

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**  
**ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**  
**ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ**  
**ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

*Αντωνιάδης Αντώνιος*

**ΑΘΗΝΑ 2012**



**Υποψήφιος: Αντωνιάδης Αντώνιος, ΑΜ 2010136**

**Τριμελής επιτροπή:**

1. Βαϊόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας ΕΚΠΑ  
(επιβλέπων)
2. Γκόγκα Έλενα, Αναπληρ. καθηγήτρια Παθολογίας –Ογκολογίας ΕΚΠΑ
3. Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής Φυσιολογίας ΕΚΠΑ

## Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	4
ΜΕΛΑΝΩΜΑ .....	5
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ .....	6
ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	8
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ .....	11
Ορισμός-Επιδημιολογικά στοιχεία .....	11
Κλινική εικόνα-Διάγνωση .....	13
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ .....	14
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ .....	16
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ?.....	17
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	20
ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ.....	20
Υλικό μελέτης - Κριτήρια αποκλεισμού και εισόδου .....	20
ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	29
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	35
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	37
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	39

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μελάνωμα αποτελεί μια επιθετική μορφή καρκίνου με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα σε πολλές περιοχές του Δυτικού Κόσμου. Ενδεικτικά υπολογίζεται ότι 68.130 νέες περιπτώσεις διηθητικού μελανώματος και τουλάχιστον 48.000 περιστατικά μελανώματος in-situ θα διαγνωστούν στις Ηνωμένες Πολιτείες για τον ερχόμενο έτος. Η θνητότητα του μελανώματος αυξάνει κατά 25% ετησίως από το 1960. Οι βασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης μελανώματος είναι η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (ειδικά σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα), η ανοσοκαταστολή και η γενετική προδιάθεση<sup>1,2</sup>.

Η κατάθλιψη αποτελεί επίσης μια ιδιαίτερα συχνή διάγνωση και μια ακόμη συχνότερη κατάσταση που δυστυχώς διαλάθει χωρίς να έχει διαγνωστεί σε ένα εξίσου μεγάλο αριθμό ατόμων<sup>3</sup>, ενώ οι διαταραχές της προσωπικότητας αποτελούν ένα νέο πεδίο έρευνας που φαίνεται να συμβάλλει στον περαιτέρω καθορισμό του ψυχολογικού profile των ατόμων<sup>4</sup>.

Η συσχέτιση κατάθλιψης και διαταραχών προσωπικότητας με διάφορες μορφές καρκίνου έχει αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες<sup>5,6</sup> και μετα-αναλύσεις<sup>7</sup>, ενώ η συσχέτιση του μελανώματος με την κατάθλιψη και τους ψυχολογικούς παράγοντες δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.



**Εικόνα 1:** Μελάνωμα σε σύγκριση με φυσιολογικούς σπίλους

## ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Η επίπτωση του μελανώματος αυξάνεται ταχέως και μάλιστα περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια<sup>8,9</sup>. Από την άλλη όμως οι δείκτες θνητότητας δεν αυξάνονται με τους ίδιους ρυθμούς. Αυτό πιθανότατα συμβαίνει γιατί οι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε προωμότερα στάδια και παρατηρείται μια σημαντική αύξηση στην πρόιμη ανίχνευση ενός μεγάλου αριθμού οριακών και λεπτών μελανωμάτων.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες η επίπτωση του μελανώματος είναι 60.000 νέες περιπτώσεις ετησίως ( περίπου το 4% όλων των νέων περιστατικού καρκίνου), που κάνει το μελάνωμα το 5<sup>ο</sup> πιο συχνά διαγιγνώσκόμενο κακοήθη όγκο στους άντρες και τον 7<sup>ο</sup> στις γυναίκες στις Η.Π.Α. Η αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος ανέρχεται σε 4,6% ετησίως από το 1985 έως το 2007, ενώ βάσει των στατιστικών ένα 2% των Αμερικανών που γεννιούνται σήμερα θα εμφανίσει τη νόσο κατά τη διάρκεια της ζωής του. Οι γυναίκες πλήττονται συχνότερα μέχρι την ηλικία των 40 ετών αλλά οι άντρες έχουν αυξημένη επίπτωση σε μεγαλύτερες ηλικίες, ώστε στα 75 έτη να εμφανίζουν 3πλάσια πιθανότητα εμφάνισης σε σχέση με τις γυναίκες<sup>2</sup>.

Στην Ευρώπη το μελάνωμα αντιπροσωπεύει το 1-2% όλων των κακοήθων όγκων. 18.000 νέες διαγνώσεις και 5.000 θάνατοι εξαιτίας μελανώματος καταγράφονται ετησίως στην Ευρώπη. Η συνολική επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη καταγράφει αύξηση τις τελευταίες 2 δεκαετίες, αν και τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια μείωση στο ρυθμό αυτής της αύξησης. Η επίπτωση διαφέρει ανάλογα με τη χώρα και αυξημένη συχνότητα της νόσου απαντάται στη Βόρεια Ευρώπη και ιδιαίτερα στις Σκανδιναβικές χώρες. Σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα μελάνωμα σε σχέση με τους άντρες, ενώ το μελάνωμα απαντά μεν σπανιότερα στην Ανατολική Ευρώπη, αλλά διαγιγνώσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο<sup>10</sup>.

Στην Ελλάδα η επίπτωση του μελανώματος είναι από τις χαμηλότερες στην Ευρώπη, αν και το σύστημα καταγραφής και η αποτύπωση των περιστατικών εμφανίζει αρκετά προβλήματα<sup>1, 11</sup>. Σε μια επιδημιολογική μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση στην Κρήτη είναι τουλάχιστον ίδια με αυτή που βρίσκουμε σε χώρες του ίδιου γεωγραφικού πλάτους και υψηλότερη από την καταγραφόμενη, ενώ φαίνεται να είναι και υψηλότερη σε σχέση με την υπόλοιπη Ελλάδα<sup>12</sup>. Μια άλλη αναδρομική μελέτη κατέγραψε επίσης την αυξανόμενη επίπτωση του μελανώματος στον ελληνικό πληθυσμό κατά τις τελευταίες δεκαετίες<sup>13</sup>.

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος είναι το οικογενειακό ιστορικό μελανώματος, οι πολλαπλοί καλοήθεις ή άτυποι σπίλοι και προηγούμενο ιστορικό μελανώματος στον ίδιο ασθενή. Η ανοσοκαταστολή, η φωτοευαισθησία και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου αντιπροσωπεύει μια γενετική προδιάθεση ή ένα περιβαλλοντικό παράγοντα που συμβάλλει στη δημιουργία του μελανώματος. Σύμφωνα με τις ισχύουσες ενδείξεις, το μελάνωμα προέρχεται από μία σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ της έκθεσης στη υπεριώδη ακτινοβολία και κυρίως της διαλείπουσας έκθεσης ή αυτής που συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της ζωής, συγκεκριμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, όπως αυτοί με ανοιχτόχρωμο δέρμα ή πολλαπλούς σπίλους, και μίας ακαθόριστης γενετικής προδιάθεσης η οποία έχει διευκρινιστεί σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων με οικογενές μελάνωμα, μέσω των γονιδίων CDKN2A και CDK4.



**Εικόνα 2:** Παθογένεια μελανώματος

Παράγοντας κινδύνου	Αποτέλεσμα επίδρασης
<b>Έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία UV</b>	
-Αθροιστική	Μπορεί να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης στη περιοχή κεφαλής τραχήλου
-Σποραδική	Έντονη, διαλείπουσα έκθεση και εγκαύματα στη παιδική ηλικία και εφηβεία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο
<b>Έκθεση σε τεχνητή UV ακτινοβολία</b>	Τεχνητό μαύρισμα αυξάνει τον κίνδυνο, ίσως και η χρήση θεραπευτικής ακτινοβολίας UV
<b>Οικογενειακό ιστορικό</b>	Διάγνωση μελανώματος σε συγγενή πρώτου ή δευτέρου βαθμού αυξάνει τον κίνδυνο. Οικογενές σύνδρομο άτυπων σπίλων με συνοδό ιστορικό μελανώματος αυξάνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο
<b>Δυσπλαστικοί σπίλοι</b>	Δείκτες αυξημένου κινδύνου
<b>Ηλικία</b>	Ο κίνδυνος αυξάνει με την ηλικία
<b>Φύλο</b>	Κυρίως σε άντρες. Μεγαλύτερος κίνδυνος σε γυναίκες μέχρι τα 40 έτη
<b>Τύπος δέρματος/Καταγωγή</b>	Αυξημένος κίνδυνος σε ανοιχτόχρωμους, κοκκινομάλληδες, αυτούς που καίγονται εύκολα, μαυρίζουν ελάχιστα και έχουν φακίδες (άτομα με φαινότυπο I κατά Fitzpatrick)
<b>Επάγγελμα</b>	Σε εργαζόμενους σε κλειστούς χώρους, σε υψηλότερη βαθμίδα εκπαίδευσης και εισόδημα, πιλότους και πυροσβέστες
<b>Κοινωνικοοικονομική κατάσταση</b>	Αυξημένος κίνδυνος σε υψηλότερα εισοδήματα
<b>Ιονίζουσα ακτινοβολία</b>	Πιθανή συσχέτιση
<b>Χημικοί και περιβαλλοντικοί διαταράκτες</b>	Πιθανή συσχέτιση με έκθεση σε αρσενικό
<b>Δίαιτα και διατροφή</b>	Πιθανή συσχέτιση με παχυσαρκία ή αύξηση βάρους
<b>Οικογενή σύνδρομα</b>	
<i>Xeroderma pigmentosum</i> <i>Li-Fraumeni syndrome</i> <i>Οικογενές ρετινοβλάστωμα</i>	Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος
<b>Ανοσοκαταστολή</b>	Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος

