατρικούς όρους, όπως «σχιζοειδής», «ψυχοπαθητικός», «διαταραχές της συμπεριφοράς».

Σημαντικό πάντως είναι το γεγονός, ότι οι κλίμακες που μελετήθηκαν, μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν τόσο κατά τη διάγνωση όσο και μετά το πέρας της θεραπείας. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μεταβολή σε αυτές αν και το

μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν ανταποκριθέντες. Αν και έρχεται σε αντίθεση με βιβλιογραφικά δεδομένα όπου παρατηρείται μείωση του ψυχολογικού stress μετά θεραπεία, το γεγονός αυτό ενδεχομένως να δηλώνει τον ήδη επιβαρημένο ψυχισμό των ασθενών. Επιπλέον, οι οικείοι των ασθενών της μελέτης δεν φάνηκε να διαφέρουν όσον αφορά στα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς. Οι οικείοι, όπως και οι ασθενείς, πανικοβάλλονται στην ανακοίνωση νεοπλασματικής νόσου και μη κατέχοντας τα κατάλληλα γνωσιακά εργαλεία προς επεξεργασία των πληροφοριών, φαίνεται πως αναπτύσσουν και οι ίδιοι τάσεις ψυχωτισμού. Ενδεχομένως δε, προσπαθούν να ταυτιστούν και συναισθηματικά με τους νεοδιαγνωσθέντες συγγενείς τους.

Ενώ όλα τα παραπάνω περιγράφουν καταστάσεις stress, σε κυτταρικό επίπεδο το stress περιγράφεται ως φλεγμονή. Η σχέση μεταξύ φλεγμονής και καρκίνου μπορεί να αποδοθεί με δύο μονοπάτια: α) Ένα εξωγενές μονοπάτι το οποίο άγεται από φλεγμονώδεις καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και β) ένα εγγενές μονοπάτι το οποίο άγεται από γενετικές μεταβολές που δημιουργούν φλεγμονή και καρκινογένεση ²⁰³. Ο ανθρώπινος οργανισμός παράγει διάφορους τύπους προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυτοκινών που συνεισφέρουν τόσο στο εξωγενές όσο και στο εγγενές μονοπάτι της σχέσης μεταξύ φλεγμονής και καρκινογένεσης. Ενώ όμως η σχέση των κυτοκινών έχει μελετηθεί σε σχέση με ψυχοπαθολογικούς παράγοντες που επάγουν φλεγμονή ²⁰⁴⁻²⁰⁶ η σχέση αυτή, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν έχει αποτυπωθεί σε ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες.

Η διαταραχή της ανοσολογικής κατάστασης του ατόμου είναι αναγνωρισμένος επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη λεμφώματος. Ο θετικός συχτησμός με αυτοάνοσα νοσήματα, ιούς και βακτηριακές λοιμώξεις έχει ήδη αποτυπωθεί στην βιβλιογραφία ^{46,69}. Οι κυτοκίνες αποτελούν σημαντικούς αυξητικούς παράγοντες για τους διάφορους τύπους κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Στην κατηγορία αυτή μεταξύ άλλων ανήκουν η οικογένεια των ιντερλευκινών 1, η 2 και 10. Σε μελέτες ομάδων ασθενών-μαρτύρων, έχει βρεθεί θετική σχέση μεταξύ ορισμένων κυτταροκινών και του κινδύνου ανάπτυξης λεμφώματος. Παρά τους

περιορισμούς των περισσότερων μελετών (μικρός αριθμός ασθενών, αποτύπωση λίγων ή μεμονωμένων κυτοκινών, ταυτόχρονη ανάλυση νοσημάτων με διαφορετική βιολογία), ο συσχετισμός με αυξημένες κυτοκίνες όπως IFN- γ , IL-2, 6, 8, 10, 12, καταγράφεται σταθερά και οδηγεί σε περαιτέρω προβληματισμούς για την παθογένεια των λεμφωμάτων^{146,147,207}.

Αναφορικά με την αντιφλεγμονώδη ιντερλευκίνη IL-10, αυξημένα επίπεδα στον ορό έχουν προταθεί ως ανεξάρτητοι δείκτες μειωμένης προσδοκούμενης επιβίωσης τόσο σε λέμφωμα Hodgkin^{208,209}, όσο και σε συνδυασμό με άλλους δείκτες όπως είναι ο International Prognostic Index και η β_2 -μικροσφαιρίνη ή ο TNF- α ²¹⁰. Σε συμφωνία με τις μελέτες αυτές, παρατηρήσαμε στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών των περιστατικών και της έκφρασης της IL-10 στον ορό του αίματος όπως επίσης και σε σχέση με την επιβίωση ελεύθερης νόσου. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη έκφραση της IL-10 αντιστοιχούσε σε περιστατικά προχωρημένου σταδίου, με αυξημένη β_2 μικροσφαιρίνη, αυξημένη CRP και με δυσμενέστερη επιβίωση ελεύθερης νόσου. Μετά το πέρας της θεραπείας, οι τιμές της IL-10 στον ορό του αίματος μειώθηκαν πάνω από 40% ενώ αυξημένα επίπεδα αυτής συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη επιβίωση ελεύθερης νόσου.

Τόσο η IL-10 όσο και ο TNF φαίνεται να αυξάνονται σε περιπτώσεις διπολικών διαταραχών και σχιζοφρένειας²¹¹, παρόλο που αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μετα-αναλύσεις^{212,213}, αν και ενδέχεται η IL-10 να έχει ιδιαίτερο ρόλο στη διαταραχή του ΑΥΥ και στην ανισορροπία παραγωγής κυτοκινών²¹⁴. Πράγματι, τα περιστατικά μας, με εμφανή καταθλιπτική συμπτωματολογία και ιδιαίτερη ψυχοπαθολογία είχαν οριακά αυξημένες τιμές IL-10 στο γενικό σύνολο, ενώ η σχέση της IL-10 με την κλίμακα Zung ισχυροποιήθηκε όταν η ανάλυση περιορίστηκε μόνο στα περιστατικά Β κυτταρικής σειράς σε συμφωνία με τους Lech-Maranda και Duletić-Nacinović,^{209,210,215}. Συνεπώς, παρόλο που στο σύνολο των ασθενών η IL-10 είχε αμφιλεγόμενη προγνωστική αξία επιβίωσης (βλ. παραπάνω) η IL-10 μπορεί τελικά να είναι ένας βιοδείκτης που προβλέπει το ρυθμό υποτροπής, όσο και με γενικότερη καταθλιπτική συμπτωματολογία στην υποομάδα Β λεμφωμάτων. Συμπεραίνουμε

λοιπόν ότι η IL-10 χρήζει περαιτέρω διερεύνησης αναφορικά με την επιβίωση και την ψυχοπαθολογία ασθενών με B-NHL.

Η IL-1 ενέχεται στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από λοιμώξεις και σε περιπτώσεις φλεγμονής, ενώ παίζει σημαντικό ρόλο εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και συγκεκριμένα στην κατάθλιψη, στο διπολικό σύνδρομο, στη σχιζοφρένεια, στην ψύχωση^{216,217}. Σε συμφωνία με το ότι ο δείκτης CRP (και σε μικρότερο βαθμό η β₂-μικροσφαιρίνη) έχει περιγραφεί να συμμετέχει στην ενεργοποίηση των καταρρακτών σηματοδότησης της IL-1, μια μεγάλη μετα-ανάλυση της συσχέτισης των IL-1 και CRP σε κλινικά και δείγματα κοινότητας (rapid tests) 20-ετίας, κατέδειξε ότι υπάρχει όντως συσχέτιση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τα επίπεδα των IL-1 & CRP αντίστοιχα²¹⁸. Η σχέση αυτή, και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σε περιβάλλον λεμφώματος δε φαίνεται ότι μπορεί να επεκταθεί. Δηλαδή, κατά τη βιβλιογραφία, οι σχέσεις “επίπεδα IL-1-CRP-φλεγμονή” και “IL-1-CRP-λέμφωμα” είναι δύο διακριτά φαινόμενα τα οποία μπορεί μεν να συνυπάρχουν ως ολότητες, πλην όμως δεν ανταποκρίνονται σε διακριτή σχέση αιτίου-αιτιατού. Στα περιστατικά λοιπόν της παρούσας μελέτης, παρατηρήσαμε ότι επίπεδα της IL-1α μετά τη θεραπεία παρέμειναν σταθερά, γεγονός που ίσως ανεξαρτητοποιεί τη συγκεκριμένη ιντερλευκίνη από τη λεμφωματική νόσο και συνάδει με το ότι τα αυξημένα επίπεδα αυτής πιθανώς να οφείλονται στην έντονη καταθλιπτική συμπτωματολογία και την τάση ψυχωτισμού των περιστατικών η οποία είναι φανερή και μετά το πέρας της θεραπείας.

Αναφορικά με την IL-1Ra έχει δημοσιευθεί η ισχυρή συσχέτιση της κυτοκίνης IL-1Ra με λέμφωμα από τα βλαστικά κέντρα και με διάχυτο από Β μεγάλα κύτταρα²¹⁹, σε αντίθεση με αποτελέσματα άλλων μελετών^{146,220}. Γνωρίζουμε επίσης από μελέτες που έχουν γίνει στα πλαίσια της παθογένειας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ότι η IL-1 και ο φυσικός ανασταλτής της IL-1Ra, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της φλεγμονώδους και ανοσολογικής διαδικασίας στην αρθρίτιδα. Η καταστολή της IL-1 ή του γονιδίου της, οδηγεί σε σημαντική ύφεση της αρθρίτιδας επαγόμενης από κολλαγόνο. Τροποποιημένα ποντίκια, που υπερπαράγουν IL-1,

εμφανίζουν σοβαρή αρθρική υπερπλασία και καταστροφή άρθρωσης και οστών, ενώ αντίθετα, ποντίκια που υπερεκφράζουν IL-1Ra, προστατεύονται από την ανάπτυξη αρθρίτιδας²²¹.

Η ικανότητα της IL-1 να προσδέεται στον υποδοχέα της γενικά ελέγχεται από τα επίπεδα του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, IL-1Ra, γεγονός που θα μπορούσε να σημαίνει ότι και ο IL-1Ra θα μπορούσε ενδεχομένως να σχετίζεται ομοίως με την παθογένεση ή και την πρόοδο νόσων του ΚΝΣ. Σε συμφωνία με την άποψη αυτή, βρίσκουμε μελετες που παρέχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν το ρόλο του συστήματος της IL-1RA στην παθογένεση νόσων του ΚΝΣ^{222,223}. Συγκεκριμένα, οι Dahl et al (2014) δείχνουν ότι τα επίπεδα IL-1Ra σε ασθενείς με διπολικό σύνδρομο είναι υψηλότερα από μάρτυρες ασθενείς της ίδιας ηλικιακής ομάδας, επανερχόμενα όμως στα φυσιολογικά όρια μετά από την ενδεδειγμένη θεραπεία. Συνεπώς, τα επίπεδα της IL-1Ra είναι ένας πιθανός βιοδείκτης πρόβλεψης/ανταπόκρισης των ασθενών με διπολικό σύνδρομο σε αντικαταθλιπτική θεραπεία. Το ερώτημα βέβαια παραμένει, τουλάχιστο σε ότι αφορά στην παρούσα εργασία, κατά πόσο η IL-1Ra θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης ασθενών με λέμφωμα στη θεραπευτική παρέμβαση. Σε απάντηση του ερωτήματος αυτού σημειώνουμε πως, παρόλο που τα επίπεδα της IL-1Ra βρέθηκαν να είναι μειωμένα μετά τη θεραπεία, η μείωση αυτή φάνηκε να είναι ανεξάρτητη της ανταπόκρισης του συνόλου των ασθενών στη θεραπεία. Συνεπώς η IL-1Ra δεν φαίνεται να μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση ασθενών με λέμφωμα στην θεραπεία. Παρατηρώντας δε, την ψυχομετρική κατάσταση των ασθενών αυτών η οποία δεν άλλαξε μετά την θεραπεία, ενδεχομένως να δηλώνει ότι η τιμή της συγκεκριμένης ιντερλευκίνης στη μελέτη μας πυροδοτείται από το εναρκτήριο γεγονός ανοσολογικής διαταραχής, που οδήγησε και συντήρησε το λέμφωμα.

Το εύλογο ερώτημα που γεννάται στο σημείο αυτό είναι κατά πόσο οι IL-1Ra/IL-1 θα είχαν αξία πρόβλεψης/πρόγνωσης σε κάποια υποσύνολα (δηλ. σε συγκεκριμένο ιστολογικό υπότυπο) ασθενών. Προκειμένου να προσεγγίσουμε την ερώτηση αυτή,

εξετάσαμε την πορεία της επιβίωσης ελεύθερης νόσου ανά ιστολογικό τύπο λεμφώματος. Πράγματι, η ανάλυσή μας απέδειξε ότι στους ασθενείς με B-NHL η επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν δυσμενέστερη όσο ψηλότερα ήταν τα επίπεδα της IL-1 και χαμηλότερα της IL-1Ra. Αντίθετα, το σύστημα IL-1 μεμονωμένα ή ως σύνολο δεν μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση των ασθενών με B-NHL στην θεραπευτική παρέμβαση. Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε λοιπόν ότι οι μεμονωμένοι δείκτες IL-1 & IL-1Ra δεν έχουν αξία πρόβλεψης ανταπόκρισης στην θεραπεία (τόσο συνολικά στο λέμφωμα όσο και σε B-NHL), έχουν ωστόσο πιθανή προγνωστική αξία για την επιβίωση των ασθενών με B-NHL. Με δεδομένο ότι δεν επιβεβαιώθηκε η σχέση της IL-1 με την παρουσία λεμφώματος στο δείγμα της μελέτης αυτής, η αρνητική σχέση της IL-1 με την ελεύθερης νόσου επιβίωση που παρατηρήθηκε στα B-NHL περιστατικά να είναι αποτέλεσμα effect modifiers όπως η επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία των ασθενών του δείγματος. Έχει ήδη δειχθεί ότι νευροενδοκρινικές μεταβολές επηρεάζουν αρνητικά την πορεία των ασθενών με νεοπλασίες²²⁴.

Τα αποτελέσματα μας, σε συνδυασμό με την εργασία άλλων ερευνητών στο ΚΝΣ (βλ. παραπάνω) δείχνουν ότι το σύστημα IL-1/IL-1RA χρήζει περαιτέρω διερεύνησης αναφορικά με την προγνωστική επιβίωση και την ψυχοπαθολογία ασθενών στους υπότυπους των B-NHL.