**Εικόνα 3:** Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος

Ασθενείς με ανοιχτό χρώμα δέρματος, γαλάζια ή πράσινα μάτια, κόκκινα ή ξανθά μαλλιά και μεγάλο αριθμό κηλίδων-ελιών είναι σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν μελάνωμα συγκρινόμενοι με ανθρώπους διαφορετικού φαινοτύπου και σκουρόχρωμου τύπου δέρματος. Ο σχετικός κίνδυνος είναι σχεδόν διπλάσιος σε άτομα με κόκκινα και ξανθά μαλλιά σε σχέση με τα άτομα που έχουν σκούρα μαλλιά <sup>14</sup>. Αφού αυτός ο κίνδυνος συσχετίζεται με αυτόν της ευαισθησίας στην ηλιακή ακτινοβολία, οι ερευνητές έχουν καθορίσει μια ταξινόμηση βάσει φαινοτύπου που λαμβάνει υπόψη αυτά τα στοιχεία <sup>15</sup>, όπως φαίνεται στην εικόνα 13.

Φωτότυπος	Χρώμα δέρματος	Έγκαυμα-μαύρισμα	Άμεσο μαύρισμα	Καθυστερημένο μαύρισμα
I	Πολύ λευκό	Καίγεται εύκολα, ποτέ δεν μαυρίζει	-	-
II	Λευκό	Καίγεται εύκολα, μαυρίζει ελάχιστα	+/-	+/-
III	Λευκό	Μαυρίζει και καίγεται ήπια	+	+
IV	Ελαιώδες, ελαφρώς μαυρισμένο	Καίγεται ελάχιστα, μαυρίζει λίγο	++	++
V	Ηπίως καφέ ή μαύρο	Σπάνια καίγεται, μαυρίζει αρκετά	+++	+++
VI	Σκουρόχρωμο	Ποτέ δεν καίγεται, μαυρίζει αρκετά	+++	+++

**Εικόνα 4 :** Φωτότυπος δέρματος

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο βασικότερος προγνωστικός παράγοντας είναι το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση<sup>16</sup>, όπως φάνηκε σε μια μεγάλη γερμανική μελέτη με 45.000 ασθενείς με μελάνωμα. Στην ίδια εργασία φάνηκε ότι οι άντρες και οι μεγαλύτερες ηλικίες ανεξαρτήτως φύλου έχουν χειρότερη πρόγνωση, κάτι που αποδεικνύεται και σε άλλες εργασίες<sup>17, 18</sup>. Γυναίκες



νεαρότερες των 60 ετών έχουν καλύτερη πρόγνωση<sup>19</sup>. Αξιοσημείωτο παραμένει το γεγονός ότι η ηλικία επιβαρύνει τη πρόγνωση αν και ο λεμφαδένας φρουρός είναι αρνητικός<sup>20, 21</sup>.

Σε μια εργασία επίσης όπου αναπτύχθηκε ένα Online μέσο πρόγνωσης για πάσχοντες από μελάνωμα<sup>22</sup> (<http://www.melanomaprognosis.org/>), το πάχος του όγκου αναφέρεται ως ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας και μετά από περαιτέρω αναλύσεις ως άλλοι παράγοντες αναφέρονται η ηλικία, η εντόπιση της πρωτοπαθούς βλάβης-μέρος σώματος και η εξέλιξη. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επίσης αναφέρεται στο πάχος του όγκου<sup>23</sup> ως επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα.

Η πρόγνωση είναι χειρότερη σε άτομα χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής στάθμης<sup>24, 25</sup>, αν και αυτό φαίνεται να σχετίζεται με το στάδιο του μελανώματος κατά τη διάγνωση (οι φτωχοί πάνε αργά στον ιατρό)<sup>26</sup>, κάτι που επίσης φάνηκε σε μια κοόρτη από τις ΗΠΑ όπου οι νέγροι άντρες διαγιγνώσκονται με πιο προχωρημένη νόσο ακριβώς εξαιτίας της πτωχής πρόσβασης σε ιατρικές υπηρεσίες. Εντούτοις, η εθνικότητα δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης<sup>27, 28</sup>.

Η πρόγνωση είναι χειρότερη σε άτομα που δεν είναι παντρεμένα, έχουν συνταξιοδοτηθεί και δεν εξετάζονται τακτικά από δερματολόγο<sup>26</sup>. Ασθενείς με μελάνωμα στον κορμό ή την κεφαλή έχουν χειρότερη πρόγνωση<sup>29</sup>. Η παχυσαρκία και η έλλειψη άσκησης αναφέρονται επίσης ως προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος, αφού οι επιβιώσαντες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά άσκησης και ελαττωμένο BMI σε σχέση με τους αποβιώσαντες σε μια Καναδική μελέτη<sup>30</sup>.

Η θεραπεία του μελανώματος στηρίζεται στην εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας επί υγιών ορίων. Εάν το μελάνωμα είναι παχύ μελάνωμα (>2 mm) και ανεξαρτήτως διήθησης του λεμφαδένα φρουρού προτείνεται είτε συμπληρωματική αγωγή με ιντερφερόνη είτε είσοδος του ασθενούς σε κλινική μελέτη. Ειδικά για την ιντερφερόνη υπάρχουν αρκετά νέα δεδομένα που σχετίζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία με συγκεκριμένους απλότυπους και γονίδια<sup>31</sup>. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου και ανεξαρτήτως εάν υπάρχει διήθηση του λεμφαδένα φρουρού, μπορεί να προταθεί συμπληρωματική αγωγή με ιντερφερόνη. Σε μεταστατική νόσο οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την ακτινοβολία και τη χημειοθεραπεία, αλλά γενικώς τα αποτελέσματα είναι πτωχά<sup>32</sup>.

**ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ**

- ❖ Κλινική μελέτη
- ❖ Ipilimumab
- ❖ Ντακαρβαζίνη
- ❖ Τεμοζολαμίδη
- ❖ Υψηλή δόση ιντερλευκίνης 2
- ❖ Συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση τη ντακαρβαζίνη ή τη τεμοζολαμίδη
- ❖ Πακλιταξέλη
- ❖ Πακλιταξέλη/σισπλατίνη
- ❖ Πακλιταξέλη/καρβοπλατίνη
- ❖ Vemurafenib
- ❖ Sorafenib
- ❖ PEG-ιντερφερόνη μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ**

**ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΝΟΣΟΣ**

Αδυναμία εξαίρεσης πρωτοπαθούς βλάβης  
Δεσμοπλαστικό μελάνωμα με εκτεταμένο νευροτροπισμό

**ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Εξωκαψική επέκταση  
>4 προσβεβλημένοι λεμφαδένες  
Μέγεθος > 3εκ.  
Τραχηλική > Μασχαλαία > Βουβωνική εντόπιση  
Υποτροπή νόσου μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό

**ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Εντοπίσεις ΚΝΣ  
Ανακουφιστική / παρηγορητική αγωγή σε διάφορες εντοπίσεις, κυρίως σε μαλακά μόρια ή οστά

**Εικόνα 5 :** Αντιμετώπιση μελάνωματος με χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία



**Εικόνα 6:** Διαταραχές προσωπικότητας-Κατάθλιψη

## **ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ**

### *Ορισμός-Επιδημιολογικά στοιχεία*

Η κατάθλιψη είναι η συχνότερη ψυχική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από θλίψη, έλλειψη ενδιαφέροντος και ευχαρίστησης, αίσθημα ενοχής ή χαμηλής αυτοεκτίμησης, διαταραχές του ύπνου ή της διατροφής και έλλειψη συγκέντρωσης. Η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε αυτοκτονικό ιδεασμό και τελικώς αυτοκτονία, με 850.000 περιστατικά αυτοκτονίας ετησίως ανά την υφήλιο. Αποτελεί μια από τις μείζονες αιτίες αναπηρίας και υπολογίζεται ότι αφορά περίπου 121.000.000 άτομα σε όλο τον κόσμο, ενώ μόνο ένα 25% των ανθρώπων που πάσχουν από κατάθλιψη έχουν πρόσβαση σε θεραπεία<sup>33</sup>. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, μία στις πέντε γυναίκες και ένας στους οκτώ άνδρες αναπτύσσουν κατάθλιψη κάποια στιγμή στη ζωή τους και υπολογίζεται ότι το 6%-8% περίπου του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από κατάθλιψη, δηλαδή περισσότεροι από 450-500 εκατομμύρια άνθρωποι σ' όλον τον κόσμο<sup>34</sup>. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η κατάθλιψη παγκοσμίως κατέχει σήμερα την 4<sup>η</sup> θέση, από πλευράς απώλειας ετών ζωής, αναπηρίας και κοινωνικής δυσλειτουργίας και προβλέπεται ότι το 2020 θα καταλάβει τη 2η θέση παγκοσμίως και στις ανεπτυγμένες χώρες την πρώτη, ενώ ήδη αποτελεί ένα από τα τρία συχνότερα προβλήματα υγείας στον εργασιακό χώρο. Τα παραπάνω ποσοστά είναι ανεξάρτητα από την εθνικότητα, τη μόρφωση, το εισόδημα και την οικογενειακή κατάσταση, ενώ η νόσος φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα στους άγαμους, τους διαζευγμένους και τους κατοίκους αγροτικών περιοχών<sup>35</sup>. Ειδικότερα στη Ελλάδα η

μηνιαία επίπτωση έχει αυξηθεί σε 8,3 % κατά το 2011 από 3,3% το 2008 σε συνδυασμό με την έλευση της οικονομικής κρίσης, προσβάλλοντας όλο και νεότερες ηλικίες<sup>36</sup>.

Οι διαταραχές προσωπικότητας είναι μια ομάδα κλινικών συνδρόμων τα οποία χαρακτηρίζονται από συμπτώματα μεγάλης χρονικής διάρκειας και αφορούν στον τρόπο με τον οποίο ο πάσχων αλληλεπιδρά με την κοινωνία και το περιβάλλον. Η παρανοειδής-σχιζοειδική, η αντικοινωνική και η οριακή διαταραχή προσωπικότητας αποτελούν τη βάση για τη διάκριση των διαφόρων τύπων διαταραχής προσωπικότητας<sup>37</sup>. Πρόκειται για μια ομάδα νοσημάτων που έχουν αρκετά κοινά στοιχεία, όπως τη σχετικώς σταθερή κλινική εικόνα για μεγάλα χρονικά διαστήματα και την εμφάνιση συμπτωμάτων σε πολλές εκφάνσεις-διαστάσεις της προσωπικότητας, επηρεάζοντας ουσιαστικά πολλές πλευρές της ζωής του ατόμου. Στην πρόσφατη έκδοση<sup>38</sup> του Διαγνωστικού Εγχειριδίου Ψυχικών νοσημάτων (DSM V), οι διαταραχές προσωπικότητας κατατάσσονται σε 6 κατηγορίες ως εξής:

1. *Αντικοινωνική-Ψυχοπαθητική*
2. *Αποφευκτική*
3. *Οριακή*
4. *Εμμένουσα*
5. *Σχιζοτυπική*
6. *Ναρκισσιστική*

Η νέα κατηγοριοποίηση διευκολύνει την διαγνωστική διαδικασία και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη σημασία των στοιχείων της προσωπικότητας (personality traits), τα οποία βοηθούν πλέον κατά πολύ στη διάκριση μεταξύ των τύπων διαταραχής προσωπικότητας.

Οι ψυχολογικές διαταραχές στο σύνολό τους αποτελούν πλέον ένα παγκόσμιο πρόβλημα αφού η επίπτωση τους αυξάνει συνεχώς ενώ παράλληλα η διάγνωση και η αντιμετώπιση δεν ακολουθούν τους ίδιους ρυθμούς αύξησης. Σε αρκετές μελέτες το ποσοστό των πασχόντων από κατάθλιψη ανέρχεται στο 17-20% και η νοσηρότητα που προκύπτει είναι ιδιαίτερος σοβαρή αφού η συγκεκριμένη διαταραχή έχει σοβαρό αντίκτυπο στην καθημερινότητα, την ικανότητα για εργασία και τις διαπροσωπικές σχέσεις. Ενδεικτικά σε μια Πανευρωπαϊκή μελέτη<sup>39</sup> ένα 14% των συμμετεχόντων ανέφερε ένα περιστατικό διαταραχής συναισθήματος και ένα 13,6% ένα περιστατικό αγχώδους διαταραχής, γεγονός που καταδεικνύει τη συχνότητα των ψυχολογικών διαταραχών στην Ευρώπη. Στην Ιταλία<sup>40</sup> τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν κατά ελάχιστο μειωμένα και ανευρέθη μάλιστα υψηλό ποσοστό συνύπαρξης αγχώδους διαταραχής και συναισθηματικής διαταραχής.

### *Κλινική εικόνα-Διάγνωση*

Η καταθλιπτική διαταραχή χαρακτηρίζεται από καταθλιπτικά επεισόδια τα οποία, ανάλογα με τη βαρύτητα τους, διακρίνονται σε «ελαφρό», «μέτριο» και «σοβαρό» και μπορεί να συνοδεύονται ή όχι από σωματικά συμπτώματα. Το σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο είναι συνώνυμο της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Τα περισσότερα άτομα δοκιμάζουν αυτά τα αισθήματα περιστασιακά, συχνά ως φυσιολογική αντίδραση σε συγκεκριμένο γεγονός, κατάσταση η οποία ταξινομείται ως «αντιδραστική κατάθλιψη» ή «δυσθυμική διαταραχή». Η μείζων κατάθλιψη υπάγεται στις διαταραχές του συναισθήματος και σε αυτή την κατηγορία ανήκουν επίσης η δυσθυμική διαταραχή, η κυκλοθυμική διαταραχή και η διπολική διαταραχή<sup>37</sup>.

Για τη διάγνωση της κατάθλιψης και των υπολοίπων διαταραχών του συναισθήματος χρησιμοποιούνται τα κριτήρια DSM-IV<sup>37</sup> και πρόσφατα τα κριτήρια DSM-V.

Για τη διάγνωση μιας υποκείμενης διαταραχής προσωπικότητας θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα εξής:

1. Τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι παρόντα για μια μακρά χρονική περίοδο, να παραμένουν σχετικώς άκαμπτα και σταθερά, και να μην αποτελούν αποτέλεσμα κατάχρησης αλκοόλ, χρήσης φαρμάκων ή άλλης ψυχιατρικής διαταραχής. Η έναρξη της συμπτωματολογίας μπορεί να είναι από την εφηβεία ή τουλάχιστον την πρώιμη ενήλικη ζωή.
2. Τα συμπτώματα έχουν προκαλέσει και συνεχίζουν να προκαλούν σοβαρό άγχος και/ή αρνητικές συνέπειες σε διάφορες πλευρές της καθημερινότητας του ασθενούς.
3. Τα συμπτώματα αφορούν τουλάχιστον 2 από τις παρακάτω κατηγορίες:
  - ο *Σκέψεις* (τρόπος αντίληψης του περιβάλλοντος, απόψεις για τον εαυτό ή τους άλλους και αλληλεπιδράσεις)
  - ο *Συναισθήματα* (απρόσφορο συναίσθημα, ένταση και εύρος συναισθηματικής λειτουργίας)
  - ο *Διαπροσωπική λειτουργικότητα* (δεξιότητες)
  - ο *Ικανότητα αυτοελέγχου*
4. Εάν η διαταραχή προσωπικότητας δεν υπάγεται σε μια από τις 5 νέες κατηγορίες του DSM-V, τότε καθορίζεται ως άτυπη διαταραχή και αντιμετωπίζεται με βάση τα στοιχεία προσωπικότητας του πάσχοντος<sup>38, 41</sup>.

Για τη διάγνωση των διαταραχών της προσωπικότητας χρησιμοποιούνται τα κριτήρια DSM-IV<sup>37</sup> (με τελευταία ανανέωση το 2000) και πρόσφατα τα κριτήρια DSM-V, τα οποία αναμένεται να εκδοθούν τον Μάιο του 2013 (DSM=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric association). Ήδη έχει αναρτηθεί συγκεκριμένη ιστοσελίδα όπου τα νέα κριτήρια εκτίθενται αποσπασματικά για τη νέα ταξινόμηση που αναμένεται σύντομα (<http://www.dsm5.org/pages/default.aspx>). Να σημειωθεί ότι η κατάθλιψη περιλαμβάνεται στις διαταραχές του άξονα I, ενώ οι διαταραχές προσωπικότητας στις διαταραχές του άξονα II.