Γνωρίζοντας από παλαιότερα δεδομένα, ότι η IL-10 προάγει την παραγωγή του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, το αποτέλεσμα της IL-1Ra στη δική μας σειρά των ασθενών θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι αποτέλεσμα της δράσης της IL-10, που συσχετίζεται με την εμφάνιση λεμφώματος²²⁵. Η πτώση των τιμών μετά θεραπεία ακολουθεί την πτώση της IL-10. Επιπλέον, η πτώση των τιμών της IL-1Ra μετά την θεραπεία, ανεξαρτήτως έκβασης νόσου, ίσως να οφείλεται στην ανοσοτροποποιητική θεραπεία, που έλαβε ικανό ποσοστό των ασθενών. Ειδικότερα η ομάδα των ασθενών με πρωτοπαθές T-δερματικό λέμφωμα, έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως μεθοτρεξάτη. Από προηγούμενες μελέτες που έχουν γίνει στη θεραπεία ασθενών με

ηπατίτιδα C με ιντερφερόνη, φαίνεται ότι αυτή επάγει την αύξηση των επιπέδων IL-1Ra από την πρώτη κιόλας εβδομάδα της θεραπείας και ότι η αύξηση αυτή διατηρείται για μήνες μετά τη διακοπή θεραπείας και είναι ανεξάρτητη της ανταπόκρισης του HCV ²²⁶. Μέχρι σήμερα, δεν είναι απολύτως κατανοητή η δράση της ιντερφερόνης στις λοιπές κυτοκίνες. Εν γένει, προάγει την παραγωγή κυττάρων φυσικών φονέων (NK), που στοχεύουν με τη σειρά τους νεοπλασματικά κύτταρα, παρεμβαίνει στην ανισορροπία Th1/Th2 ανοσολογικής απάντησης σε συνεργασία με τις ιντερλευκίνες 18 και 21, και παρεμβαίνει στην μεταγραφή του RNA μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού STAT3, οδηγώντας στην έκφραση άλλων κυτοκινών με προφλεγμονώδη ή αντιφλεγμονώδη δράση ²²⁷. Ένα επίσης σημαντικό ποσοστό ασθενών έλαβε μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για λέμφωμα από B-κύτταρα. Υπάρχουν λίγες μελέτες, που δείχνουν ότι ο θεραπευτικός παράγοντας οδηγεί σε παροδική πτώση των τιμών ιντερλευκινών όπως η IL-1Ra, παράλληλα με την μείωση των Β-λεμφοκυττάρων. Η σημασία του αποτελέσματος δεν είναι απολύτως διευκρινισμένη, αν δηλαδή αποδίδεται στην παροδική εξαφάνιση των Β-λεμφοκυττάρων ή στην επιτυχή καταστολή του φλεγμονώδους υποστρώματος της νόσου ²²⁸.

Αναφορικά με την ιντερλευκίνη IL-2 βρήκαμε ότι η αύξηση των τιμών της IL-2 στον ορό του αίματος σχετίζεται με δυσμενέστερη επιβίωση. Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρονται και σε παλαιότερη μελέτη, όπου τα αυξημένα επίπεδα της IL-2 (αλλά όχι IL-10) στον ορό συσχετιζόνταν με μειωμένη επιβίωση των ασθενών με λέμφωμα ²²⁹. Έχει ανεφερθεί επίσης στη βιβλιογραφία, ότι τα επίπεδα της IL-2 στον ορό ασθενών με σχιζοφρένεια είναι στατιστικά υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα των υγιών ²³⁰, ενώ τα κλασσικά αντιψυχωσικά φάρμακα ρισπεριδόνη και αλοπεριδόλη βελτιώνουν την κλινική εικόνα του ασθενούς μειώνοντας ταυτόχρονα και τα επίπεδα της IL-2 στο πλάσμα, γεγονός που δηλώνει ότι η IL-2 ενδέχεται να είναι δείκτης πρόβλεψης της κλινικής δράσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια ²³¹.

Παράλληλα, και σε συμφωνία με έναν πιθανό ρόλο των υψηλών επιπέδων της IL-2 στο πλάσμα ως αρωγούς στη διάγνωση διπολικών διαταραχών και του πρώτου σχιζοφρενικού επεισοδίου ^{232,233}, η υψηλή τιμή του δείκτη SCL-90R συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά στην παρούσα μελέτη με αυξημένες τιμές IL-2 (και IL-10) στον αντρικό πληθυσμό, γεγονός που ενδεικνύει μια πιθανή σχέση της IL-2 με τις ψυχικές διαταραχές που επάγουν το λέμφωμα και η καταπολέμησή του. Η φυσιολογική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι υπό διερεύνηση, δεδομένου ότι δεν είναι γνωστή κάποια φυλοεξαρτώμενη μεταβολή των επιπέδων της IL-2 ούτε σε ασθένειες συμπεριφοράς ούτε και σε λεμφώματα.

Το σύστημα του πλασμινογόνου είναι πολύ σημαντικό κατά τη αναδιαμόρφωση (της εξωκυττάριας ουσίας) των ιστών κατά την ανάπτυξη του οργανισμού καθώς και μετά από τραυματισμούς. Οι τραυματισμοί οδηγούν σε παροδική τοπική φλεγμονή ενώ σε παθολογικές καταστάσεις η φλεγμονή γίνεται μόνιμη. Η σχέση του ισοζυγίου του πλασμινογόνου με τους φλεγμονώδεις παράγοντες έχει επιβεβαιωθεί σε ασθένειες όπως ο ερυθρωματώδης λύκος ²³⁴, η σήψη ²³⁵, το άσθμα ²³⁶, ενώ ο suPAR είναι ομοίως αυξημένος και σε καρδιομεταβολικές φλεγμονώδεις παθήσεις όπως ο διαβήτης και η αθηροσκλήρωση ²³⁷. Τα καρκινικά κύτταρα εκμεταλλεύονται το σύστημα του πλασμινογόνου προκειμένου να καταφέρουν να αποικοδομήσουν την εξωκυττάρια ουσία κατά την επέκτασή τους, με αποτέλεσμα ο καρκίνος ως ένα βαθμό μπορεί να θεωρηθεί ως φλεγμονώδες νόσημα (βλ. παραπάνω). Γενικά, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του suPAR, γεγονός που έχει διαπιστωθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων συμπαγών νεοπλασιών ²³⁸. Έτσι δεν είναι περίεργο ότι ο suPAR βρίσκεται αυξημένος σε καρκίνους του αναπνευστικού συστήματος ²³⁹. Στο γαστρικό καρκίνο, ο suPAR φαίνεται να έχει και προγνωστική αξία καθώς αυξημένες τιμές του σχετίζονται με κακή πρόγνωση ¹³⁸.

Ενδιαφέρον επίσης για το σκοπό της παρούσας εργασίας αποτελεί το γεγονός ότι ο suPAR πιθανώς να έχει διαγνωστική αξία σε NHL ²⁴⁰, όσο και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ²⁴¹. Παρόλο που ο πιθανός βιοδιαγνωστικός ρόλος του suPAR στη

σχιζοφρένεια και το λέμφωμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες, τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν την άποψη αυτή. Συγκεκριμένα, σε συμφωνία με τους Fidan et al (2013), τα επίπεδα ορού του suPAR ήταν αυξημένα σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου, ενώ και το SCL-90R επέδειξε θετική σχέση του suPAR (συνιστώσα του άγχους και του ψυχωτισμού) με τα T λεμφώματα. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν αναλογιστεί κανείς ότι με την εξαίρεση του suPAR, καμία από τις ιντερλευκίνες που μελετήθηκαν δεν συσχετίστηκε με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των ασθενών όπως ο νευρωτισμός, ο ψυχωτισμός η εσωστρέφεια/εξωστρέφεια και η επιθετικότητα, και τούτο μάλιστα παρά τα σημαντικά βιβλιογραφικά δεδομένα που συνηγορούν στο αντίθετο^{204–206}.

Συνολικά, ένα από τα βασικότερα συμπεράσματα της παρούσας εργασίας είναι ότι φαινομενικά ασύνδετες ασθένειες, όπως το λέμφωμα και οι διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μπορεί να μην είναι τόσο ασύνδετες μεταξύ τους. Τουναντίον, φαίνεται ότι η φλεγμονή ίσως να αποτελεί τον κοινό παρονομαστή των δύο αυτών καταστάσεων.

Ένας σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης αλλά και πολλών άλλων προηγούμενων, είναι ότι χρησιμοποιήθηκαν δείγματα αίματος κατά τη διάγνωση του λεμφώματος. Το γεγονός αυτό, εγείρει ανησυχία στην απόδειξη αιτίας-αιτιατού κάνοντας δύσκολη την ερμηνεία των αλλαγών κυτοκινών που προδιαθέτουν σε λέμφωμα, από αυτές που αποτελούν το προϊόν των κακοήθων κυττάρων ή από αλλαγές του μικροπεριβάλλοντος ως απάντηση στο λέμφωμα. Παρότι φαίνεται ότι η φλεγμονή είναι ένα γενικευμένο πρόβλημα των άρρωστων ιστών, μιας και η φλεγμονή συνυπάρχει με πολλές παθολογίες, όπως π.χ. ο διαβήτης και το Alzheimer's, η απάντηση της αλληλουχίας των γεγονότων και της μεταξύ τους παθογενετικής σχέσης θα απαιτήσει πολύχρονη προσπάθεια από πολλά ερευνητικά εργαστήρια ανά τον κόσμο. Αντίθετα, κάποια εξειδικευμένα ερωτήματα που εγείρει η παρούσα εργασία μπορούν να προσεγγιστούν πιο εύκολα. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματά μας ενδεικνύουν ότι οι αναλυθέντες βιοδείκτες έχουν διαφορετική προβλεπτική και διαγνωστική αξία, ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο του

λεμφώματος. Έτσι, το λέμφωμα από Β κύτταρα φαίνεται να μπορεί να περιγραφεί από το σύστημα της IL-1Ra και ενδεχομένως από την IL-2 και IL-10, τόσο σε αιματολογικό (θεραπεία-επιβίωση) όσο και ψυχιατρικό επίπεδο. Αντίθετα, τα T λεμφώματα ίσως περιγράφονται καλύτερα από τις μεταβολές του suPAR. Επανάληψη των πειραμάτων μας υπό το πρίσμα αυτό, καθώς και εμπλουτισμός του διαγνωστικού οπλοστασίου με περαιτέρω συμβατούς δείκτες ανά περίπτωση, αναμένεται ενδεχομένως να αναδείξει μια κλινικώς πολύτιμη σχέση μεταξύ της παθοφυσιολογίας των λεμφωμάτων αυτών και των ασθενειών της συμπεριφοράς και να οδηγήσει σε αποτελεσματικότερη θεραπευτική παρέμβαση

Συνολικά, ένα από τα βασικότερα συμπεράσματα της παρούσας εργασίας είναι ότι φαινομενικά ασύνδετες ασθένειες, όπως το λέμφωμα και οι διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μπορεί να μην είναι και τόσο ασύνδετες μεταξύ τους. Σε συμφωνία με την άποψη αυτή, το 2007 βρέθηκε ότι η «επιγενετική υπογραφή» των γονιδιακών χαρακτηριστικών της σχιζοφρένειας ανταποκρίνεται σε αντικαρκινικά φάρμακα ²⁴². Παρόλο που ο ακριβής ορισμός της επιγενετικής δεν είναι κοινά αποδεκτός, η επιγενετική γενικά περιγράφει την προσβασιμότητα των γονιδίων σε ρυθμιστικούς παράγοντες, όπως είναι οι μεταγραφικοί παράγοντες, οι οποίοι δένονται στους υποκινητές των γονιδίων ελέγχοντας την έκφρασή τους. Γενικά, μετά την ενηλικίωση (ή κατά πως ορίζει η φυσιολογία ενός υγιούς κυττάρου), κάποια γονίδια «κλειδώνονται» σε απρόσιτες υπερμοριακές δομές (νουκλεοσώματα-στη λογική της αρχειοθέτησης ηλεκτρονικών φακέλων στις βιβλιοθήκες ZIP) με αποτέλεσμα ο υποκινητής τους να είναι απρόσιτος στους μεταγραφικούς παράγοντες (epigenetic gene silencing). Ο καρκίνος είναι γνωστό πως αλλάζει την επιγενετική, ξεκλειδώνοντας γονίδια ανάπτυξης (π.χ. εμβρυικής ή παιδικής ηλικίας) γεγονός που επιτρέπει την πρόσβαση των μεταγραφικών πρωτεϊνών, οδηγώντας εν τέλει στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Αντικαρκινικά φάρμακα όπως οι ανθρακυκλίνες ανθίστανται στην επιγενετική αλλοίωση των καρκινικών κυττάρων, αποτελώντας βασικά όπλα αντιμετώπισης των νεοπλασιών. Απ'ότι φαίνεται στη σχιζοφρένεια υπάρχουν παρόμοιες επιγενετικές αλλοιώσεις με τη λευχαιμία - και μάλιστα, κάποιες ανθρακυκλίνες έχουν δειχτεί να

διαθέτουν αντιψυχωσική δράση^{243,244}. Παρόμοια δράση έχει αποδοθεί και σε άλλο φαρμακευτικό παράγοντα τη βορινοστάτη (Zolinda), το 2006 για τη θεραπεία των πρωτοπαθών Τ-δερματικών λεμφωμάτων²⁴⁵. Ο μηχανισμός δράσης της βορινοστάτης σχετίζεται με τη μετάθεση της ισορροπίας του συστήματος ακετυλίωσης-αποακετυλίωσης των ιστονών, δηλ. των πρωτεϊνών που «πακετάρουν» τα γονίδια στα νουκλεοσώματα προς την αυξημένη ακετυλίωση που με τη σειρά της αντιστοιχεί σε επιγενετική σίγαση (αποκλιμάκωση του καρκίνου αλλά και της σχιζοφρένειας κατά την Kurita et al 2012²⁴⁵. Αλλά ποιος μπορεί να είναι ο κοινός παρονομαστής μεταξύ σχιζοφρένειας, Τ Δερματικών Λεμφωμάτων και αιματολογικών νεοπλασιών γενικότερα; (η βορινοστάτη δεν κατόρθωσε να πάρει την ένδειξη στην οξεία μυελογενή λευχαιμία παρόλο που φάνηκε να έχει κάποια δράση); Τον τελευταίο χρόνο παρατηρούμε πληθώρα δημοσιεύσεων που συσχετίζουν τους αναστολείς απακετυλάσης ιστονών (Histone Deacetylase Inhibitors- HDACIs) με αντιφλεγμονώδη δράση σε διάφορους ιστούς²⁴⁶, σε κυτταρικά μοντέλα αρθρίτιδας²⁴⁷, σε διαβήτη²⁴⁸ και σε ζωικά μοντέλα εγκεφαλομυελίτιδας²⁴⁹. Συνεπώς, φαίνεται ότι η φλεγμονή μάλλον αποτελεί κοινό παρονομαστή κάποιων αιματολογικών κακοηθειών και νόσων του ΚΝΣ.