Για ερευνητικούς σκοπούς και για την ευκολότερη προσέγγιση ασθενών σε διαφορετικές χώρες από ερευνητές μη ψυχιάτρους, καθώς και για την ασφαλή διάγνωση της κατάθλιψης και των διαταραχών προσωπικότητας με την παραγωγή αναπαραγωγίμων αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται συχνότατα προτυπωμένα ερωτηματολόγια. Ένας μεγάλος αριθμός αντίστοιχων ερωτηματολογίων είναι διαθέσιμος και η χρήση του καθενός οδηγεί σε ακόμη μεγαλύτερη σύγχυση. Για τη χρήση των ερωτηματολογίων βασικό προαπαιτούμενο είναι η στάθμιση τους στον πληθυσμό όπου εφαρμόζονται.

Ερωτηματολόγια που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο κατάθλιψης σε καρκινοπαθείς<sup>42</sup> είναι το SADS, Structured DSM Interview, DIS, Endicott, MADRS, HADS, RDS, PAS και διάφορα άλλα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν 2 ερωτηματολόγια που έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (PQQL=Poor Health Quality of Life) των ογκολογικών ασθενών καθώς και της παρουσίας άγχους και κατάθλιψης (HADS=Hospital and Anxiety Depression Scale) στον ίδιο πληθυσμό<sup>43</sup>.

## **ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

Το θέμα της συσχέτισης της κατάθλιψης με τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους νεοπλασματος αποτελεί ένα πεδίο αντιπαράθεσεων στη διεθνή βιβλιογραφία εδώ και 40 τουλάχιστον χρόνια<sup>44</sup>.

Σε μια πρόδρομη εργασία του 1987 αξιολογήθηκε η κατάθλιψη ως πιθανός επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου σε μια κοόρτη ανδρών με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου MMPI<sup>6</sup>. Οι συγγραφείς ανέφεραν αυξημένη επίπτωση κακοήθειας κατά τα πρώτα 10 έτη παρακολούθησης και στη συνέχεια αυξημένη θνητότητα στα 20 έτη από κακοήθες νεόπλασμα, χωρίς να αναφέρεται κάποια συγκεκριμένη μορφή καρκίνου που να

επικρατεί στη συνολική επίπτωση. Τα ίδια ευρήματα με τις ίδιες μεθόδους είχε και μια άλλη εργασία προγενέστερη<sup>45</sup>.

Η κλίμακα Center for Epidemiologic Studies-Depression scale χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της κατάθλιψης σε έναν πληθυσμό αντρών και γυναικών οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 10 έτη σε μια προοπτική μελέτη<sup>46</sup>. Η εργασία αυτή ανέφερε επίσης αυξημένο κίνδυνο για κακοήθες νεόπλασμα σε καταθλιπτικούς ασθενείς με συμπτώματα κατάθλιψης άνω των 6 ετών και τα ευρήματα ήταν ανεξάρτητα από τις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχόντων. Εντούτοις μια σύγχρονη εργασία με τις ίδιες μεθόδους δεν κατέδειξε παρόμοια ευρήματα<sup>47</sup>.

Το 1994 δημοσιεύτηκε μια πρώτη μετά-ανάλυση η οποία κατέδειξε οριακά ευρήματα σε σχέση με την κατάθλιψη και τον κίνδυνο επικείμενης κακοήθειας<sup>7</sup>, ενώ καταθλιπτικοί ασθενείς εμφάνιζαν σχετικώς συχνότερα κακοήθεια σε μια άλλη εργασία της ίδιας χρονολογίας<sup>48</sup>. Σχετικά πρόσφατες μεταanalύσεις κατέδειξαν αφενός μια οριακή συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας, ειδικά για τον καρκίνο του μαστού<sup>49</sup> και αφετέρου δυσμενή πρόγνωση αναφορικά με την επιβίωση αλλά όχι και την πρόοδο της κακοήθους νόσου<sup>50</sup>.

Μια προοπτική επίσης εργασία που χρησιμοποίησε τα κριτήρια κατάθλιψης κατά DSM-IV για την αξιολόγηση της νόσου ανέφερε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού στις γυναίκες, καρκίνο προστάτη σε άντρες (οριακό εύρημα) και αύξηση του συνολικού κινδύνου για θάνατο από καρκίνο<sup>5</sup>, υποδεικνύοντας επίσης ότι οι κακοήθειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα ήταν ορμονοεξαρτώμενες. Αντιθέτως μια άλλη εργασία με την ίδια μεθοδολογία δεν κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα<sup>51</sup>.

Επίσης παρατηρείται ελαττωμένη επιβίωση σε καρκινοπαθείς που εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία και αυτό αφορά διάφορες μορφές καρκίνου, όπως ο καρκίνος κεφαλής τραχήλου<sup>52</sup>, ο καρκίνος του παγκρέατος<sup>53</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία της κατάθλιψης και των διαταραχών του συναισθήματος είναι μικρότερη από αυτή που αναμενόταν σε ασθενείς με κακοήθεια<sup>54</sup>, αν και φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά το προσδόκιμο επιβίωσης σε μια σειρά παθήσεων, αφού οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν μικρότερη επιβίωση σε σχέση με μη καταθλιπτικούς ασθενείς<sup>55</sup>.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία ελέγχουν την κατάθλιψη ως συννοσηρότητα σε ασθενείς με κακοήθες νόσημα και μελετούν το εάν η αντιμετώπιση της κατάθλιψης μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της βασικής νόσου. Συμπερασματικά υπάρχει ακόμη διαφωνία στο εάν η κατάθλιψη συνδέεται με την έναρξη της κακοήθους

νόσου, γιατί πολλές μελέτες χρησιμοποιούν διαφορετικά μέσα διάγνωσης, διαφορετικές ομάδες ασθενών, διαφορετική μεθοδολογία και καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα.

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

Σε μια μελέτη παρακολούθησης που διενεργήθηκε στη Φινλανδία και είχε ως πληθυσμό έρευνας άντρες μέσης ηλικίας, βρέθηκε ότι η έλλειψη ελπίδας σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση καρκίνου ανεξάρτητα από την κατάθλιψη<sup>56</sup>.

Ενδείξεις ότι η ελλιπής έκφραση συναισθημάτων (repression, repressive coping) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού αναφέρθηκαν σε μια εργασία<sup>57</sup>, η οποία χρησιμοποίησε ένα ερωτηματολόγιο προσωπικότητας το οποίο εστάλη στις οικίες των συμμετεχόντων και συνεπώς η συμμετοχή και επιλογή των ασθενών ενέχει κινδύνους στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Εντούτοις, παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και σε μια μελέτη που διερεύνησε το εάν η ελλιπής συναισθηματική έκφραση σε συνδυασμό με πρόσφατο δυσάρεστο γεγονός στη ζωή του ατόμου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού<sup>58</sup>. Ο υπερβολικός έλεγχος των συναισθημάτων θλίψης φαίνεται επίσης να αυξάνει τη θνητότητα από κακοήθη νόσο<sup>59</sup>. Η ελλιπής αντιληπτική ικανότητα και η δυσλειτουργία των μηχανισμών άμυνας βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού<sup>60</sup>.

Το ερωτηματολόγιο προσωπικότητας κατά Eysenck χρησιμοποιήθηκε σε μια μελέτη ασθενών υπό παρακολούθηση για καρκίνο στομάχου, και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα εξωστρέφειας, νευρωτισμού και ψυχωτισμού ήταν περισσότερο ακριβείς στην επανεκτίμηση και είχαν συνεπώς λιγότερες πιθανότητες υποτροπής εκ της νόσου<sup>61</sup>.

Σε πρόδρομη προοπτική μελέτη με το ερωτηματολόγιο MMPI δεν καταγράφηκε κάποια συσχέτιση στοιχείων προσωπικότητας με αυξημένη επίπτωση καρκίνου<sup>6</sup>, αν και η συγκεκριμένη εργασία αφορούσε κατά βάση τη μελέτη της κατάθλιψης σε σχέση με τα κακοήθη νοσήματα και επιπλέον αφορούσε μόνο άντρες συμμετέχοντες. Σε μια περισσότερο πρόσφατη μελέτη δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ στοιχείων προσωπικότητας και κάποιας μορφής καρκίνου,<sup>62</sup> αν και στη συγκεκριμένη μελέτη η μεταβλητή της προσωπικότητας χειρίστηκε ως συνεχής μεταβλητή. Άξιο αναφοράς ότι οι συγγραφείς



αναφέρουν ότι τα ευρήματα τους προκύπτουν από τη μελέτη μιας μεγάλης κοόρτης ασθενών, αλλά έρχονται σε αντίθεση με τα ως τώρα δεδομένα της βιβλιογραφίας που αναφέρουν ότι πιθανώς ορισμένα στοιχεία της προσωπικότητας του ατόμου παίζουν κάποιο ρόλο προς την κατεύθυνση αυξημένου κινδύνου για καρκίνο ή ελαττωμένη επιβίωση. Σχεδόν άμεσα δημοσιεύτηκε μια κριτική<sup>63</sup> στο θέμα της εργασίας του Nakaya καταδεικνύοντας ότι ίσως τα αποτελέσματα να επιδέχονται περαιτέρω συζήτηση αφού δεν έγινε έλεγχος για άλλους συγγυτικούς παράγοντες πλην του καπνίσματος, αν και η μεθοδολογία κρίθηκε ως άρτια.

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ?**

Μια πρώτη μελέτη χωρίς όμως καλή μεθοδολογία κατέδειξε αρχικά πιθανή συσχέτιση ψυχολογικών παραγόντων με την επιβίωση από το μελάνωμα<sup>64</sup>, ενώ το Repressive coping (μη ικανότητα εξωτερίκευσης συναισθημάτων) βρέθηκε αυξημένο σε ασθενείς με μελάνωμα σε σχέση με στεφανιαίους ασθενείς<sup>65</sup>. Σε μια επίσης στερούμενη επαρκούς μεθοδολογίας και ικανού αριθμού συμμετεχόντων παλαιά μελέτη αναφέρεται για πρώτη φορά ότι ασθενείς με μελάνωμα έχουν τάση για εσωτερίκευση των συναισθημάτων, ότι νεαροί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη συσχέτιση με ψυχολογικές παραμέτρους, ότι το άγχος ελαττώνει την πιθανότητα επιβίωσης και ότι η ικανότητα έκφρασης συναισθημάτων αποτελεί ένα καλό προγνωστικό παράγοντα<sup>66, 67</sup>.

Η υποτροπή του μελανώματος σχετίζεται κυρίως με βιολογικούς και όχι ψυχολογικούς παράγοντες σε έλεγχο των λειτουργιών αντιληπτικότητας, μείζονος άγχους και ύπαρξης ψυχιατρικής διαταραχής. Άνω του 50% των ασθενών που υποτροπίασαν αναφέρει μείζον stress τα τελευταία 5 χρόνια<sup>68</sup> προ της υποτροπής. Επιπλέον φάνηκε ότι οι ασθενείς που ενδιαφέρονται έντονα για τη νόσο τους και ασχολούνται συνεχώς με αυτή χωρίς να επηρεάζονται από τους συγγενείς ή τις ιδέες των άλλων υποτροπιάζουν σπανιότερα και αργότερα<sup>69</sup> σε αντίθεση με αυτούς που δεν φαίνονται να ανησυχούν ή δεν ασχολούνται και τόσο. Η επιβίωση και η ποιότητα ζωής των ασθενών εκτιμώμενη με την κλίμακα QQL

(αξιολόγηση ποιότητας ζωής) εμφανίζεται καλύτερη σε άτομα με άγχος για τη νόσο και έντονη προσπάθεια για την τελική θεραπεία σε αντίθεση με άτομα τα οποία δεν απασχολούνται με την κατάσταση<sup>70</sup>.

Άλλες εργασίες ασχολήθηκαν με το μετατραυματικό stress από την ίδια καθαυτή τη διάγνωση του μελανώματος με την κλίμακα IES (Impact Event Scale), και μια τουλάχιστον μελέτη κατέδειξε ότι αυτή η κλίμακα είναι αποτελεσματική για την αξιολόγηση της συγκεκριμένης διαταραχής στο μελάνωμα<sup>71</sup>, χωρίς όμως να καταδεικνύει σαφή συσχέτιση μεταξύ άγχους ή τραυματικού γεγονότος και αυξημένου κινδύνου για τη νόσο. Επίσης, σύγκριση ασθενών διαφορετικών σταδίων για την αντίληψη της βαρύτητας της νόσου και τη διαχείριση από ψυχολογικής απόψεως κατέδειξε ότι οι γυναίκες ασθενείς διακατέχονται από μεγαλύτερο άγχος, αλλά η σύγκριση κατέδειξε μόνο βιολογικές συσχετίσεις<sup>72</sup>. Έλεγχος άγχους και κατάθλιψης με την κλίμακα HAD 3 μήνες μετά τη διάγνωση για το εάν το προϋπάρχον άγχος ή η προϋπάρχουσα κατάθλιψη επηρεάζει την υποτροπή δεν κατέδειξε κάποια στατιστική συσχέτιση. Γυναίκες και νεαροί με score >8 κλίμακας HAD, πιθανώς να εμφανίζουν κατάθλιψη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.<sup>73</sup>

Ο τύπος της προσωπικότητας δεν σχετίζεται με τη πρόγνωση και την υποτροπή σε ασθενείς σταδίου 1 (έλεγχος με Eysenck κλίμακα)<sup>74</sup>, ενώ η μελέτη ασθενών με μελάνωμα για έλεγχο της ποιότητας ζωής τους με QQL κατέδειξε ότι οι ασθενείς με προσωπικότητα τύπου C (καταστολή ισχυρών συναισθημάτων, συμμόρφωση με τις επιθυμίες των άλλων και έλλειψη δυναμισμού, υπακοή στους συμβατικούς κανόνες ή συμπεριφορές, διατήρηση της εικόνας της καλοσύνης, στωικισμός και αυτοθυσία, τάση προς συναισθήματα ανημποριάς ή και απόγνωσης) και υψηλότερο QQL είχαν μικρότερη επιβίωση<sup>75</sup>. Ασθενείς με μελάνωμα ανησυχούν για την ακεραιότητα του σώματος τους περισσότερο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, κάτι που σχετίζεται με ψυχοπαθητική προσωπικότητα<sup>76</sup>, ενώ μια μεγάλη μελέτη σε ασθενείς που επιβίωσαν από το μελάνωμα με τη χρήση διαφορετικών προτυπωμένων ερωτηματολογίων κατέδειξε ότι η προσωπικότητα τύπου D (άτομα επιρρεπή στον θυμό και άλλα αρνητικά συναισθήματα με δυσκολία έκφρασης σε κοινωνικές καταστάσεις) αφορούσε το 22% εξ αυτών, οι οποίοι μάλιστα ανέφεραν ότι ο καρκίνος είχε και πολύ μεγάλη αρνητική επίδραση στη ζωή τους<sup>77</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και μια πρόσφατη εργασία για την αξιολόγηση του άγχους που δημιουργείται σε συγγενείς ασθενών με μελάνωμα οικογενούς τύπου, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο. Σε αυτά τα άτομα φαίνεται ότι τα πολύπλοκα ερωτηματολόγια δεν αποδίδουν επαρκώς το ψυχολογικό άγχος μιας πιθανής διάγνωσης και

αρκεί μια απλή εκτίμηση άγχους και κατάθλιψης με τη κλίμακα HADS<sup>78</sup>. Τέλος, 14% των ασθενών εμφάνισαν κλινικώς σημαντικό άγχος και 5% κατάθλιψη σε μια μελέτη 426 ασθενών με Hospital Anxiety and Depression (HAD), Psychosocial Adjustment of Illness Scale-Self-Report (PAIS-SR), Medical Outcomes Survey-Short Form 36 (MOS-SF36), και Cassileth Scar ερωτηματολόγια<sup>79</sup>.

Συνοπτικά τα δεδομένα της βιβλιογραφίας εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα για την κατάθλιψη και την προσωπικότητα. Η αποτύπωση των στοιχείων έχει γίνει με πολλές και διαφορετικές μεθόδους και υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν την εμφάνιση της νόσου με ορισμένα στοιχεία προσωπικότητας. Η συσχέτιση είναι λιγότερο ισχυρή όσον αφορά την κατάθλιψη, ενώ αρκετά στοιχεία συνδέουν όλες τις ψυχολογικές συνιστώσες με επίδραση στην επιβίωση και την υποτροπή από τη νόσο.

## **ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η διερεύνηση της προϋπάρχουσας κατάθλιψης και των διαταραχών της προσωπικότητας σε ασθενείς με μελάνωμα στον ελληνικό πληθυσμό σε σύγκριση με μια ομάδα υγιών μαρτύρων.

## **ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ**

### *Υλικό μελέτης - Κριτήρια αποκλεισμού και εισόδου*

Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε τον έλεγχο και τη σύγκριση 2 ομάδων : η μια ομάδα αποτελείτο από ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν μελάνωμα οι οποίοι παραπέμφθηκαν για θεραπεία στο εξωτερικό ογκολογικό ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής και η άλλη ομάδα αποτελείτο από υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας (+/- 5 έτη) και φύλου.