Η παραπάνω διαπίστωση έχει μεγάλη σημασία για την συνέχιση της παρούσας εργασίας. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι οι αναλυθέντες δείκτες έχουν διαφορετική προβλεπτική και διαγνωστική αξία, ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο του λεμφώματος. Επανάληψη των πειραμάτων μας υπό το πρίσμα ότι η φλεγμονή είναι ο κοινός παρονομαστής μεταξύ λεμφωμάτων και νόσων του ΚΝΣ, σε συνδυασμό με τη χρήση ή όχι επιγενετικών ρυθμιστικών φαρμάκων, καθώς και εμπλουτισμός των διαγνωστικών μεθόδων με περαιτέρω συμβατούς δείκτες ανά περίπτωση, αναμένεται να αναδείξει την κλινικώς πολύτιμη σχέση μεταξύ της παθοφυσιολογίας των λεμφωμάτων αυτών και των ασθενειών της συμπεριφοράς οδηγώντας σε αποτελεσματικότερη, προσωποποιημένη θεραπευτική παρέμβαση των ασθενών.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα διατριβή προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Οι ασθενείς με λέμφωμα εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ψυχοπαθολογίας όπως ψυχωτισμό, καταναγκασμό, κατάθλιψη, νευρωτισμό.
2. Ασθενείς και άμεσο οικογενειακό περιβάλλον είχαν παρόμοιο ψυχομετρικό αποτύπωμα, που ίσως σημαίνει αμφίδρομη συναισθηματική σχέση.
3. Η IL-10 και το suPAR συσχετίζεται με το φορτίο της νόσου. Αυξημένα επίπεδα της IL-10 σχετίζονται με δυσμενέστερη ελεύθερης νόσου επιβίωση.
4. Η IL-10 συσχετίζεται με καταθλιπτική συμπτωματολογία, ιδιαίτερα στα B-NHL, IL-10 συσχετίζεται με σωματοποίηση, άγχος, ψυχωτισμός και επιθετικότητα.
5. Ο δείκτης suPAR συσχετίστηκε θετικά με την κλίμακα κατάθλιψης Zung, και την κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL-90R.
6. Η IL-2 συσχετίζεται με τάσεις ψυχαναγκασμού, με άγχος και ψυχωτισμό.
7. Έτσι, ενώ οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-10 καθώς και ο δείκτης ήπιας φλεγμονής suPAR δε μπορούν να προβλέψουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα (predictive response biomarker), φαίνεται όμως ότι έχουν προγνωστική αξία (prognostic response biomarker). Οι IL-1, IL-2, IL-10 και ενδεχομένως suPAR αποτελούν δυσμενή παράγοντα πρόγνωσης ελεύθερης νόσου επιβίωσης ενώ η IL-1Ra αναδείχθηκε ευνοϊκός παράγοντας.
8. Η μείωση των επιπέδων των IL-1Ra, IL-2, IL-10 και suPAR μετά τη θεραπεία απεικονίζει την σχέση των παραπάνω με τη λεμφωματική νόσο.
9. Ενώ η φλεγμονή μειώνεται μετά το πέρας της θεραπείας, στοιχεία της προσωπικότητας των ασθενών αυτών, δε φαίνεται να μεταβάλλονται, στοιχειοθετώντας έτσι εγκατεστημένη ψυχοπαθολογία.
10. Η IL-1 δεν αποτελεί ειδικό δείκτη της νόσου.
11. Η φλεγμονή ενδέχεται να είναι κοινός παρανομαστής μεταξύ λεμφωμάτων και νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος.
12. Φάρμακα με αντικαρκινική δράση ίσως έχουν ενεργότητα και σε ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι οι δύο αυτές οικογένειες ασθενειών μπορεί να έχουν κοινές καταβολές. εφόσον ισχύει

η υπόθεση αυτή, θα είχε ενδιαφέρον η φαρμακευτική εξέλιξη των παραπάνω αντικαρκινικών ουσιών για ασθένειες του ΚΝΣ (drug repositioning).

10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά τις δεκαετίες '80 και '90 έγινε συστηματική προσπάθεια να απαντηθεί το ερώτημα κατά πόσο κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ατόμου είναι πιθανόν να συνδέονται με μηχανισμούς ανάπτυξης νεοπλασιών ή και με την επιδείνωση αυτών. Αν και υπάρχουν διάφορες μελέτες που ασχολούνται με την υπόθεση αυτή σε ασθενείς διαφόρων συμπαγών νεοπλασιών, εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν έχουν δημοσιευτεί αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς με λέμφωμα. Η ομάδα των λεμφωμάτων Hodgkin και μη Hodgkin αποτελείται από νοσήματα με ετερογένεια, συνήθως ευνοϊκή πρόγνωση, ιδιαίτερες εντοπίσεις νόσου και ιδιαίτερα γενετικά χαρακτηριστικά που την καθιστούν ενδιαφέρουσα ως μια ομάδα όπου δυνητικά μπορεί να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση ψυχισμού και του νευρικού-ανοσολογικού συστήματος στην ανάπτυξη της νόσου και ενδεχομένως σε μια ιδιαίτερη θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον, η δραστηριότητα διαφόρων κυτοκινών στο λέμφωμα έχει ερευνηθεί στο παρελθόν, ενώ συγκεκριμένες κυτοκίνες όπως η IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , IL-10, και IL-18 έχουν συσχετιστεί με την παρουσία ψυχοπαθολογικών καταστάσεων που διέπονται από υψηλά επίπεδα stress.

Μέθοδος: 77 ασθενείς με λέμφωμα κλήθηκαν να συμπληρώσουν την κλίμακα κατάθλιψης Zung, την κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL-90R και τα ερωτηματολόγια προσωπικότητας HDHQ και EPQ, τόσο κατά τη διάγνωση της νόσου όσο και μετά τη θεραπεία. Τα ίδια εργαλεία δόθηκαν και στους οικείους των ασθενών. Ταυτόχρονα, σε 49 περιστατικά, λάβαμε ορό αίματος προκειμένου να μετρηθούν με τη μέθοδο ELISA τα επίπεδα των ιντερλευκινών IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-10 και του δείκτη φλεγμονής suPAR (soluble urokinase plasminogen activating receptor), προ και μετά θεραπεία.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με λέμφωμα εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ψυχοπαθολογίας όπως ψυχωτισμό, καταναγκασμό, κατάθλιψη, νευρωτισμό. Τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά εμφανίζει και το οικογενειακό περιβάλλον τους. Οι ιντερλευκίνες IL-10 και IL-2 και ο δείκτης φλεγμονής suPAR συσχετίστηκαν θετικά με χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των ασθενών όπως άγχος, κατάθλιψη,

ψυχαναγκασμό και ψυχωτισμό. Ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανταποκρίθηκε στην ενδεδειγμένη θεραπεία (85%), και όλοι οι ανοσολογικοί δείκτες που μελετήθηκαν (πλην της IL-1) μειώθηκαν μετά τη θεραπεία, το ψυχομετρικό αποτύπωμα των ασθενών παρέμεινε σταθερό. Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά, φάνηκε η θετική σχέση των IL-10 και suPAR με το φορτίο της νόσου, ενώ αυξημένα επίπεδα IL-1, IL-2, IL-10 και οριακά του suPAR συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη ελεύθερης νόσου επιβίωση. Η IL-1Ra αναδείχθηκε ως ευνοϊκός παράγοντας πρόγνωσης.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με λέμφωμα έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσωπικότητας και μία εγκατεστημένη ψυχοπαθολογία η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και παρακολούθησης. Η μείωση των επιπέδων των IL-1Ra, IL-2, IL-10 και suPAR μετά τη θεραπεία απεικονίζει την σχέση των παραπάνω με τη λεμφωματική νόσο, ενώ η IL-1 δεν αποτελεί ειδικό δείκτη της νόσου. Οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-10 και ο δείκτης ήπιας φλεγμονής suPAR αν και δε μπορούν να προβλέψουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, φαίνεται όμως ότι έχουν προγνωστική αξία στο λέμφωμα. Η φλεγμονή ενδέχεται να είναι κοινός παρανομαστής μεταξύ λεμφωμάτων και νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η παρούσα εργασία, ελπίζουμε να αποτελέσει αφετηρία για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ των συμπεριφορικών νόσων, της παθογένειας των αιματολογικών καρκίνων και των σχετιζόμενων και με τις δύο αυτές κατηγορίες ανοσολογικών-φλεγμονωδών ανταποκρίσεων.

11.ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

During the 80's and 90's, there has been an intensive research to answer the question of whether special personality traits are interconnected with the mechanism of neoplasia development and/or tumor prognosis. Although there are various studies investigating this association in solid tumors, to our knowledge, no published data exists based on Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. For this reason, we collected data from such patients and tried to elucidate their psychometric patterns. Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma, is group of patients with heterogeneity, usually good prognosis, special site locations and special genetic characteristics. Consequently, this group is of great interest to investigate the influence of personality traits (as a part of central nervous system response) in the development of the malignancy which could lead in a divergent therapeutic approach. Furthermore, the activity of various cytokines such as IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-10 and IL-18 have been associated with the presence of certain psychopathology, dominated by high level of stress.

Methods: We collected 77 patients with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma and studied their psychometric profile via Zung Depression Scale, SCL-90R Psychopathology Scale, EPQ personality questionnaire and HQHQ questionnaire for Hostility. The instruments were given at the time of diagnosis as well as at post treatment phase, to all patients and their family care-givers. Additionally, we collected blood serum samples from 49 patients at the time of diagnosis and post treatment, in order to measure the levels of interleukins IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-10 and the inflammation index suPAR (soluble urokinase plasminogen activating receptor) by ELISA.

Results: Lymphoma patients have special psychopathology such as psychotism, compulsiveness, depression and neurotism, while the same characteristics are present in their family care-givers. IL-10, IL-2 and suPAR were positively associated with anxiety, depression, obsessiveness-compulsiveness and psychotism. Although the majority of patients responded to treatment (CR:85%) and all the immunological

markers but IL-1 were significantly reduced, the psychopathology of these patients remained the same. Regarding the clinical characteristics, IL-10 and suPAR were positively associated with disease activity, whereas increased levels of IL-1, IL-2, IL-10 (and suPAR at borderline level) were associated with worse Progression Free Survival (PFS). IL-1Ra was revealed as a favorable prognostic marker for PFS.

Conclusions: Lymphoma patients have certain personality characteristics and established psychopathology which should be noticed and investigated further. The reduction of IL-1, IL-1Ra, IL-2 and suPAR after treatment, indicates the association of these markers with lymphoma, while the same does not apply for IL-1. Although IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-10 and suPAR do not have predictive value in terms of treatment response, it seems that they have prognostic value. Inflammation might be an intersection between lymphomas and central nervous system disorders.

We are hoping the present study to contribute to a better understanding of the relation of biobehavioural sciences with the pathogenesis of haematologic neoplasia and the related with them immune-inflammatory responses.

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V. & Morimoto, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 5, 617–625 (2004).
2. Roitt IM, Brostoff J, David K. & Male DK. Immunology 6th edition, London: Mosby. (2001).
3. Delves, P. J. & Roitt, I. M. The immune system. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 343, 37–49 (2000).
4. Tayal, V. & Kalra, B. S. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics — An update. *European Journal of Pharmacology* 579, 1–12 (2008).
5. Elsabahy, M. & Wooley, K. L. Cytokines as biomarkers of nanoparticle immunotoxicity. *Chemical Society Reviews* (2013). doi:10.1039/c3cs60064e
6. Antoni, M. H. *et al.* The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* 6, 240–248 (2006).
7. Holden, R. J., Pakula, I. S. & Mooney, P. A. An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. *Med. Hypotheses* 51, 309–314 (1998).
8. Griffin, J. F. T. Stress and immunity: A unifying concept. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 20, 263–312 (1989).
9. SELYE, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 6, 117–230 (1946).
10. Selye, H. The evolution of the stress concept. *Am. Sci.* 61, 692–699 (1973).
11. Glaser, R. & Kiecolt-Glaser, J. K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 243–251 (2005).
12. Webster Marketon, J. I. & Glaser, R. Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology* 252, 16–26 (2008).
13. Ader, R., Cohen, N. & Felten, D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345, 99–103 (1995).
14. Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V. & Sung, B. Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. *Clinical Cancer Research* 15, 425–430 (2009).
15. Kundu, J. & Surh, Y. Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 659, 15–30 (2008).
16. Glaser, R., Thorn, B. E., Tarr, K. L., Kiecolt-Glaser, J. K. & D’Ambrosio, S. M. Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychol* 4, 403–412 (1985).
17. Sephton, S. E. *et al.* Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer. *Brain Behav. Immun.* 23, 1148–1155 (2009).
18. Lutgendorf, S. K. *et al.* Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 95, 808–815 (2002).
19. Costanzo, E. S. *et al.* Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer* 104, 305–313 (2005).

20. Harris, N. L. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84, 1361–1392 (1994).
21. Swerdlow, S. H. & International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. (International Agency for Research on Cancer, 2008).
22. Ferlay J *et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *GLOBOCAN 2012 v1.0* at <<http://globocan.iarc.fr>> Accessed on: 29/3/2014
 - a) Hodgkin lymphoma - Estimated incidence, all ages: male:
http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=8250&title=Hodgkin+lymphoma&sex=1&type=0&window=1&europ e=4&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
 - Hodgkin lymphoma - Estimated incidence, all ages: female:
http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=8250&title=Hodgkin+lymphoma&sex=2&type=0&window=1&europ e=4&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
 - b) Europe: Estimated age-standardized incidence and mortality rates
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
 - c) Country: Greece: Most frequent cancers in men/women, 2012
<http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=300>
 - d) Non Hodgkin lymphoma - Estimated incidence, all ages: male:
http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=19260&title=Non-Hodgkin+lymphoma&sex=1&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europ e=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
 - Non Hodgkin lymphoma - Estimated incidence, all ages: female:
http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=19260&title=Non-Hodgkin+lymphoma&sex=2&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europ e=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
23. MACMAHON, B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 10, 1045–1054 (1957).
24. MacMahon, B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26, 1189–1201 (1966).
25. Correa, P. & O'Connor, G. T. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int. J. Cancer* 8, 192–201 (1971).
26. Cartwright, R. A. & Watkins, G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol* 22, 11–26 (2004).
27. Küppers, R. *et al.* Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 10962–10966 (1994).

28. Joos, S. *et al.* Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res.* 60, 549–552 (2000).
29. Kapatai, G. & Murray, P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 60, 1342–1349 (2007).
30. Lam, N. & Sugden, B. CD40 and its viral mimic, LMP1: similar means to different ends. *Cell. Signal.* 15, 9–16 (2003).
31. Kennedy, G., Komano, J. & Sugden, B. Epstein-Barr virus provides a survival factor to Burkitt's lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 14269–14274 (2003).
32. Poppema, S., Potters, M., Emmens, R., Visser, L. & van den Berg, A. Immune reactions in classical Hodgkin's lymphoma. *Semin. Hematol.* 36, 253–259 (1999).
33. Roers, A., Montesinos-Rongen, M., Hansmann, M. L., Rajewsky, K. & Küppers, R. Amplification of TCRbeta gene rearrangements from micromanipulated single cells: T cells rosetting around Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease are polyclonal. *Eur. J. Immunol.* 28, 2424–2431 (1998).
34. Siddon, A., Lozovatsky, L., Mohamed, A. & Hudnall, S. D. Human herpesvirus 6 positive Reed-Sternberg cells in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 158, 635–643 (2012).
35. Skinnider, B. F. & Mak, T. W. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 99, 4283–4297 (2002).
36. De la Cruz-Merino, L. *et al.* Role of immune escape mechanisms in Hodgkin's lymphoma development and progression: a whole new world with therapeutic implications. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 756353 (2012).
37. Διδακτικό και Ερευνητικό Προσωπικό του Τομέως Παθολογίας. *Εσωτερική Παθολογία Τόμος Ι.* (Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2η έκδοση, 2010).
38. Swerdlow, S. H. & International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* (International Agency for Research on Cancer, 2008).
39. Mani, H. & Jaffe, E. S. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 9, 206–216 (2009).
40. Rosenberg, S. A. & Kaplan, H. S. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26, 1225–1231 (1966).
41. Gobbi, P. G., Ferreri, A. J. M., Ponzoni, M. & Levis, A. Hodgkin lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 85, 216–237 (2013).
42. Armitage, J. O. & Weisenburger, D. D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J. Clin. Oncol.* 16, 2780–2795 (1998).
43. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 329, 987–994 (1993).
44. Sehn, L. H. *et al.* The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109, 1857–1861 (2007).