Το υλικό της ομάδας των πασχόντων αποτέλεσαν ασθενείς πάσχοντες από μελάνωμα οι οποίοι και παραπέμφθηκαν στο ογκολογικό τμήμα της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝ Λαϊκού (επιστημονικός υπεύθυνος κα Γκόγκα). Συγκεκριμένα ασθενείς με ιστολογικώς επιβεβαιωμένο μελάνωμα προερχόμενοι από την ευρύτερη περιοχή της Αττικής και των παρακειμένων περιοχών ήταν αρχικώς υποψήφιοι για την εισαγωγή στη μελέτη. Εάν οι ασθενείς ανέφεραν ιστορικό διάγνωσης άλλης κακοήθους νεοπλασίας προ της εμφάνισης του μελανώματος, τότε αποκλείονταν από την εισαγωγή στη μελέτη. Επίσης έτερα κριτήρια απόρριψης ασθενών με μελάνωμα ήταν η κακή γενική κλινική κατάσταση κατά ECOG, η συνύπαρξη έτερου μείζονος προβλήματος υγείας (νεφρική- καρδιακή - ηπατική ανεπάρκεια- χρόνια λοίμωξη) και τέλος η άρνηση συμμετοχής στη μελέτη. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς και η διάγνωση μελανώματος σε οποιαδήποτε βιοψία (δέρμα, βλεννογόνο, λεμφαδένας, συμπαγές όργανο) ανεξαρτήτως σταδίου νόσου.

Αναφορικά με τη δημιουργία της ομάδας ελέγχου, το υλικό αποτέλεσαν άτομα τα οποία προσέρχονταν στο Λαϊκό νοσοκομείο κατά το ίδιο χρονικό διάστημα για να υποβληθούν σε προληπτικό ιατρικό έλεγχο χωρίς να αναφέρουν κάποιο σύμπτωμα. Όλοι οι συμμετέχοντες στην ομάδα έλεγχου (μάρτυρες) δεν ανέφεραν ατομικό αναμνηστικό νεοπλασματικής κακοήθους νόσου, ηπατική-καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, αυτοάνοσα

νοσήματα, χρόνια λοίμωξη και επίσης είχαν φυσιολογική γενική αίματος και ηλεκτρολύτες ορού προ της εισαγωγής τους στη μελέτη.

Οι ασθενείς όπως επίσης και οι υγιείς μάρτυρες ενημερώθηκαν προ της συμμετοχής τους σχετικά με τη μελέτη με ενημερωτικό έντυπο το οποίο και υπέγραψαν (έγγραφη συγκατάθεση), όσοι εξ' αυτών τελικώς δέχτηκαν να συμμετάσχουν. Η μελέτη πληροί τις αρχές διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το επιστημονικό Συμβούλιο του Λαϊκού Νοσοκομείου.

Οι συνεντεύξεις ξεκίνησαν τον Νοέμβριο του 2007 και ολοκληρώθηκαν το Μάρτιο του 2011 (διάρκεια δειγματοληψίας 18 μήνες). Συμπεριλήφθηκαν τελικά 151 ασθενείς με μελάνωμα (οι οποίοι παραπέμφθηκαν κατά σειρά από κέντρα υγείας και νοσοκομεία της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών) και 164 υγιείς μάρτυρες. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη 29 ασθενείς με μελάνωμα και το ποσοστό μη συμμετοχής ήταν 16%, ενώ το ποσοστό άρνησης συμμετοχής ήταν 3,31%.

**Εικόνα 7:** Αίτια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη

<b>ΑΙΤΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	
<b>Άρνηση συμμετοχής</b>	<b>6</b>
<b>ECOG &gt; 4</b>	<b>6</b>
<b>Άλλο νεόπλασμα</b>	<b>14</b>
<b>Χρόνια λοίμωξη</b>	<b>3</b>

Οι συνεντεύξεις των συμμετεχόντων έγιναν στα εξωτερικά ιατρεία του Γ.Ν. Λαϊκό από τον υποψήφιο στα πλαίσια της συλλογής υλικού για τη διδακτορική διατριβή. Σε ειδικό προτυπωμένο ερωτηματολόγιο καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά στοιχεία, καθώς και του ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων. Αξιολογήθηκε ο τύπος δέρματος ανάλογα με την ευαισθησία στην υπεριώδη ακτινοβολία, σύμφωνα με το φωτότυπο του Fitzpatrick, και ελήφθησαν πληροφορίες για τις συνήθειες των ατόμων (κάπνισμα, χρήση αλκοόλ), τη διαίτα και την καθημερινότητά τους.

Ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο τύπου NAI-OXI, βασισμένο στα κριτήρια διάγνωσης κατάθλιψης βάσει του DSM IV χρησιμοποιήθηκε επίσης κατά τη διάρκεια της συνέντευξης. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιείχε 9 ερωτήσεις τύπου NAI-OXI και οι προκαθορισμένες κατηγορίες ανάλογα με το αποτέλεσμα ήταν 0-5 όχι κατάθλιψη, >6 ήπια κατάθλιψη και >7 μείζων κατάθλιψη. Τα δεδομένα αναφορικά με την κατάθλιψη τελικώς συμπληρώθηκαν για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη.

Μετά τη συνέντευξη οι συμμετέχοντες καλούντο να συμπληρώσουν μόνοι τους test Eysenck για τον καθορισμό των παραμέτρων προσωπικότητας. Το τεστ αυτό<sup>80</sup> αποτελεί ένα γνωστό ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση ενός μεγάλου εύρους στοιχείων προσωπικότητας και περιλαμβάνει 84 ερωτήσεις τύπου NAI-OXI. Το αποτέλεσμα είναι αριθμοί – scores για τρεις βασικές διαστάσεις της προσωπικότητας, συγκεκριμένα την εξωστρέφεια (extraversion=E), τον νευρωτισμό (neuroticism=N) και το ψυχωτισμό (psychoticism=P). Κάθε μια διάσταση θεωρείται ως συνεχής και όσο υψηλότερο είναι το αντίστοιχο score τόσο περισσότερο ισχυρό είναι και το αντίστοιχο αντίκτυπο στη συμπεριφορά του ατόμου. Ως μέτρο αξιοπιστίας του τεστ χρησιμοποιείται η παράμετρος L (= lie, ψεύδος) η οποία καταδεικνύει και την κοινωνικότητα του ατόμου(εάν το άτομο απαντάει όπως θα περίμενε κάποιος να απαντήσει)<sup>81</sup>. Το ερωτηματολόγιο έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό<sup>82</sup>. Τελικώς 106 ασθενείς και 100 μάρτυρες συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια EPQ.

#### *Στατιστική επεξεργασία-Αποτελέσματα*

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SAS (SAS v9, SAS Institute, Carry, NC version).

Περιγραφικά στατιστικά μέτρα (μέση τιμή, σταθερή απόκλιση), υπολογίστηκαν για όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης αναφορικά με την κατάθλιψη, τις παραμέτρους προσωπικότητας κατά EPI, τα δημογραφικά και τα ανθρωπομετρικά τους στοιχεία. Το Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, ενώ η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών. Για να εξεταστεί ο βαθμός της συσχέτισης της κατάθλιψης και των στοιχείων προσωπικότητας με το κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος, τα δεδομένα ελέγχθηκαν με τη

μέθοδο της ανάλυσης λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression) χρησιμοποιώντας τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος ως εξαρτώμενη μεταβλητή (μεταβλητή – στόχο), ελέγχοντας παράλληλα για μια σειρά άλλων μεταβλητών και στοιχείων, συγκεκριμένα με τον τύπου του δέρματος, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα, την παχυσαρκία εκφρασμένη ως δείκτης μάζας σώματος (BMI), την ηλικία, το φύλο και τα δημογραφικά στοιχεία.

Το 54% ( απόλυτος αριθμός = 81) των συμμετεχόντων ήταν άντρες. Η μέση ηλικία ήταν 45 έτη για τους άντρες και 42 έτη για τις γυναίκες. Αρχικά συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανά ζεύγη βάσει ηλικίας (ομαδοποίηση ανά 10ετία) και φύλου. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήσαμε για την περιγραφική στατιστική του δείγματος (εικόνα 3-πίνακας 1) ήταν : 1) ο τύπος δέρματος, ανάλογα με την ευαισθησία του ατόμου στην υπεριώδη ακτινοβολία, 2) η διάρκεια εκπαίδευσης σε έτη, για την περιγραφή του μορφωτικού επιπέδου και της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, 3) η κατανάλωση αλκοόλ , όπου τέθηκαν 3 κατηγορίες ανάλογα με την κατανάλωση ποτηριών μηνιαίως, 4) το κάπνισμα, 5) η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, 6) η διάρκεια της σωματικής άσκησης σε λεπτά ημερησίως, 7) ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) για την εκτίμηση της παχυσαρκίας.

Τα δεδομένα που εμφανίζονται στον πίνακα 1 δεν μπορούν να αξιολογηθούν στο έπακρο αφού εξυπηρετούν κατά κύριο λόγο τις αρχές της απλής περιγραφής του δείγματος και δεν αποδεικνύουν αιτιότητα λόγω της ύπαρξης πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Εντούτοις, οι ασθενείς εμφάνιζαν –όπως αναμένεται- τύπο δέρματος ιδιαίτερα ευαίσθητο στην υπεριώδη ακτινοβολία, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ σε σχέση με τους μάρτυρες και ήταν πιο πιθανό να έχουν ένα σχετικά καθιστικό πρότυπο ζωής με ελάχιστη διάρκεια σωματικής άσκησης. Οι πάσχοντες από μελάνωμα εμφάνιζαν συχνότερα ήπια ή βαριά κατάθλιψη συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις στα επιμέρους score του EPQ test.

Στην εικόνα 4-πίνακα2 οι μεταβλητές που συμπεριλαμβάνονται στην εικόνα 4 ελέγχθηκαν ταυτόχρονα με τη δημιουργία μιας σειράς μοντέλων λογαριθμικής παλινδρόμησης. Στο βασικό μοντέλο (core model) χρησιμοποιήθηκε η κατάθλιψη με βάση τον αριθμό των θετικών απαντήσεων στο ερωτηματολόγιο όπως περιγράφηκε ήδη, και διαπιστώθηκε ότι αυξημένο score κατάθλιψης  $>6$  σχετίζεται με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος [OR=3,61 (95%CI 1.15-11.26)]. Χρησιμοποιώντας μια εναλλακτική μεταβλητή αντί της κατάθλιψης και προκειμένου να αξιολογηθεί η μη διαγνωσμένη κατάθλιψη (και η άρνηση της απάντησης στα ερωτήματα του εξεταστή στο

ερωτηματολόγιο της κατάθλιψης), διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με μελάνωμα επισκέπτονται συχνότερα ψυχίατρο, έχουν προβλήματα ύπνου και χρησιμοποιούν συχνότερα φάρμακα για να μπορέσουν να κοιμηθούν.

Αναφορικά με τις παραμέτρους του τεστ προσωπικότητας, έγινε προσθήκη κάθε μιας παραμέτρου στο βασικό μοντέλο το οποίο περιείχε και την κατάθλιψη. Με αυτό τον τρόπο προέκυψαν τέσσερα διαφορετικά μοντέλα, ένα για κάθε παράμετρο του τεστ Eysenck, συγκεκριμένα για την εξωστρέφεια (E), τον ψυχωτισμό (P), το νευρωτισμό (N) και το ψεύδος (L). Η κατάθλιψη παρέμεινε στατιστικώς σημαντική σε όλες τις περιπτώσεις χωρίς να επηρεάζεται από κάποιο στοιχείο προσωπικότητας, ενώ χαμηλές τιμές εξωστρέφειας συσχετίστηκαν στατιστικώς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [OR=0,9 (95%CI 0,84-0,97)].

Η προσθήκη όλων των επιμέρους EPQ scores στο βασικό μοντέλο αύξησε τη στατιστική ισχύ της κατάθλιψης ως επιβαρυντικού παράγοντα για την εμφάνιση μελανώματος και επιπλέον κατέδειξε ότι ασθενείς με χαμηλά score εξωστρέφειας και ψυχωτισμού εμφανίζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο μελανώματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Τα ίδια αποτελέσματα προκύπτουν εάν περιοριστούμε σε ανάλυση μόνο των 71 ζευγών που προκύπτουν από το ταίριασμα ασθενών-μαρτύρων με συμπληρωμένα τα τεστ Eysenck (conditional analysis). Εάν δε χειριστούμε την κατάθλιψη ως διατακτή μεταβλητή κατηγοριοποιώντας ανά 3 ομάδες, η τάση αυξανόμενης κατάθλιψης για κίνδυνο μελανώματος δίνει μια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με OR=1.84, p-value=0.048 (δεδομένα ανάλυσης μη καταδεικνύόμενα στους πίνακες).



**Εικόνα 8 - Πίνακας 1:** Κατανομή 150 περιπτώσεων μελανώματος και 150 μαρτύρων ανά ζεύγη βάσει ηλικίας και φύλου βάσει τρόπου ζωής, ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, σακχαρώδη διαβήτη και κατάθλιψης (άνω τμήμα) και σύγκριση 106 ασθενών και 100 μαρτύρων εκφρασμένη ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση βάσει EPQ τιμών κατά κλίμακα(κάτω τμήμα)

Μεταβλητή	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value x2 for trend*/contrast**
	N	%	N	%	
<b>Ηλικία (έτη)</b>					matched variable
<40	32	21.33	39	26	
40-49	21	14	18	12	
50-59	28	18.67	27	18	
60-69	29	19.33	30	20	
>70	40	26.67	36	24	
<b>Φύλο</b>					matched variable
Άρρεν	81	54	81	54	
Θήλυ	69	46	69	46	
<b>Τύπος δέρματος</b>					<0.0001*
Πολύ ανθεκτικό	38	25.33	82	54.67	
Ανθεκτικό	60	40	34	22.67	
Ευαίσθητο	27	18	18	12	
Πολύ ευαίσθητο	25	16.67	16	10.67	
<b>Εκπαίδευση</b>					0.33**
< 12 έτη	72	48	60	40	
12 έτη	27	18	28	18.67	
> 12 έτη	51	34	62	41.33	
<b>Αλκοόλ</b>					0.002*
0	16	10.67	27	18	
1-31	91	60.67	101	67.33	
> 31 (ποτήρια ανά μήνα)	43	28.67	22	14.67	
<b>Κάπνισμα</b>					0.64*
Όχι	67	44.67	63	42	
Ναι	83	55.33	87	58	
<b>Σακχ. Διαβήτης</b>					0.51*
Όχι	131	87.33	127	84.67	
Ναι	19	12.67	23	15.33	
<b>Σωματική άσκηση</b>					0.0008*
0 λεπτά/day	6	4	20	13.33	
1-29	43	28.67	61	40.67	
30-59	24	16	10	6.67	
60-89	26	17.33	25	16.67	
>90	51	34	34	22.67	
<b>BMI</b>					0.26*
<25 kg/m <sup>2</sup>	47	31.33	57	38	
25-26	28	18.67	29	19.33	
27-28	28	18.67	20	13.33	
>29	47	31.33	44	29.33	

<b>Κατάθλιψη</b>					<b>0.03*</b>
0-5	134	89.9	144	96	
>6	16	10.7	6	4	

<b>Μεταβλητή</b>	<b>Μέση τιμή</b>	<b>SD</b>	<b>Μέση τιμή</b>	<b>SD</b>	<b>p-value (t-test)</b>
P score	3.35	3.29	3.31	2.25	0.92
N score	10.66	4.91	10.72	4.91	0.93
L score	11.75	4.69	12.18	4.2	0.42
E score	12.56	4.69	13.98	3.85	0.02

\* p-value από δοκιμασία Chi-square με 1 df (βαθμό ελευθερίας)

\*\* p-value από δοκιμασία Chi-square with 2 df (βαθμούς ελευθερίας)

P-value=επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας

SD=σταθερή απόκλιση

BMI =δείκτης μάζας σώματος (body mass index)

**Εικόνα 9** : Λογαριθμική παλινδρόμηση. Σχετικός κίνδυνος (ORs) και 95% όρια αξιοπιστίας (95% CIs) για μελάνωμα βάσει τύπου δέρματος, δημογραφικών μεταβλητών, σακχαρώδη διαβήτη, κατάθλιψης και παραμέτρων προσωπικότητας κατά Eysenck.