45. Global Cancer Facts and Figures 2008, 2nd Edition. at <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>>
46. Fisher, S. G. & Fisher, R. I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 23, 6524–6534 (2004).
47. Bosetti, C. *et al.* Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int. J. Cancer* 123, 1917–1923 (2008).
48. Economopoulos, T. *et al.* Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. A retrospective analysis of 810 cases. *Acta Haematol.* 113, 97–103 (2005).
49. Criscione, V. D. & Weinstock, M. A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 143, 854–859 (2007).
50. Hwang, S. T., Janik, J. E., Jaffe, E. S. & Wilson, W. H. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 371, 945–957 (2008).
51. Clark, R. A. *et al.* The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J. Immunol.* 176, 4431–4439 (2006).
52. Campbell, J. J., O'Connell, D. J. & Wurbel, M.-A. Cutting Edge: Chemokine receptor CCR4 is necessary for antigen-driven cutaneous accumulation of CD4 T cells under physiological conditions. *J. Immunol.* 178, 3358–3362 (2007).
53. Schlapbach, C. *et al.* High numbers of DC-SIGN+ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 995–1004 (2010).
54. Izban, K. F. *et al.* Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis. *Hum. Pathol.* 31, 1482–1490 (2000).
55. Weill, J.-C., Weller, S. & Reynaud, C.-A. Human marginal zone B cells. *Annu. Rev. Immunol.* 27, 267–285 (2009).
56. Swerdlow, S. H. & International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* (International Agency for Research on Cancer, 2008).
57. Manganelli, P., Fietta, P. & Quaini, F. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 24, 438–448 (2006).
58. Derringer, G. A. *et al.* Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 623–639 (2000).
59. Qin, Y. *et al.* Somatic hypermutation in low-grade mucosa-associated lymphoid tissue-type B-cell lymphoma. *Blood* 86, 3528–3534 (1995).
60. Robledo, M., Benitez, J., Rivas, C. & Martinez-Castro, P. Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet. Cytogenet.* 62, 208–209 (1992).
61. Whang-Peng, J. *et al.* Cytogenetic study of two cases with lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet. Cytogenet.* 77, 74–80 (1994).
62. Wotherspoon, A. C., Pan, L. X., Diss, T. C. & Isaacson, P. G. A genotypic study of low grade B-cell lymphomas, including lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). *J. Pathol.* 162, 135–140 (1990).

63. Dierlamm, J. *et al.* Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 87, 299–307 (1996).
64. Dierlamm, J. *et al.* Trisomy 3 in marginal zone B-cell lymphoma: a study based on cytogenetic analysis and fluorescence in situ hybridization. *Br. J. Haematol.* 93, 242–249 (1996).
65. Cavalli, F., Isaacson, P. G., Gascoyne, R. D. & Zucca, E. MALT Lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 241–258 (2001).
66. Zhang, W., Garces, J. & Dong, H. Y. Detection of the t(11;18) API2/MALT1 translocation associated with gastric MALT lymphoma in routine formalin-fixed, paraffin-embedded small endoscopic biopsy specimens by robust real-time RT-PCR. *Am. J. Clin. Pathol.* 126, 931–940 (2006).
67. Zibellini, S. *et al.* Stereotyped patterns of B-cell receptor in splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 95, 1792–1796 (2010).
68. Traverse-Glehen, A. *et al.* Analysis of BCL-6, CD95, PIM1, RHO/TTF and PAX5 mutations in splenic and nodal marginal zone B-cell lymphomas suggests a particular B-cell origin. *Leukemia* 21, 1821–1824 (2007).
69. Engels, E. A. Infectious agents as causes of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16, 401–404 (2007).
70. De Sanjose, S. *et al.* Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 451–458 (2008).
71. Schöllkopf, C. *et al.* Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 111, 5524–5529 (2008).
72. Jaffe, E. S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 523–531 (2009). doi:10.1182/asheducation-2009.1.523
73. Rohatiner, A. *et al.* Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann. Oncol.* 5, 397–400 (1994).
74. Kim, Y. H. *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110, 479–484 (2007).
75. Olsen, E. *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110, 1713–1722 (2007).
76. UK Cancer Research. Non-hodgkin lymphoma diagnosis and treatment. (2014). at <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/nhl/treatment/diagnosis-and-treatment>>
77. Jaffer, U., Wade, R. G. & Gourlay, T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2, 161–175 (2010).

78. Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A. & Coffman, R. L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136, 2348–2357 (1986).
79. Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A. & Kirkpatrick, B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry* 70, 663–671 (2011).
80. De Witte, L. *et al.* Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr. Res.* (2014). doi:10.1016/j.schres.2014.02.005
81. Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T. & Attia, J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav. Immun.* 26, 1180–1188 (2012).
82. Liu, Y., Ho, R. C.-M. & Mak, A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 139, 230–239 (2012).
83. Lichtblau, N., Schmidt, F. M., Schumann, R., Kirkby, K. C. & Himmerich, H. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry* 25, 592–603 (2013).
84. Pavón, L. *et al.* Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *J. Neuroimmunol.* 172, 156–165 (2006).
85. Dhabhar, F. S. *et al.* Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res* 43, 962–969 (2009).
86. Raison, C. L. *et al.* Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol. Psychiatry* 65, 296–303 (2009).
87. Debien, C., De Chouly De Lenclave, M. B., Foutrein, P. & Bailly, D. [Alpha-interferon and mental disorders]. *Encephale* 27, 308–317 (2001).
88. Greenberg, D. B. *et al.* Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer* 89, 356–362 (2000).
89. Villarino, A. V. *et al.* IL-27 limits IL-2 production during Th1 differentiation. *J. Immunol.* 176, 237–247 (2006).
90. Paul, W. E. & Zhu, J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat. Rev. Immunol.* 10, 225–235 (2010).
91. O’Shea, J. J. & Paul, W. E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 327, 1098–1102 (2010).
92. Dinarello, C. A. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin. Immunol.* 25, 389–393 (2013).
93. Mier, J. W. & Gallo, R. C. Purification and some characteristics of human T-cell growth factor from phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte-conditioned media. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 6134–6138 (1980).
94. Lomedico, P. T. *et al.* Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature* 312, 458–462 (1984).

95. Auron, P. E. *et al.* Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81, 7907–7911 (1984).
96. Ben-Sasson, S. Z. *et al.* IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 7119–7124 (2009).
97. Cohen, I. *et al.* Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 2574–2579 (2010).
98. Dinarello, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 117, 3720–3732 (2011).
99. Yui, M. A., Sharp, L. L., Havran, W. L. & Rothenberg, E. V. Preferential activation of an IL-2 regulatory sequence transgene in TCR gamma delta and NKT cells: subset-specific differences in IL-2 regulation. *J. Immunol.* 172, 4691–4699 (2004).
100. Hershko, A. Y. *et al.* Mast cell interleukin-2 production contributes to suppression of chronic allergic dermatitis. *Immunity* 35, 562–571 (2011).
101. Kim, H. P., Imbert, J. & Leonard, W. J. Both integrated and differential regulation of components of the IL-2/IL-2 receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 17, 349–366 (2006).
102. Müller, M. R. & Rao, A. NFAT, immunity and cancer: a transcription factor comes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 645–656 (2010).
103. Crotty, S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol.* 29, 621–663 (2011).
104. Jabeen, R. & Kaplan, M. H. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr. Opin. Immunol.* 24, 303–307 (2012).
105. Pipkin, M. E. *et al.* Interleukin-2 and inflammation induce distinct transcriptional programs that promote the differentiation of effector cytolytic T cells. *Immunity* 32, 79–90 (2010).
106. Liao, W., Lin, J.-X. & Leonard, W. J. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity* 38, 13–25 (2013).
107. Chernoff, A. E. *et al.* A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J. Immunol.* 154, 5492–5499 (1995).
108. Huhn, R. D. *et al.* Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 87, 699–705 (1996).
109. Tryzmel, J., Miskolci, V., Castro-Alcaraz, S., Vancurova, I. & Davidson, D. Interleukin-10 inhibits proinflammatory chemokine release by neutrophils of the newborn without suppression of nuclear factor-kappa B. *Pediatr. Res.* 54, 382–386 (2003).
110. Cassatella, M. A., Meda, L., Bonora, S., Ceska, M. & Constantin, G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* 178, 2207–2211 (1993).
111. Howard, M. & O’Garra, A. Biological properties of interleukin 10. *Immunol. Today* 13, 198–200 (1992).

112. Wang, P. *et al.* Interleukin-10 inhibits interleukin-8 production in human neutrophils. *Blood* 83, 2678–2683 (1994).
113. Jenkins, J. K., Malyak, M. & Arend, W. P. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res.* 13, 47–54 (1994).
114. Estreicher, A., Mühlhauser, J., Carpentier, J. L., Orci, L. & Vassalli, J. D. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J. Cell Biol.* 111, 783–792 (1990).
115. Kirchheimer, J. C., Nong, Y. H. & Remold, H. G. IFN-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and urokinase regulate the expression of urokinase receptors on human monocytes. *J. Immunol.* 141, 4229–4234 (1988).
116. Gyetko, M. R. *et al.* Function of the urokinase receptor (CD87) in neutrophil chemotaxis. *J. Leukoc. Biol.* 58, 533–538 (1995).
117. Nykjaer, A. *et al.* Urokinase receptor. An activation antigen in human T lymphocytes. *J. Immunol.* 152, 505–516 (1994).
118. Chen, W. *et al.* Urokinase receptor surface expression regulates monocyte migration and is associated with accelerated atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 161, 103–110 (2012).
119. Li, X. N. *et al.* Thrombin decreases the urokinase receptor and surface-localized fibrinolysis in cultured endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15, 410–419 (1995).
120. Reuning, U., Little, S. P., Dixon, E. P. & Bang, N. U. Effect of thrombin, the thrombin receptor activation peptide, and other mitogens on vascular smooth muscle cell urokinase receptor mRNA levels. *Blood* 84, 3700–3708 (1994).
121. Alpízar-Alpízar, W. *et al.* Urokinase plasminogen activator receptor on invasive cancer cells: a prognostic factor in distal gastric adenocarcinoma. *Int. J. Cancer* 131, E329–336 (2012).
122. Blasi, F. & Carmeliet, P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 932–943 (2002).
123. Madsen, C. D., Ferraris, G. M. S., Andolfo, A., Cunningham, O. & Sidenius, N. uPAR-induced cell adhesion and migration: vitronectin provides the key. *J. Cell Biol.* 177, 927–939 (2007).
124. Madsen, C. D. & Sidenius, N. The interaction between urokinase receptor and vitronectin in cell adhesion and signalling. *Eur. J. Cell Biol.* 87, 617–629 (2008).
125. Thunø, M., Macho, B. & Eugen-Olsen, J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis. Markers* 27, 157–172 (2009).
126. Fazioli, F. *et al.* A urokinase-sensitive region of the human urokinase receptor is responsible for its chemotactic activity. *EMBO J.* 16, 7279–7286 (1997).
127. Pliyev, B. K. Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87). *Mol. Cell. Biochem.* 321, 111–122 (2009).
128. Slot, O., Brünner, N., Loch, H., Oxholm, P. & Stephens, R. W. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic

- disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 488–492 (1999).
129. Eugen-Olsen, J. *et al.* Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.* 268, 296–308 (2010).
 130. Sidenius, N. *et al.* Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 96, 4091–4095 (2000).
 131. Kofoed, K., Eugen-Olsen, J., Petersen, J., Larsen, K. & Andersen, O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 375–383 (2008).
 132. Rabna, P. *et al.* High mortality risk among individuals assumed to be TB-negative can be predicted using a simple test. *Trop. Med. Int. Health* 14, 986–994 (2009).
 133. Ostrowski, S. R. *et al.* Plasma Concentrations of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Are Increased in Patients with Malaria and Are Associated with a Poor Clinical or a Fatal Outcome. *The Journal of Infectious Diseases* 191, 1331–1341 (2005).
 134. Sier, C. F. *et al.* The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. *Cancer Res.* 58, 1843–1849 (1998).
 135. Mustjoki, S. *et al.* Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy. *Cancer Res.* 60, 7126–7132 (2000).
 136. De Bock, C. E. & Wang, Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Med Res Rev* 24, 13–39 (2004).
 137. Langkilde, A. *et al.* Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20, 609–618 (2011).
 138. Fidan, E. *et al.* Diagnostic and prognostic significance of CA IX and suPAR in gastric cancer. *Med. Oncol.* 30, 540 (2013).
 139. Edlefsen, K. L. *et al.* Cytokines in serum in relation to future non-Hodgkin lymphoma risk: Evidence for associations by histologic subtype. *International Journal of Cancer* n/a–n/a (2014). doi:10.1002/ijc.28724
 140. Rabkin, C. S. *et al.* Circulating cytokine levels, Epstein-Barr viremia, and risk of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.* 86, 875–878 (2011).
 141. Pereira, M.-I. & Medeiros, J. A. Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J. Gastroenterol.* 20, 684–698 (2014).
 142. Husain, A., Roberts, D., Pro, B., McLaughlin, P. & Esmaeli, B. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 110, 809–815 (2007).
 143. Spinelli, J. J. *et al.* Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in British Columbia, Canada. *Int. J. Cancer* 122, 630–633 (2008).

144. Dias, C., Martins, J., Dias, G., Faria, T. & Brazão, L. R. B-cell lymphomagenesis in autoimmune diseases: the missing links. *Discov Med* 13, 417–424 (2012).
145. Rothman, N. *et al.* Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol.* 7, 27–38 (2006).
146. Gu, Y. *et al.* Circulating cytokines and risk of B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Cancer Causes & Control* 21, 1323–1333 (2010).
147. Purdue, M. P. *et al.* Prediagnostic Serum Levels of Cytokines and Other Immune Markers and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Research* 71, 4898–4907 (2011).
148. ZUNG, W. W. A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch. Gen. Psychiatry* 12, 63–70 (1965).
149. Fountoulakis, K. N. *et al.* Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Zung Depression Rating Scale. *BMC Psychiatry* 1, 6 (2001).
150. Foulds, G. A., Caine, T. M. & Creasy, M. A. Aspects of Extra- and Intro-Punitive Expression in Mental Illness. *The British Journal of Psychiatry* 106, 599–610 (1960).
151. Caine, T. M., Foulds, G. A. & Hope, K. *Manual of the Hostility and Direction of Hostility Questionnaire.* (University of London Press, 1967).
152. Lyketsos, G. C., Blackburn, I. M. & Tsiantis, J. The movement of hostility during recovery from depression. *Psychol Med* 8, 145–149 (1978).
153. Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C. & Stefanadis, C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 3, 32 (2003).
154. Lipman, R. S., Rickles, K., Covi, L., Derogatis, L. R. & Uhlenhuth, E. H. Factors of symptom distress. Doctor ratings of anxious neurotic outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry* 21, 328–338 (1969).
155. Derogatis, L. R., Lipman, R. S. & Covi, L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 9, 13–28 (1973).
156. Derogatis, L. R. *SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R: Administration, Scoring & Procedures Manual.* (Pearson, 1994).
157. Donias S, Karastergiou A & Manos N. Standardization of the symptom checklist-90-R rating scale in a Greek population. *Psychiatrike* 2 42–48 (1991).
158. EYSENCK, H.J. & EYSENCK, S.B.G. Manual of the Eysenck Personality Inventory. *London: Hodder & Stoughton* (1975).
159. Eysenck, H. J. & Eysenck, M. W. *Personality and individual differences : a natural science approach.* (New York : Plenum Press, 1985).
160. Acton, G. S. Measurement of impulsivity in a hierarchical model of personality traits: implications for substance use. *Subst Use Misuse* 38, 67–83 (2003).
161. Dimitriou, E. . & Eysenck, S. B. . National differences in personality: Greece and England. *International Journal of Intercultural Relations* 2, 266–282 (1978).
162. Dimitriou E. The personality questionnaire (EPQ), (Eysenck Personality Questionnaire): standardization for the Greek population, adults and children. *Encephalos* 23, 41–54 (1986).

163. Arai, Y., Hosokawa, T., Fukao, A., Izumi, Y. & Hisamichi, S. Smoking behaviour and personality: a population-based study in Japan. *Addiction* 92, 1023–1033 (1997).
164. Berlin, I. *et al.* The Modified Reasons for Smoking Scale: factorial structure, gender effects and relationship with nicotine dependence and smoking cessation in French smokers. *Addiction* 98, 1575–1583 (2003).
165. Chapman, B. P., Fiscella, K., Kawachi, I. & Duberstein, P. R. Personality, socioeconomic status, and all-cause mortality in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 171, 83–92 (2010).
166. Mroczek, D. K. & Spiro, A., 3rd. Personality change influences mortality in older men. *Psychol Sci* 18, 371–376 (2007).
167. Terracciano, A. *et al.* Facets of personality linked to underweight and overweight. *Psychosom Med* 71, 682–689 (2009).
168. Sutin, A. R. *et al.* High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychol Med* 40, 1485–1493 (2010).
169. Marsland, A. L., Prather, A. A., Petersen, K. L., Cohen, S. & Manuck, S. B. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain Behav. Immun.* 22, 753–761 (2008).
170. Yeung, R. R. & Hemsley, D. R. Personality, exercise and psychological well-being: Static relationships in the community. *Personality and Individual Differences* 22, 47–53 (1997).
171. Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. B. & Schutte, N. S. The five-factor model of personality and smoking: a meta-analysis. *J Drug Educ* 36, 47–58 (2006).
172. Shipley, B. A., Weiss, A., Der, G., Taylor, M. D. & Deary, I. J. Neuroticism, extraversion, and mortality in the UK Health and Lifestyle Survey: a 21-year prospective cohort study. *Psychosom Med* 69, 923–931 (2007).
173. Möttus, R., Luciano, M., Starr, J. M., Pollard, M. C. & Deary, I. J. Personality traits and inflammation in men and women in their early 70s: the Lothian Birth Cohort 1936 study of healthy aging. *Psychosom Med* 75, 11–19 (2013).
174. Weiss, A. & Costa, P. T., Jr. Domain and facet personality predictors of all-cause mortality among Medicare patients aged 65 to 100. *Psychosom Med* 67, 724–733 (2005).
175. Roberts, B. W., Smith, J., Jackson, J. J. & Edmonds, G. Compensatory Conscientiousness and Health in Older Couples. *Psychol Sci* 20, 553–559 (2009).
176. Perini, G. *et al.* Cancer mortality among psychiatric patients treated in a community-based system of care: a 25-year case register study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (2013). doi:10.1007/s00127-013-0765-0
177. Orom, H. *et al.* Personality predicts prostate cancer treatment decision-making difficulty and satisfaction. *Psychooncology* 18, 290–299 (2009).
178. Grivennikov, S. I., Greten, F. R. & Karin, M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140, 883–899 (2010).
179. Chiba, T., Marusawa, H. & Ushijima, T. Inflammation-Associated Cancer Development in Digestive Organs: Mechanisms and Roles for Genetic and Epigenetic Modulation. *Gastroenterology* 143, 550–563 (2012).
180. Selye H. Stress Without Distress. *New American Library: New York* (1974).

181. Pössel, P., Adams, E. & Valentine, J. C. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Causes Control* 23, 1223–1229 (2012).
182. Lutgendorf, S. K. & Sood, A. K. Biobehavioral Factors and Cancer Progression: Physiological Pathways and Mechanisms. *Psychosomatic Medicine* 73, 724–730 (2011).
183. Economou, M., Madianos, M., Peppou, L. E., Patelakis, A. & Stefanis, C. N. Major depression in the Era of economic crisis: A replication of a cross-sectional study across Greece. *Journal of Affective Disorders* 145, 308–314 (2013).
184. Santos, F. R. M., Kozasa, E. H., Chauffaille, M. de L. L. F., Colleoni, G. W. B. & Leite, J. R. Psychosocial adaptation and quality of life among Brazilian patients with different hematological malignancies. *Journal of Psychosomatic Research* 60, 505–511 (2006).
185. Montgomery, C., Pocock, M., Titley, K. & Lloyd, K. Individual quality of life in patients with leukaemia and lymphoma. *Psycho-Oncology* 11, 239–243 (2002).
186. Romito, F., Montanaro, R., Corvasce, C., Di Bisceglie, M. & Mattioli, V. Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Supportive Care in Cancer* 16, 943–946 (2008).
187. Clinton-McHarg, T. *et al.* Anxiety and depression among haematological cancer patients attending treatment centres: Prevalence and predictors. *Journal of Affective Disorders* 165, 176–181 (2014).
188. Fafouti, M. *et al.* Depression, Anxiety and General Psychopathology in Breast Cancer Patients: A Cross-sectional Control Study. *In Vivo* 24, 803–810 (2010).
189. Hyphantis, T., Paika, V., Almyroudi, A., Kampletsas, E. O. & Pavlidis, N. Personality variables as predictors of early non-metastatic colorectal cancer patients' psychological distress and health-related quality of life: A one-year prospective study. *Journal of Psychosomatic Research* 70, 411–421 (2011).
190. Linden, W., Vodermaier, A., MacKenzie, R. & Greig, D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders* 141, 343–351 (2012).
191. Kissen, D. M. & Eysenck, H. J. Personality in male lung cancer patients. *J Psychosom Res* 6, 123–127 (1962).
192. Jansen, M. A. & Muenz, L. R. A retrospective study of personality variables associated with fibrocystic disease and breast cancer. *J Psychosom Res* 28, 35–42 (1984).
193. Cheang, A. & Cooper, C. L. Psychosocial factors in breast cancer. *Stress Medicine* 1, 61–66 (1985).
194. Antoni, M. H. & Goodkin, K. Host moderator variables in the promotion of cervical neoplasia--I. Personality facets. *J Psychosom Res* 32, 327–338 (1988).
195. Kune, G. A., Kune, S., Watson, L. F. & Bahnson, C. B. Personality as a risk factor in large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Psychol Med* 21, 29–41 (1991).
196. Quander-Blaznik, J. Personality as a predictor of lung cancer: A replication. *Personality and Individual Differences* 12, 125–130 (1991).

197. Kavan, M. G., Engdahl, B. E. & Kay, S. Colon cancer: Personality factors predictive of onset and stage of presentation. *Journal of Psychosomatic Research* 39, 1031–1039 (1995).
198. Aarstad, H. J., Heimdal, J.-H., Aarstad, A. K. H. & Olofsson, J. Personality traits in head and neck squamous cell carcinoma patients in relation to the disease state, disease extent and prognosis. *Acta Otolaryngol.* 122, 892–899 (2002).
199. Schapiro, I. R. *et al.* Extroversion and neuroticism and the associated risk of cancer: A Danish cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 153, 757–763 (2001).
200. Lillberg, K., Verkasalo, P. K., Kaprio, J., Helenius, H. & Koskenvuo, M. Personality characteristics and the risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Int. J. Cancer* 100, 361–366 (2002).
201. Nakaya, N. *et al.* Personality traits and cancer risk and survival based on Finnish and Swedish registry data. *Am. J. Epidemiol.* 172, 377–385 (2010).
202. Jokela, M. *et al.* Is personality associated with cancer incidence and mortality? An individual-participant meta-analysis of 2156 incident cancer cases among 42 843 men and women. *British Journal of Cancer* 110, 1820–1824 (2014).
203. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature* 454, 436–444 (2008).
204. Janicki-Deverts, D., Cohen, S. & Doyle, W. J. Cynical hostility and stimulated Th1 and Th2 cytokine production. *Brain, Behavior, and Immunity* 24, 58–63 (2010).
205. Mommersteeg, P. M. C., Vermetten, E., Kavelaars, A., Geuze, E. & Heijnen, C. J. Hostility is related to clusters of T-cell cytokines and chemokines in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1041–1050 (2008).
206. Zalcman, S. S. & Siegel, A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines. *Brain Behav. Immun.* 20, 507–514 (2006).
207. Saberi Hosnijeh, F. *et al.* Plasma Cytokines and Future Risk of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): A Case-Control Study Nested in the Italian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 19, 1577–1584 (2010).
208. Vassilakopoulos, T. P. *et al.* Serum interleukin-10 levels are an independent prognostic factor for patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 86, 274–281 (2001).
209. Lech-Maranda, E. *et al.* Elevated IL-10 plasma levels correlate with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. Cytokine Netw.* 17, 60–66 (2006).
210. Lech-Maranda, E. *et al.* Plasma TNF-alpha and IL-10 level-based prognostic model predicts outcome of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in different risk groups defined by the International Prognostic Index. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 58, 131–141 (2010).
211. Kunz, M. *et al.* Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr* 33, 268–274 (2011).
212. Dowlati, Y. *et al.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* 67, 446–457 (2010).

213. Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T. & Attia, J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav. Immun.* 26, 1180–1188 (2012).
214. Roque, S., Correia-Neves, M., Mesquita, A. R., Palha, J. A. & Sousa, N. Interleukin-10: A Key Cytokine in Depression? *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* 2009, 1–5 (2009).
215. Duletić-Nacinović, A. *et al.* Serum IL-6, IL-8, IL-10 and beta2-microglobulin in association with International Prognostic Index in diffuse large B cell lymphoma. *Tumori* 94, 511–517 (2008).
216. Kim, S. J. *et al.* Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr. Genet.* 14, 165–167 (2004).
217. Maes, M., Song, C. & Yirmiya, R. Targeting IL-1 in depression. *Expert Opin. Ther. Targets* 16, 1097–1112 (2012).
218. Howren, M. B., Lamkin, D. M. & Suls, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 71, 171–186 (2009).
219. Charbonneau, B. *et al.* Pretreatment circulating serum cytokines associated with follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a clinic-based case-control study. *Cytokine* 60, 882–889 (2012).
220. Rabkin, C. S. *et al.* Circulating cytokine levels, Epstein-Barr viremia, and risk of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.* 86, 875–878 (2011).
221. Lamacchia, Că©., Palmer, G., Seemayer, C. A., Talabot-Ayer, D. & Gabay, C. Myeloid-cell specific interleukin-1 receptor antagonist deficiency enhances Th1 and Th17 responses and the severity of arthritis. *Arthritis & Rheumatism* NA–NA (2010). doi:10.1002/art.27235
222. Simon, A. *et al.* Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am. J. Med.* 117, 208–210 (2004).
223. Dahl, J. *et al.* The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 45, 77–86 (2014).
224. Lutgendorf, S. K., Sood, A. K. & Antoni, M. H. Host Factors and Cancer Progression: Biobehavioral Signaling Pathways and Interventions. *Journal of Clinical Oncology* 28, 4094–4099 (2010).
225. Edlefsen, K. L. *et al.* Cytokines in serum in relation to future non-Hodgkin lymphoma risk: Evidence for associations by histologic subtype: Prediagnostic serum cytokines and NHL. *International Journal of Cancer* 135, 913–922 (2014).
226. Cotler, S. J. *et al.* Induction of IL-1Ra in Resistant and Responsive Hepatitis C Patients Following Treatment with IFN-con1. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 22, 549–554 (2002).
227. González-Navajas, J. M., Lee, J., David, M. & Raz, E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nature Reviews Immunology* (2012). doi:10.1038/nri3133
228. Pollard, R. P. E., Abdulahad, W. H. & Meijer, J. M. Effect of Rituximab Treatment On Cytokine/Chemokine Profile in Patients with Primary Sjgrens Syndrome. *Arthritis Rheum Suppl* 10:505 (2009).

229. Ozdemir, F. *et al.* The effects of IL-2, IL-6 and IL-10 levels on prognosis in patients with aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 23, 485–488 (2004).
230. Ebrinç, S. *et al.* Serum interleukin 1 alpha and interleukin 2 levels in patients with schizophrenia. *J. Int. Med. Res.* 30, 314–317 (2002).
231. Zhang, X. Y. *et al.* Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 65, 940–947 (2004).
232. Eller, T., Vasar, V., Shlik, J. & Maron, E. The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response. *Curr Opin Investig Drugs* 10, 638–643 (2009).
233. Xiong, P. *et al.* The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 189, 72–76 (2011).
234. Toldi, G. *et al.* Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in systemic lupus erythematosus. *Biomarkers* 17, 758–763 (2012).
235. Gustafsson, A., Ljunggren, L., Bodelsson, M. & Berkestedt, I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* 7, 39–44 (2012).
236. Ivancsó, I. *et al.* Relationship of circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS ONE* 8, e60697 (2013).
237. Lyngbæk, S. *et al.* CRP and suPAR are differently related to anthropometry and subclinical organ damage. *Int. J. Cardiol.* 167, 781–785 (2013).
238. Maria, T., Betina, M. & Jesper, E.-O. suPAR: The molecular crystal ball. *Disease Markers* 157–172 (2009). doi:10.3233/DMA-2009-0657
239. Langkilde, A. *et al.* Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20, 609–618 (2011).
240. Fujimura, K. *et al.* Circulating LR11 is a novel soluble-receptor marker for early-stage clinical conditions in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Chim. Acta* 430, 48–54 (2014).
241. Nielsen, J. *et al.* Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* (2014). doi:10.1093/schbul/sbu118
242. Levenson, J. M. DNA (cytosine-5) methyltransferase inhibitors: a potential therapeutic agent for schizophrenia. *Mol. Pharmacol.* 71, 635–637 (2007).
243. Kundakovic, M., Chen, Y., Costa, E. & Grayson, D. R. DNA methyltransferase inhibitors coordinately induce expression of the human reelin and glutamic acid decarboxylase 67 genes. *Mol. Pharmacol.* 71, 644–653 (2007).
244. Kundakovic, M., Chen, Y., Guidotti, A. & Grayson, D. R. The reelin and GAD67 promoters are activated by epigenetic drugs that facilitate the disruption of local repressor complexes. *Mol. Pharmacol.* 75, 342–354 (2009).
245. Kurita, M. *et al.* HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat. Neurosci.* 15, 1245–1254 (2012).

246. Wang, D. *et al.* The histone deacetylase inhibitor vorinostat prevents TNF α -induced necroptosis by regulating multiple signaling pathways. *Apoptosis* 18, 1348–1362 (2013).
247. Zhang, X., Liu, H., Hock, T., Thannickal, V. J. & Sanders, Y. Y. Histone deacetylase inhibition downregulates collagen 3A1 in fibrotic lung fibroblasts. *Int J Mol Sci* 14, 19605–19617 (2013).
248. Christensen, D. P. *et al.* Lysine deacetylase inhibition prevents diabetes by chromatin-independent immunoregulation and β -cell protection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 1055–1059 (2014).
249. Ge, Z. *et al.* Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, suppresses dendritic cell function and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp. Neurol.* 241, 56–66 (2013).

Παράρτημα Α Ψυχομετρικές Κλίμακες

Κλίμακα Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας Zung

	ΚΑΘΟΛΟΥ	ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ	ΣΥΧΝΑ	ΠΑΝΤΑ
1. Αισθάνομαι αποκαρδιωμένος ή λυπημένος				
2. Το πρωί νοιώθω καλύτερα από κάθε ώρα της ημέρας				
3. Κλαίω εύκολα ή νοιώθω έτοιμος να κλάψω				
4. Έχω προβλήματα ύπνου το βράδυ				
5. Τρώω όσο συνήθιζα προηγουμένως				
6. Εξακολουθώ να ενδιαφέρομαι για το σεξ				
7. Παρατηρώ ότι χάνω βάρος				
8. Έχω δυσκοιλιότητα				
9. Έχω ταχυπαλμίες				
10. Κουράζομαι χωρίς ιδιαίτερο λόγο				
11. Το μυαλό μου είναι τόσο καθαρό όσο και πριν				
12. Μου είναι εύκολο να κάνω τα πράγματα που συνήθιζα να κάνω και πριν				
13. Έχω ανησυχία και δεν μπορώ να ηρεμήσω				
14. Έχω αισιοδοξία για το μέλλον μου				
15. Έχω περισσότερη νευρική νευρικότητα από πριν				
16. Παίρνω αποφάσεις το ίδιο εύκολα όπως και πριν				
17. Αισθάνομαι χρήσιμος και απαραίτητος				
18. Η ζωή μου είναι αρκετά «γεμάτη»				
19. Αισθάνομαι ότι θα ήταν καλύτερα για τους άλλους αν πέθαινα				
20. Με ευχαριστούν ακόμα και τα πράγματα που με ευχαριστούσαν και προηγουμένως				

Κλίμακα Διαστάσεων Επιθετικότητας (HDHQ)

	ΣΩΣΤΟ	ΛΑΘΟΣ
1. Οι περισσότεροι άνθρωποι κάνουν φίλους γιατί οι φίλοι μπορεί να τους φανούν χρήσιμοι.		
2. Δεν κατηγορώ ένα πρόσωπο που εκμεταλλεύεται κάποιον, εφόσον εκείνος δε φροντίζει να προστατεύει ο ίδιος τον εαυτό του.		
3. Συνήθως περιμένω να πετύχω σ' αυτά που κάνω.		
4. Δεν έχω εχθρούς που να θέλουν πραγματικά να με βλάψουν.		
5. Θα ήθελα να πάψω να στεναχωριέμαι για πράγματα που είπα και ίσως πλήγωσαν τα αισθήματα των άλλων.		
6. Νομίζω ότι σχεδόν ο καθένας θα έλεγε ψέματα για να αποφύγει μια δύσκολη κατάσταση.		
7. Δεν κατηγορώ εκείνον που προσπαθεί ν' αρπάξει ότι μπορεί σ' αυτό τον κόσμο.		
8. Τις πιο σκληρές μάχες τις δίνω με τον εαυτό μου.		
9. Ξέρω ποιος είναι υπεύθυνος για τα περισσότερα από τα βάσανά μου.		
10. Μερικοί είναι τόσο αυταρχικοί ώστε θέλω να κάνω το αντίθετο από ό,τι ζητήσουν, παρ' όλο που ξέρω ότι έχουν δίκιο.		
11. Μερικοί στην οικογένειά μου έχουν συνήθειες που με ενοχλούν και με απασχολούν πολύ.		
12. Πιστεύω ότι οι αμαρτίες μου είναι ασυγχώρητες.		
13. Κάνω πολύ λίγους καυγάδες με μέλη της οικογένειάς μου.		
14. Πολλές φορές βγήκα χαμένος, γιατί δε μπόρεσα να πάρω μια απόφαση αρκετά γρήγορα.		
15. Μπορώ εύκολα να κάνω τους άλλους να με φοβούνται και μερικές φορές το κάνω για να διασκεδάσω.		
16. Πιστεύω ότι είμαι ένας καταδικασμένος άνθρωπος.		
17. Στο σχολείο τιμωρήθηκα μερικές φορές για κακή συμπεριφορά.		
18. Μου έχει συμβεί να εμποδίσω ανθρώπους που προσπάθησαν να κάνουν κάτι, όχι γιατί αυτό είχε μεγάλη σημασία, αλλά γιατί ήταν για εμένα ζήτημα		
19. Οι περισσότεροι άνθρωποι είναι τίμιοι, κυρίως από φόβο μήπως τους πιάσουν.		
20. Μερικές φορές μου αρέσει να πληγώνω πρόσωπα που αγαπώ.		
21. Δεν έζησα μια σωστή ζωή.		
22. Μερικές φορές νοιώθω ότι κάτι με σπρώχνει να κάνω κακό στον εαυτό μου ή σε κάποιον άλλον.		
23. Νομίζω ότι είμαι εξίσου ικανός και έξυπνος με τους περισσότερους ανθρώπους γύρω μου.		
24. Μερικές φορές πειράζω τα ζώα.		
25. Μερικές φορές θυμώνω.		

	ΣΩΣΤΟ	ΛΑΘΟΣ
26. Έχω απόλυτη εμπιστοσύνη στον εαυτό μου.		
27. Συχνά δεν καταλαβαίνω γιατί έχω γίνει τόσο γκρινιαρής.		
28. Δειλιάζω να αντιμετωπίσω μια κρίσιμη κατάσταση ή μια δυσκολία.		
29. Νομίζω ότι οι πιο πολλοί θα 'λεγαν ψέματα για να πάνε μπροστά.		
30. Μερικές φορές αισθάνομαι ότι έχουν μαζευτεί τόσες πολλές δυσκολίες ώστε να μην μπορώ να τις ξεπεράσω.		
31. Αν δεν μου έφερναν εμπόδια οι άνθρωποι, θα ήμουν πιο επιτυχημένος.		
32. Συνάντησα συχνά ανθρώπους που ζήλευαν τις καλές μου ιδέες, απλώς γιατί δεν τις είχαν σκεφτεί αυτοί πρώτοι.		
33. Τον περισσότερο καιρό αισθάνομαι σα να έχω κάνει κάτι στραβό ή κάτι πολύ κακό		
34. Αρκετές φορές έχω εγκαταλείψει μια προσπάθεια, γιατί δεν είχα εμπιστοσύνη στις ικανότητες μου.		
35. Κάποιος τα έχει βάλει μαζί μου.		
36. Όταν κάποιος μου κάνει κακό, αισθάνομαι ότι πρέπει να του το ανταποδώσω, αν μπορέσω, έτσι, γιατί είναι ζήτημα αρχής.		
37. Είμαι σίγουρος ότι η ζωή με έχει αδικήσει.		
38. Πιστεύω ότι με παρακολουθούν.		
39. Μερικές φορές έχω έντονα την τάση να κάνω κάτι καταστρεπτικό ή σκανδαλιστικό.		
40. Βγαίνω εύκολα νικημένος σε μια συζήτηση.		
41. Καλύτερα να μην εμπιστεύεσαι κανέναν.		
42. Χάνω εύκολα την υπομονή μου με τους άλλους.		
43. Μερικές φορές αισθάνομαι ότι είμαι τελείως ανάξιος.		
44. Συχνά αναρωτιέμαι για ποια κρυφή αιτία κάποιος μου κάνει καλό.		
45. Θυμώνω εύκολα αλλά μου περνάει γρήγορα		
46. Μερικές φορές μου 'ρχεται να αρχίσω να τα σπάω.		
47. Νομίζω ότι κάποια συνωμοσία γίνεται σε βάρος μου.		
48. Μερικές φορές, στα σίγουρα αισθάνομαι τελείως άχρηστος.		
49. Μερικές φορές μου 'ρχεται να έρθω στα χέρια με κάποιον.		
50. Κάποιος προσπάθησε να με ληστέψει.		
51. Σίγουρα μου λείπει κάθε εμπιστοσύνη στον εαυτό μου.		

Κλίμακα Ψυχοσωματικής Επιβάρυνσης (SCL90-R)

0: ΚΑΘΟΛΟΥ 1:ΛΙΓΟ 2: ΜΕΤΡΙΑ 3: ΠΟΛΥ 4: ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ	
ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ:	
1. Πονοκέφαλοι	
2. Νευρική ή ταραχή μέσα σου	
3. Δυσάρεστες σκέψεις που δεν φεύγουν από το μυαλό σου	
4. Τάση για λιποθυμία ή ζάλη	
5. Απώλεια του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης στο σεξ	
6. Διάθεση να κρίνεις τους άλλους	
7. Η ιδέα ότι κάποιος άλλος μπορεί να ελέγχει τις σκέψεις σου	
8. Η αίσθηση ότι άλλοι φταίνε για τα περισσότερα από τα βάσανά σου.	
9. Δυσκολία να θυμάσαι	
10. Δυσφορία για τσαπατσουλιά ή αμέλεια.	
11. Το να νιώθεις εύκολα ενοχλημένος /η ή τσαντίλα.	
12. Πόνοι στην καρδιά ή στο στήθος	
13. Το να νιώθεις φόβο σ' ανοιχτούς χώρους ή στο δρόμο	
14. Το να νιώθεις πεσμένη ή επιβραδυσμένη την ενεργητικότητά σου.	
15. Σκέψεις να βάλεις τέλος στη ζωή σου.	
16. Το ν' ακούς φωνές που οι άλλοι δεν τις ακούν	
17. Τρεμούλα.	
18. Το να νιώθεις ότι τους περισσότερους ανθρώπους δεν μπορείς να τους εμπιστευθείς.	
19. Ανορεξία	
20. Εύκολο κλάμα	
21. Το να νιώθεις ντροπαλός /ή ή όχι άνετα με το άλλο φύλο.	
22. Το να νιώθεις παγιδευμένος /η ή σε αδιέξοδο.	
23. Ξαφνικός φόβος χωρίς λόγο	
24. Εκρήξεις θυμού που δεν μπορείς να τις ελέγξεις	
25. Το να φοβάσαι να βγεις από το σπίτι μόνος /η σου	
26. Το να κατηγορείς τον εαυτό σου.	
27. Πόνοι στη μέση.	

28. Το να νιώθεις μπλοκαρισμένος /η να βγάλεις πέρα τις δουλειές σου.	
29. Το να νιώθεις μοναξιά.	
30. Το να νιώθεις τα κέφια σου πεσμένα.	
31. Το να ανησυχείς υπερβολικά για διάφορα πράγματα	
32. Το να μην ενδιαφέρεσαι για ό,τι συμβαίνει	
33. Το να νιώθεις φοβισμένος /η	
34. Το να πληγώνονται εύκολα τα αισθήματά σου	
35. Το να γνωρίζουν οι άλλοι τις προσωπικές σου σκέψεις	
36. Το να αισθάνεσαι ότι οι άλλοι δε σε καταλαβαίνουν ή δε σε συμπονούν.	
37. Το να νιώθεις ότι οι άνθρωποι δεν είναι φιλικοί μαζί σου ή δε σε χωνεύουν	
38. Το να είσαι αναγκασμένος /η να κάνεις όλα τα πράγματα πολύ αργά για να είσαι σίγουρος /η πως θα γίνουν σωστά	
39. Το να χτυπάει η καρδιά σου πολύ δυνατά ή πολύ γρήγορα	
40. Ναυτία ή ανακάτεμα στο στομάχι.	
41. Το να νιώθεις κατώτερος /η από τους άλλους	
42. Πόνοι και ευαισθησία στους μύες.	
43. Το να νιώθεις ότι σε παρακολουθούν ή ότι σε σχολιάζουν.	
44. Δυσκολία να σε πάρει ο ύπνος	
45. Το να νιώθεις την ανάγκη να ελέγχεις και να ξαναελέγχεις ό,τι κάνεις	
46. Δυσκολία να παίρνεις αποφάσεις.	
47. Το να φοβάσαι να ταξιδέψεις με λεωφορείο, τρένο ή τον υπόγειο	
48. Δυσκολία να πάρεις αναπνοή	
49. Ξαφνικά αισθήματα κρύου ή ζέστης.	
50. Το να είσαι αναγκασμένος /η να αποφεύγεις ορισμένα πράγματα ή χώρους ή δραστηριότητες, επειδή σε φοβίζουν	
51. Το να σταματάει το μυαλό σου	
52. Μουδιάσματα ή τσιμπήματα σε διάφορα μέρη του σώματος.	
53. Κόμπος στο λαιμό	
54. Το να νιώθεις χωρίς καμιά ελπίδα για το μέλλον.	
55. Δυσκολία να συγκεντρωθείς.	
56. Το να νιώθεις αδυναμία σ' ορισμένα μέρη του σώματός σου	

57. Το να νιώθεις υπερένταση ή τεντωμένος /η.	
58. Το να νιώθεις τα χέρια ή τα πόδια σου βαριά	
59. Σκέψεις θανάτου ή ότι πεθαίνεις	
60. Το να τρως υπερβολικά	
61. Το να μη νιώθεις άνετα όταν οι άλλοι σε κοιτάζουν ή μιλούν για σένα.	
62. Το να έχεις σκέψεις που δεν είναι δικές σου	
63. Το να σου 'ρχεται να χτυπήσεις, να τραυματίσεις ή να κάνεις κακό σε κάποιον.	
64. Το να ξυπνάς πολύ νωρίς το πρωί	
65. Το να νιώθεις την ανάγκη να επαναλαμβάνεις τις ίδιες πράξεις, όπως π.χ. να πλένεσαι, να μετράς, να αγγίζεις	
66. Ύπνος ανήσυχος ή παραγμένος	
67. Το να σου 'ρχεται να σπάσεις ή να τα κάνεις κομμάτια.	
68. Το να έχεις ιδέες ή πεποιθήσεις που δεν τις συμμερίζονται οι άλλοι	
69. Το να παρατηρείς συνέχεια τον εαυτό σου και να νιώθεις άβολα όταν βρίσκεσαι με άλλους	
70. Το να μη νιώθεις άνετα όταν βρίσκεσαι σε πλήθος, όπως π.χ. στην αγορά ή στον κινηματογράφο	
71. Το να νιώθεις ότι το καθετί χρειάζεται μεγάλη προσπάθεια	
72. Επεισόδια τρόμου ή πανικού.	
73. Το να μη νιώθεις άνετα όταν τρως ή πίνεις μπροστά σε άλλους	
74. Το να καυγαδίζεις συνέχεια.	
75. Το να νιώθεις ανήσυχος /η όταν μένεις μόνος /η	
76. Το να μη σου αναγνωρίζουν οι άλλοι όσο πρέπει τα επιτεύγματά σου.	
77. Το να νιώθεις μόνος /η ακόμη κι όταν βρίσκεσαι μαζί με άλλους	
78. Το να νιώθεις τόσο ανήσυχος /η ώστε να μην μπορείς να κάτσεις σ' ένα μέρος	
79. Αισθήματα αναξιοσύνης	
80. Το αίσθημα ότι κακό θα σου συμβεί	
81. Το να βάζεις τις φωνές ή να πετάς πράγματα.	
82. Το να φοβάσαι ότι θα λιποθυμήσεις μπροστά σε κόσμο.	
83. Το να νιώθεις ότι οι άλλοι θα σ' εκμεταλλευτούν αν τους αφήσεις.	
84. Το να κάνεις σκέψεις για το σεξ που είναι πολύ ενοχλητικές.	

85. Η ιδέα ότι θα πρέπει να τιμωρηθείς για τις αμαρτίες σου.	
86. Σκέψεις και εικόνες τρομακτικές.	
87. Η ιδέα ότι κάτι σοβαρό συμβαίνει με το σώμα σου.	
88. Το να μη νιώθεις ποτέ κοντά σε κάποιο άλλο άτομο.	
89. Αισθήματα ενοχής	
90. Η ιδέα ότι κάτι δεν πάει καλά με το μυαλό σου.	

Κλίμακα Εξωστρέφειας - Νευρωτισμού

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1. Έχεις άλλα ενδιαφέροντα εκτός από την εργασία σου;		
2. Πριν κάνεις κάτι σταματάς να το ξανασκεφτείς;		
3. Αλλάζει συχνά το κέφι σου;		
4. Θεωρείς τον εαυτό σου ομιλητικό άτομο;		
5. Θα σε στεναχωρούσε να έχεις χρέος;		
6. Νιώθεις ποτέ κακόκεφος χωρίς ιδιαίτερο λόγο;		
7. Σου έτυχε ποτέ από πλεονεξία να πάρεις περισσότερα απ' όσα ανήκαν στο μερίδιό σου;		
8. Θα έλεγες ότι είσαι ζωντανό άτομο;		
9. Θα σε στεναχωρούσε πολύ να δείς ένα παιδάκι ή ένα ζώο να υποφέρει;		
10. Στεναχωριέσαι συχνά για πράγματα που δεν θα έπρεπε να είχες πει ή κάνει;		
11. Κρατάς πάντα την υπόσχεσή σου, άσχετα με το πόσο δύσκολο είναι να την εκτελέσεις;		
12. Θα σ' ευχαριστούσε το πηδύμα με αλεξιπτωτο;		
13. Μπορείς εύκολα ν' αφήσεις τον εαυτό σου να διασκεδάσει σ' ένα εύθυμο πάρτι;		
14. Είσαι ευέξαπτος;		
15. Σου έτυχε να ρίξεις ποτέ το βάρος σε άλλον για δικά σου σφάλματα;		
16. Σ' αρέσει να γνωρίζεις νέα πρόσωπα;		
17. Πληγώνεσαι εύκολα;		
18. Έχεις μόνο καλές και παραδεκτές συνήθειες;		
19. Έχεις την τάση να μένεις στο περιθώριο όταν βρίσκεσαι σε κοινωνικές εκδηλώσεις;		
20. Θα έπαιρνες φάρμακα που μπορεί να είχαν παράξενη ή επικίνδυνη ενέργεια;		
21. Αισθάνεσαι συχνά «μπουχτισμένος»;		
22. Έχεις πάρει ποτέ κάτι που ανήκε σε κάποιον άλλο; (έστω και μια καρφίτσα)		
23. Σου αρέσει να βγαίνεις συχνά έξω;		
24. Σου αρέσει να πληγώνεις ανθρώπους που αγαπάς;		
25. Ενοχλείσαι συχνά από αισθήματα ενοχής;		
26. Μιλάς καμιά φορά για πράγματα για τα οποία όμως δεν έχεις ιδέα;		

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
27. Έχεις εχθρούς που θέλουν το κακό σου;		
28. Θεωρείς τον εαυτό σου νευρικό άτομο;		
29. Έχεις πολλούς φίλους;		
30. Σου αρέσουν τα χοντρά αστεία που καμιά φορά μπορεί να πληγώσουν τους άλλους;		
31. Είσαι στενάχωρος τύπος;		
32. Όταν ήσουν παιδί έκανες αμέσως και χωρίς γκρίνια αυτό που σου έλεγαν;		
33. Θα έλεγες ότι είσαι αμέριμνος άνθρωπος;		
34. Δίνεις μεγάλη σημασία στους τρόπους και στην καθαριότητα;		
35. Ανησυχείς ότι μπορεί να σου συμβούν φοβερά πράγματα;		
36. Έχεις καταστρέψει ή χάσει ποτέ κάτι που ανήκε σε άλλον;		
37. Παίρνεις πρωτοβουλία για να κάνεις καινούριους φίλους;		
38. Μπορείς εύκολα να καταλάβεις πώς αισθάνονται οι άνθρωποι όταν σου λένε τα βάσανά τους;		
39. Θα έλεγες ότι είσαι άτομο που το χαρακτηρίζει η υπερένταση;		
40. Μένεις τον περισσότερο χρόνο σιωπηλός όταν βρίσκεσαι με άλλους ανθρώπους;		
41. Νομίζεις ότι ο θεσμός του γάμου είναι παλιάς μόδας και θα έπρεπε να εγκαταληφθεί;		
42. Παινεύεσαι καμιά φορά;		
43. Μπορείς να δώσεις κάποια ζωή σ' ένα ανιαρό πάρτι;		
44. Σ' ενοχλούν οι άνθρωποι που οδηγούν προσεκτικά;		
45. Ανησυχείς για την υγεία σου;		
46. Έχεις πει ποτέ κάτι κακό ή άσχημο για κάποιον άλλο;		
47. Σου αρέσει να λες αστεία ή ανέκδοτα στους φίλους σου;		
48. Νομίζεις ότι τα περισσότερα πράγματα έχουν την ίδια γεύση για σένα;		
49. Σου αρέσει να ανακατεύεσαι με τους ανθρώπους;		
50. Σε στεναχωρεί όταν ξέρεις ότι υπάρχουν λάθη στη δουλειά σου;		
51. Υποφέρεις από αϋπνία;		
52. Πλένεσαι πάντα πριν φας;		
53. Έχεις πάντα σχεδόν μια έτοιμη απάντηση όταν σε ρωτούν κάτι;		

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
54. Έχεις συχνά αισθανθεί άτονος και κουρασμένος χωρίς να υπάρχει λόγος;		
55. Έχεις ποτέ κλέψει σε παιχνίδι;		
56. Σου αρέσουν οι καταστάσεις όπου πρέπει να ενεργείς γρήγορα;		
57. Είναι ή ήταν η μητέρα σου μια καλή γυναίκα;		
58. Βρίσκεις ότι συχνά η ζωή είναι χωρίς ενδιαφέρον;		
59. Σου έτυχε ποτέ να εκμεταλλευτείς κάποιον;		
60. Αναλαμβάνεις ποτέ περισσότερες δραστηριότητες απ' όσες σου επιτρέπει ο χρόνος σου;		
61. Υπάρχουν πολλοί άνθρωποι που προσπαθούν να σε αποφύγουν;		
62. Ανησυχείς πολύ για την εμφάνισή σου;		
63. Ευχήθηκες ποτέ να ήσουν νεκρός;		
64. Θα απέφευγες να πληρώσεις τους φόρους αν ήξερες ότι δε θα σ' έβρισκαν ποτέ;		
65. Μπορείς να ζωντανέψεις ένα πάρτι;		
66. Φροντίζεις να μην είσαι αγενής με τους ανθρώπους;		
67. Βρίσκεις ότι μένεις πολλή ώρα στεναχωρημένος μετά από μια δυσάρεστη εμπειρία;		
68. Σου έτυχε ποτέ να επιμένεις να γίνει το δικό σου;		
69. Υποφέρεις από τα νεύρα σου;		
70. Χαλάνε εύκολα οι φιλίες σου χωρίς δικό σου φταίξιμο;		
71. Αισθάνεσαι συχνά μοναξιά;		
72. Κάνεις πάντα αυτό που διδάσκεις τους άλλους;		
73. Σ' ευχαριστεί καμιά φορά να πειράζεις τα ζώα;		
74. Πληγώνεσαι εύκολα όταν οι άνθρωποι βρίσκουν λάθη σε σένα ή στη δουλειά σου;		
75. Έχεις αργήσει ποτέ στη δουλειά σου ή σ' ένα ραντεβού;		
76. Σου αρέσει να βρίσκεσαι σ' ένα περιβάλλον με ζωηρή κίνηση και ενθουσιασμό;		
77. Θα σου άρεσε να σε φοβούνται οι άλλοι άνθρωποι;		
78. Είσαι άλλοτε γεμάτος ενεργητικότητα και άλλοτε νωθρός;		
79. Αναβάλλεις καμιά φορά για αύριο αυτό που θα έπρεπε να κάνεις σήμερα;		
80. Σε θεωρούν οι άλλοι άνθρωποι πολύ ζωντανό άτομο;		

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
81. Σου λένε οι άνθρωποι πολλά ψέματα;		
82. Είσαι πολύ ευαίσθητος για ορισμένα πράγματα;		
83. Είσαι πάντα πρόθυμος να το ομολογήσεις αν έχεις κάνει ένα λάθος;		
84. Θα αισθανόσουνα λύπη για ένα ζώο που πιάστηκε σε μια παγίδα;		

Παράρτημα Β – Αποτελέσματα Κλιμάκων σε σχέση με τους τύπους Λεμφωμάτων

Πίνακας Β1 Σχέση μεταξύ Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας, Ψυχοσωματικής Επιβάρυνσης και Λεμφώματος στους άνδρες

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
zung	B-NHL	22	44,0341	10,73166	2,28800	39,2759	48,7922	27,50	63,75
	T-NHL	18	44,3056	7,37920	1,73929	40,6360	47,9751	33,75	58,75
	cHL	6	44,5833	10,26726	4,19159	33,8085	55,3582	28,75	60,00
	Total	46	44,2120	9,27721	1,36785	41,4570	46,9669	27,50	63,75
SCL-90R-ΓΔΣ	B-NHL	20	,8399	,56684	,12675	,5746	1,1052	,06	2,69
	T-NHL	18	,7315	,38956	,09182	,5378	,9252	,13	1,60
	cHL	6	,7778	,61584	,25142	,1315	1,4241	,12	1,76
	Total	44	,7871	,49867	,07518	,6355	,9387	,06	2,69
SCL-90R-ΣΘΣ	B-NHL	20	39,9000	20,25339	4,52880	30,4211	49,3789	4,00	86,00
	T-NHL	18	38,1667	17,84986	4,20725	29,2901	47,0432	9,00	73,00
	cHL	6	34,5000	18,59839	7,59276	14,9822	54,0178	10,00	56,00
	Total	44	38,4545	18,72500	2,82290	32,7616	44,1475	4,00	86,00
SCL-90R-ΔΕΘΣ	B-NHL	20	1,8094	,62421	,13958	1,5172	2,1015	1,17	3,26
	T-NHL	18	1,7248	,57473	,13547	1,4390	2,0106	1,26	3,57
	cHL	6	1,8055	,61536	,25122	1,1598	2,4513	1,10	2,82
	Total	44	1,7743	,59036	,08900	1,5948	1,9537	1,10	3,57
SCL-90R-Σωματοποίηση	B-NHL	20	,7417	,74137	,16578	,3947	1,0886	,00	3,08
	T-NHL	18	,5139	,45126	,10636	,2895	,7383	,00	1,83
	cHL	6	,8333	,70514	,28787	,0933	1,5733	,00	2,00
	Total	44	,6610	,63041	,09504	,4693	,8526	,00	3,08
SCL-90R-Ψυχαναγκαστικότητα – Καναταγκαστικότητα	B-NHL	20	1,0850	,62515	,13979	,7924	1,3776	,00	2,20
	T-NHL	18	,9833	,65462	,15430	,6578	1,3089	,00	2,70
	cHL	6	,8333	,85479	,34897	-,0637	1,7304	,10	2,40
	Total	44	1,0091	,65904	,09935	,8087	1,2095	,00	2,70
SCL-90R-Διαπροσωπική ευαισθησία	B-NHL	20	,9722	,71453	,15977	,6378	1,3066	,00	2,33
	T-NHL	18	,7716	,56716	,13368	,4896	1,0536	,00	2,00
	cHL	6	,8519	,91804	,37479	-,1116	1,8153	,00	2,22
	Total	44	,8737	,67802	,10222	,6676	1,0799	,00	2,33
SCL-90R-Κατάθλιψη	B-NHL	20	1,0423	,64575	,14439	,7401	1,3445	,08	2,92
	T-NHL	18	,9744	,45927	,10825	,7460	1,2027	,31	1,85
	cHL	6	,8846	,53901	,22005	,3190	1,4503	,08	1,69
	Total	44	,9930	,55167	,08317	,8253	1,1607	,08	2,92
SCL-90R-Άγχος	B-NHL	20	,6700	,60706	,13574	,3859	,9541	,00	2,70
	T-NHL	18	,5333	,33077	,07796	,3688	,6978	,10	1,30
	cHL	6	,8000	,68411	,27928	,0821	1,5179	,00	1,80
	Total	44	,6318	,51884	,07822	,4741	,7896	,00	2,70
SCL-90R-Θυμός – Επιθετικότητα	B-NHL	20	,5583	,66287	,14822	,2481	,8686	,00	2,67
	T-NHL	18	,8981	,72115	,16998	,5395	1,2568	,00	2,50
	cHL	6	1,1667	,86281	,35224	,2612	2,0721	,17	2,17
	Total	44	,7803	,73204	,11036	,5577	1,0029	,00	2,67
SCL-90R-Φοβικό άγχος	B-NHL	20	,4714	,52663	,11776	,2250	,7179	,00	2,00
	T-NHL	18	,2778	,27489	,06479	,1411	,4145	,00	1,00
	cHL	6	,1429	,34993	,14286	-,2244	,5101	,00	,86
	Total	44	,3474	,42624	,06426	,2178	,4770	,00	2,00
SCL-90R-Παρανοειδή	B-NHL	20	1,3750	1,00565	,22487	,9043	1,8457	,00	3,67
	T-NHL	18	1,0370	,68732	,16200	,6952	1,3788	,00	2,17

ς Ιδεασμός	cHL	6	1,2222	1,00922	,41201	,1631	2,2813	,33	2,67
	Total	44	1,2159	,88161	,13291	,9479	1,4839	,00	3,67

a. sex = m

ANOVA^a

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
zung	Between Groups	1,681	2	,841	,009	,991
	Within Groups	3871,315	43	90,031		
	Total	3872,996	45			
SCL-90R-ΓΔΣ	Between Groups	,112	2	,056	,217	,806
	Within Groups	10,581	41	,258		
	Total	10,693	43			
SCL-90R-ΣΘΣ	Between Groups	137,109	2	68,555	,188	,829
	Within Groups	14939,800	41	364,385		
	Total	15076,909	43			
SCL-90R-ΔΕΘΣ	Between Groups	,074	2	,037	,102	,903
	Within Groups	14,912	41	,364		
	Total	14,986	43			
SCL-90R-Σωματοποίηση	Between Groups	,698	2	,349	,873	,425
	Within Groups	16,391	41	,400		
	Total	17,089	43			
SCL-90R-Ψυχαναγκαστικότητα – Καναταγκαστικότητα	Between Groups	,313	2	,156	,349	,708
	Within Groups	18,364	41	,448		
	Total	18,676	43			
SCL-90R-Διαπροσωπική ευαισθησία	Between Groups	,385	2	,192	,407	,668
	Within Groups	19,383	41	,473		
	Total	19,768	43			
SCL-90R-Κατάθλιψη	Between Groups	,125	2	,063	,198	,821
	Within Groups	12,961	41	,316		
	Total	13,087	43			
SCL-90R-Άγχος	Between Groups	,373	2	,187	,683	,511
	Within Groups	11,202	41	,273		
	Total	11,575	43			
SCL-90R-Θυμός – Επιθετικότητα	Between Groups	2,131	2	1,066	2,089	,137
	Within Groups	20,912	41	,510		
	Total	23,043	43			
SCL-90R-Φοβικό άγχος	Between Groups	,646	2	,323	1,848	,170
	Within Groups	7,166	41	,175		
	Total	7,812	43			
SCL-90R-Παρανοειδής Ιδεασμός	Between Groups	1,082	2	,541	,686	,509
	Within Groups	32,339	41	,789		
	Total	33,421	43			

a. sex = m

Πίνακας Β2. Σχέση μεταξύ Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας, Ψυχοσωματικής Επιβάρυνσης και Λεμφώματος στις Γυναίκες

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
zung	B-NHL	23	51,0326	11,82647	2,46599	45,9185	56,1468	32,50	73,75
	T-NHL	4	63,7500	9,78945	4,89473	48,1728	79,3272	51,25	73,75
	cHL	4	43,4375	5,71684	2,85842	34,3407	52,5343	37,50	50,00
	Total	31	51,6935	12,00932	2,15694	47,2885	56,0986	32,50	73,75
SCL-90R-ΓΔΣ	B-NHL	22	1,0348	,51277	,10932	,8075	1,2622	,09	1,84
	T-NHL	3	1,5630	,46432	,26808	,4095	2,7164	1,06	1,97
	cHL	4	1,2222	1,06338	,53169	-,4699	2,9143	,48	2,80
	Total	29	1,1153	,60162	,11172	,8865	1,3442	,09	2,80
SCL-90R-ΣΘΣ	B-NHL	22	45,9091	19,61756	4,18248	37,2112	54,6070	5,00	83,00
	T-NHL	3	57,0000	11,53256	6,65833	28,3515	85,6485	48,00	70,00
	cHL	4	46,7500	20,22169	10,11084	14,5728	78,9272	31,00	76,00
	Total	29	47,1724	18,80363	3,49175	40,0199	54,3249	5,00	83,00
SCL-90R-ΔΕΘΣ	B-NHL	22	1,9702	,45949	,09796	1,7665	2,1739	1,24	2,90
	T-NHL	3	2,4460	,43148	,24912	1,3741	3,5178	1,98	2,83
	cHL	4	2,1301	,94087	,47043	,6330	3,6273	1,19	3,32
	Total	29	2,0415	,53771	,09985	1,8369	2,2460	1,19	3,32
SCL-90R-Σωματοποίηση	B-NHL	22	1,0152	,63758	,13593	,7325	1,2978	,00	2,08
	T-NHL	3	2,0833	,72648	,41944	,2786	3,8880	1,58	2,92
	cHL	4	1,8542	1,55214	,77607	-,6156	4,3240	,17	3,33
	Total	29	1,2414	,87779	,16300	,9075	1,5753	,00	3,33
SCL-90R-Ψυχαναγκαστικά - Καναταγκαστικά	B-NHL	22	1,3727	,75162	,16025	1,0395	1,7060	,10	3,20
	T-NHL	3	1,9333	,25166	,14530	1,3082	2,5585	1,70	2,20
	cHL	4	1,0250	,92511	,46256	-,4471	2,4971	,40	2,40
	Total	29	1,3828	,75549	,14029	1,0954	1,6701	,10	3,20
SCL-90R-Διαπροσωπική ευαισθησία	B-NHL	22	1,0455	,63288	,13493	,7649	1,3261	,00	2,22
	T-NHL	3	1,3333	1,09432	,63180	-,13851	4,0518	,44	2,56
	cHL	4	1,1111	,92073	,46036	-,3540	2,5762	,22	2,11
	Total	29	1,0843	,69621	,12928	,8195	1,3491	,00	2,56
SCL-90R-Κατάθλιψη	B-NHL	22	1,3846	,77252	,16470	1,0421	1,7271	,15	2,77
	T-NHL	3	2,0000	,46154	,26647	,8535	3,1465	1,54	2,46
	cHL	4	1,5769	1,16575	,58288	-,2780	3,4319	,85	3,31
	Total	29	1,4748	,80364	,14923	1,1691	1,7805	,15	3,31
SCL-90R-Άγχος	B-NHL	22	,8636	,55252	,11780	,6187	1,1086	,00	1,70
	T-NHL	3	1,3333	,83865	,48419	-,7500	3,4167	,80	2,30
	cHL	4	1,2000	1,61452	,80726	-,13691	3,7691	,20	3,60
	Total	29	,9586	,76742	,14251	,6667	1,2505	,00	3,60
SCL-90R-Θυμός - Επιθετικότητα	B-NHL	22	,9545	,80373	,17136	,5982	1,3109	,00	2,67
	T-NHL	3	1,6111	1,60150	,92463	-,23672	5,5895	,17	3,33
	cHL	4	1,2917	1,25739	,62869	-,7091	3,2924	,50	3,17
	Total	29	1,0690	,94125	,17479	,7109	1,4270	,00	3,33
SCL-90R-Φοβικό άγχος	B-NHL	22	,4026	,44881	,09569	,2036	,6016	,00	1,43
	T-NHL	3	,5714	,24744	,14286	-,0432	1,1861	,29	,71
	cHL	4	1,0357	1,88216	,94108	-,19592	4,0306	,00	3,86
	Total	29	,5074	,76416	,14190	,2167	,7981	,00	3,86
SCL-90R-Παρανοειδής Ιδεασμός	B-NHL	22	1,3561	,85495	,18228	,9770	1,7351	,00	3,00
	T-NHL	3	1,5556	,94771	,54716	-,7987	3,9098	,50	2,33
	cHL	4	,8750	1,02175	,51088	-,7508	2,5008	,17	2,33
	Total	29	1,3103	,87142	,16182	,9789	1,6418	,00	3,00

a. sex = f

ANOVA^a

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
zung	Between Groups	864,129	2	432,064	3,494	,044
	Within Groups	3462,585	28	123,664		
	Total	4326,714	30			
SCL-90R-ΓΔΣ	Between Groups	,789	2	,395	1,098	,348
	Within Groups	9,345	26	,359		
	Total	10,134	28			
SCL-90R-ΣΘΣ	Between Groups	325,570	2	162,785	,442	,647
	Within Groups	9574,568	26	368,253		
	Total	9900,138	28			
SCL-90R-ΔΕΘΣ	Between Groups	,634	2	,317	1,105	,346
	Within Groups	7,462	26	,287		
	Total	8,096	28			
SCL-90R-Σωματοποίηση	Between Groups	4,755	2	2,377	3,675	,039
	Within Groups	16,820	26	,647		
	Total	21,574	28			
SCL-90R- Ψυχαναγκαστικότητα – Καναταγκαστικότητα	Between Groups	1,424	2	,712	1,271	,297
	Within Groups	14,558	26	,560		
	Total	15,981	28			
SCL-90R-Διαπροσωπική ευαισθησία	Between Groups	,222	2	,111	,216	,807
	Within Groups	13,350	26	,513		
	Total	13,572	28			
SCL-90R-Κατάθλιψη	Between Groups	1,048	2	,524	,800	,460
	Within Groups	17,036	26	,655		
	Total	18,084	28			
SCL-90R-Άγχος	Between Groups	,853	2	,426	,709	,501
	Within Groups	15,638	26	,601		
	Total	16,490	28			
SCL-90R-Θυμός – Επιθετικότητα	Between Groups	1,368	2	,684	,759	,478
	Within Groups	23,438	26	,901		
	Total	24,807	28			
SCL-90R-Φοβικό άγχος	Between Groups	1,370	2	,685	1,189	,320
	Within Groups	14,980	26	,576		
	Total	16,350	28			
SCL-90R-Παρανοειδής Ιδεασμός	Between Groups	,984	2	,492	,631	,540
	Within Groups	20,278	26	,780		
	Total	21,262	28			

a. sex = f

Πίνακας Β3. Σχέση μεταξύ Επιθετικότητας, Εξωστρέφειας-Νευρωτισμού και Λεμφώματος

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
EPQ-Νευρωτισμός	B-NHL	43	13,8140	3,01785	,46022	12,8852	14,7427	8,00	18,00
	T-NHL	21	12,4286	3,81538	,83258	10,6918	14,1653	3,00	17,00
	cHL	10	14,5000	2,54951	,80623	12,6762	16,3238	10,00	18,00
	Total	74	13,5135	3,24879	,37766	12,7608	14,2662	3,00	18,00
EPQ-Ψυχοτισμός-Υπερεγώ	B-NHL	43	11,9767	1,94555	,29669	11,3780	12,5755	8,00	16,00
	T-NHL	21	12,0952	1,72930	,37736	11,3081	12,8824	8,00	15,00
	cHL	10	11,0000	1,49071	,47140	9,9336	12,0664	10,00	15,00
	Total	74	11,8784	1,84281	,21422	11,4514	12,3053	8,00	16,00
EPQ-Εσωστρέφεια-Εξωστρέφεια	B-NHL	43	10,6279	4,06509	,61992	9,3769	11,8790	3,00	19,00
	T-NHL	21	10,1429	4,36218	,95190	8,1572	12,1285	2,00	17,00
	cHL	10	10,5000	4,83621	1,52934	7,0404	13,9596	3,00	19,00
	Total	74	10,4730	4,20118	,48838	9,4996	11,4463	2,00	19,00
EPQ-Ψεύδος	B-NHL	43	9,4651	2,58520	,39424	8,6695	10,2607	4,00	17,00
	T-NHL	21	9,3810	1,90987	,41677	8,5116	10,2503	6,00	12,00
	cHL	10	9,8000	2,04396	,64636	8,3378	11,2622	7,00	12,00
	Total	74	9,4865	2,31873	,26955	8,9493	10,0237	4,00	17,00
HDHQ-Εκδραματιζόμενη εχθρικότητα	B-NHL	45	4,1556	1,84583	,27516	3,6010	4,7101	1,00	10,00
	T-NHL	21	3,8571	1,15264	,25153	3,3325	4,3818	2,00	6,00
	cHL	10	3,9000	2,07900	,65744	2,4128	5,3872	1,00	7,00
	Total	76	4,0395	1,70052	,19506	3,6509	4,4281	1,00	10,00
HDHQ-Κριτική των Άλλων	B-NHL	45	6,2667	2,48084	,36982	5,5213	7,0120	1,00	11,00
	T-NHL	21	6,1429	2,28661	,49898	5,1020	7,1837	2,00	11,00
	cHL	10	5,7000	1,63639	,51747	4,5294	6,8706	4,00	9,00
	Total	76	6,1579	2,31547	,26560	5,6288	6,6870	1,00	11,00
HDHQ-Εχθρικότητα	B-NHL	45	2,2889	1,65999	,24746	1,7902	2,7876	,00	6,00
	T-NHL	21	2,0000	1,51658	,33094	1,3097	2,6903	,00	5,00
	cHL	10	2,4000	1,89737	,60000	1,0427	3,7573	1,00	7,00
	Total	76	2,2237	1,63787	,18788	1,8494	2,5980	,00	7,00
HDHQ-Αυτοκριτική	B-NHL	45	3,4889	1,89043	,28181	2,9209	4,0568	,00	8,00
	T-NHL	21	3,0000	2,09762	,45774	2,0452	3,9548	,00	7,00
	cHL	10	3,7000	1,15950	,36667	2,8705	4,5295	2,00	6,00
	Total	76	3,3816	1,86881	,21437	2,9545	3,8086	,00	8,00
HDHQ-Ενοχή	B-NHL	45	1,6667	1,29685	,19332	1,2770	2,0563	,00	5,00
	T-NHL	21	1,6190	1,20317	,26255	1,0714	2,1667	,00	5,00
	cHL	10	1,3000	1,25167	,39581	,4046	2,1954	,00	4,00
	Total	76	1,6053	1,25516	,14398	1,3184	1,8921	,00	5,00
HDHQ-Συνολική Επιθετικότητα	B-NHL	45	2,49	,815	,122	2,24	2,73	1	3
	T-NHL	21	2,48	,750	,164	2,13	2,82	1	3
	cHL	10	2,40	,843	,267	1,80	3,00	1	3
	Total	76	2,47	,791	,091	2,29	2,65	1	3
HDHQ-Εσωστρεφή Επιθετικότητα	B-NHL	45	10,4000	5,55305	,82780	8,7317	12,0683	,00	24,00
	T-NHL	21	9,2381	6,04901	1,32000	6,4846	11,9916	,00	22,00
	cHL	10	10,0000	4,52155	1,42984	6,7655	13,2345	6,00	20,00
	Total	76	10,0263	5,52805	,63411	8,7631	11,2895	,00	24,00
HDHQ-Εξωστρεφή Επιθετικότητα	B-NHL	45	12,6444	4,75851	,70936	11,2148	14,0741	2,00	22,00
	T-NHL	21	12,0000	3,66060	,79881	10,3337	13,6663	5,00	19,00
	cHL	10	12,0000	4,69042	1,48324	8,6447	15,3553	7,00	23,00
	Total	76	12,3816	4,42709	,50782	11,3699	13,3932	2,00	23,00

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
EPQ-Νευρωτισμός	Between Groups	38,332	2	19,166	1,859	,163
	Within Groups	732,154	71	10,312		
	Total	770,486	73			
EPQ-Ψυχοτισμός-Υπερεγώ	Between Groups	9,119	2	4,560	1,356	,264
	Within Groups	238,786	71	3,363		
	Total	247,905	73			
EPQ-Εσωστρέφεια-Εξωστρέφεια	Between Groups	3,328	2	1,664	,092	,912
	Within Groups	1285,118	71	18,100		
	Total	1288,446	73			
EPQ-Ψεύδος	Between Groups	1,236	2	,618	,112	,894
	Within Groups	391,250	71	5,511		
	Total	392,486	73			
HDHQ-Εκδραματιζόμενη εχθρικότητα	Between Groups	1,499	2	,750	,254	,776
	Within Groups	215,383	73	2,950		
	Total	216,882	75			
HDHQ-Κριτική των Άλλων	Between Groups	2,634	2	1,317	,241	,787
	Within Groups	399,471	73	5,472		
	Total	402,105	75			
HDHQ-Εχθρικότητα	Between Groups	1,553	2	,776	,284	,754
	Within Groups	199,644	73	2,735		
	Total	201,197	75			
HDHQ-Αυτοκριτική	Between Groups	4,590	2	2,295	,651	,525
	Within Groups	257,344	73	3,525		
	Total	261,934	75			
HDHQ-Ενοχή	Between Groups	1,106	2	,553	,345	,710
	Within Groups	117,052	73	1,603		
	Total	118,158	75			
HDHQ-Συνολική Επιθετικότητα	Between Groups	,065	2	,032	,050	,951
	Within Groups	46,883	73	,642		
	Total	46,947	75			
HDHQ-Εσωστρεφή Επιθετικότητα	Between Groups	19,338	2	9,669	,311	,734
	Within Groups	2272,610	73	31,132		
	Total	2291,947	75			
HDHQ-Εξωστρεφή Επιθετικότητα	Between Groups	7,623	2	3,812	,190	,827
	Within Groups	1462,311	73	20,032		
	Total	1469,934	75			