Μεταβλητή	Κατηγορία ή διάστημα	OR	95% CIs		p-value
<i>Βασικό μοντέλο</i>					
Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.73	1.27	2.35	<b>0.0005</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	1.15	0.54	2.46	0.71
	>12 vs. <12 έτη	0.56	0.25	1.25	0.16
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	2.09	1.18	3.69	0.01
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	0.62	0.32	1.22	0.17
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	0.64	0.28	1.43	0.27
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.30	1.07	1.59	<b>0.007</b>
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.08	0.86	1.35	0.5
Κατάθλιψη	0-5 vs. > 6	3.61	1.15	11.26	<b>0.02</b>
<i>Εναλλακτική μεταβλητή αντί της κατάθλιψης</i>					
Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.63	1.20	2.21	<b>0.001</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	1.12	0.51	2.42	0.77
	>12 vs. <12 έτη	0.53	0.23	1.21	0.13
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	1.94	1.12	3.36	0.01
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	0.57	0.29	1.13	0.11
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	0.67	0.29	1.50	0.33
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.33	1.09	1.61	<b>0.004</b>
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.13	0.90	1.41	0.26
Επίσκεψη σε ψ/χ, χρήση φαρμάκων, δυσκολία στον ύπνο	Ναι vs. όχι	1.66	0.92	2.98	<b>0.08</b>
<i>Προσθήκη E score* στο βασικό μοντέλο</i>					
Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.52	1.12	2.06	<b>0.006</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	2.01	0.85	4.77	0.11
	>12 vs. <12 έτη	1.14	0.47	2.73	0.76
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	1.99	1.08	3.64	0.02
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	1.13	0.55	2.31	0.73
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	1.38	0.53	3.56	0.50
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.26	1.01	1.57	<b>0.04</b>
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.07	0.83	1.38	0.58
Κατάθλιψη	0-5 vs.>6	11.78	2.26	61.51	<b>0.003</b>
E score	Ένας βαθμός πάνω	0.90	0.84	0.97	<b>0.01</b>

*Προσθήκη P score\*στο  
βασικό μοντέλο*

Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.56	1.15	2.11	<b>0.003</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	2.20	0.94	5.13	0.06
	>12 vs. <12 έτη	1.14	0.48	2.68	0.76
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	1.98	1.09	3.59	<b>0.02</b>
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	1.01	0.50	2.05	0.96
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	1.14	0.45	2.90	0.77
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.20	0.97	1.50	<b>0.09</b>
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.07	0.83	1.38	0.55
Κατάθλιψη	0-5 vs.>6	8.69	1.71	44.17	<b>0.009</b>
P score	Ένας βαθμός πάνω	0.96	0.86	1.08	0.55

*Προσθήκη N score\*στο  
βασικό μοντέλο*

Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.54	1.14	2.08	<b>0.004</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	2.17	0.93	5.09	<b>0.07</b>
	>12 vs. <12 έτη	1.12	0.47	2.66	0.78
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	1.94	1.08	3.51	<b>0.02</b>
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	1.04	0.52	2.10	0.89
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	1.15	0.45	2.90	0.76
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.21	0.97	1.50	0.08
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.07	0.83	1.37	0.57
Κατάθλιψη	0-5 vs.>6	9.50	1.82	49.37	<b>0.007</b>
N score	Ένας βαθμός πάνω	0.98	0.92	1.04	0.58

*Προσθήκη L score\*στο  
βασικό μοντέλο*

Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.53	1.13	2.06	<b>0.005</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	2.19	0.94	5.13	<b>0.06</b>
	>12 vs. <12 έτη	1.12	0.47	2.65	0.78
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	1.90	1.05	3.44	<b>0.03</b>
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	1.03	0.51	2.09	0.91
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	1.20	0.47	3.04	0.70
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.22	0.98	1.52	0.06
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.06	0.82	1.36	0.64
Κατάθλιψη	0-5 vs.>6	8.43	1.65	42.86	<b>0.01</b>
L score	Ένας βαθμός πάνω	0.97	0.89	1.06	0.51

*Προσθήκη όλων των επιμέρους EPQ scores \* στο βασικό μοντέλο*

Τύπος δέρματος	ευαίσθητος vs. άλλο	1.52	1.11	2.07	<b>0.008</b>
Διάρκεια εκπαίδευσης	0 vs. <12 έτη	2.12	0.89	5.05	<b>0.087</b>
	>12 vs. <12 έτη	1.10	0.46	2.64	0.82
Χρήση αλκοόλ	1-31 vs. >32 ποτήρια/μήνα	2.03	1.09	3.76	<b>0.02</b>
Κάπνισμα	Ναι/πρώην καπνιστής vs. όχι	1.07	0.52	2.21	0.84
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι vs. όχι	1.34	0.51	3.50	0.54
Άσκηση	Ναι vs. όχι	1.26	1.01	1.58	<b>0.04</b>
BMI	1 κατηγορία πάνω	1.10	0.85	1.43	0.45
Κατάθλιψη	0-5 vs. >6	11.75	2.16	63.88	<b>0.004</b>
E score	Ένας βαθμός πάνω	0.89	0.82	0.96	<b>0.004</b>
P score	Ένας βαθμός πάνω	0.88	0.77	1.01	<b>0.08</b>
N score	Ένας βαθμός πάνω	0.97	0.90	1.03	0.38
L score	Ένας βαθμός πάνω	0.92	0.83	1.02	0.14

\* Λογαριθμική ανάλυση για 106 ασθενείς και 100 μάρτυρες

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη εμπλέκει την κατάθλιψη ως ένα πιθανό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση μελανώματος. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένα στοιχεία της προσωπικότητας του ατόμου μπορούν επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η εξωστρέφεια φαίνεται να εμφανίζει μια αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Κατά την επεξεργασία των δεδομένων ελέγχθηκαν και άλλοι παράγοντες οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, όπως ο τύπος του δέρματος, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, το επίπεδο εκπαίδευσης, η σωματική άσκηση, το κάπνισμα και η παρουσία ή μη σακχαρώδη διαβήτη. Τα ευρήματα της εργασίας μας συμφωνούν με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας και η χρησιμοποίηση ομάδας ελέγχου από τον γενικό πληθυσμό καθιστά τα αποτελέσματα σημαντικά από μεθοδολογικής πλευράς. Η αξιολόγηση ταυτόχρονα της κατάθλιψης και των διαστάσεων της προσωπικότητας του ατόμου δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία τουλάχιστον κατά τη γνώση του συγγραφέα.

Η επεξεργασία των δεδομένων κατέδειξε ότι η μέτρια και σοβαρή κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας, χωρίς επιπλέον να επηρεάζεται από τα ξεχωριστά στοιχεία της προσωπικότητας του ατόμου. Η στατιστική σημασία της συσχέτισης παρέμεινε σταθερή μετά τη διαδοχική εισαγωγή των διαστάσεων της προσωπικότητας στο βασικό μοντέλο (κάθε μια χωριστά), και όταν συνυπολογίστηκαν και οι 4 διαστάσεις της προσωπικότητας η συσχέτιση έγινε ισχυρότερη. Η παρατήρηση αυτή ίσως να υποδεικνύει ότι η κατάθλιψη εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με μελάνωμα και συγκεκριμένο τύπο προσωπικότητας, αν και ο καθορισμός ενός συγκεκριμένου τύπου προσωπικότητας δεν αποτελεί μια εύκολη διαδικασία με το τεστ Eysenck.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αλληλεπίδραση των στοιχείων προσωπικότητας με την μείζονα κατάθλιψη. Σε πρόσφατες εργασίες<sup>83</sup> έχει αποδειχθεί ότι άτομα με χαμηλή εξωστρέφεια και υψηλό νευρωτισμό εμφανίζουν προδιάθεση για εμφάνιση κατάθλιψης και άλλων διαταραχών του άξονα I, κάτι που παρατηρείται και στην παρούσα μελέτη, όπου οι ασθενείς που εμφανίζουν μελάνωμα είναι άτομα με χαμηλή εξωστρέφεια και εμφανίζουν συχνότερα κατάθλιψη μέτρια ή βαριά σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Τα ευρήματα σύνδεσης της χαμηλής εξωστρέφειας με την κατάθλιψη έχουν επιβεβαιωθεί και στον ελληνικό πληθυσμό, όπου έχει διαπιστωθεί παράλληλα και μια επίδραση όσον αφορά την ικανότητα λήψης λογικών αποφάσεων<sup>84</sup>. Εντούτοις, η κατάθλιψη όταν εμφανίζεται δεν φαίνεται να επηρεάζει την μορφή των διαστάσεων της προσωπικότητας όπως καταγράφεται με το Eysenck τεστ, δηλαδή η προσωπικότητα του ατόμου παραμένει σταθερή εν μέσω κατάθλιψης και μεταβάλλεται μόνο κατηγορικά όταν η θεραπεία της μείζονος διαταραχής του συναισθήματος είναι επαρκής<sup>85</sup>. Επιπλέον, η κατάθλιψη σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανεξαρτήτως των παραμέτρων της προσωπικότητας και διατήρησε την στατιστική ισχύ της μετά την προσθήκη όλων των διαστάσεων του τεστ Eysenck.

Τα ευρήματα μας συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας σχετικά με την κατάθλιψη ως επιβαρυντικού παράγοντα για το μελάνωμα<sup>69, 70, 86</sup> αλλά όπως αναφέρθηκε ήδη και στο γενικό μέρος υπάρχει σύγχυση σχετικά με το ρόλο των ψυχολογικών παραμέτρων στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου.

Η θεωρία της συχνής συνύπαρξης κατάθλιψης και καρκίνου αναφέρεται συχνά στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>87, 88</sup>, και θεωρείται ότι ανοσολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την κατάθλιψη μπορεί να οδηγούν σε αυξημένη καρκινογένεση λόγω ανεπάρκειας των φυσικών αμυντικών μηχανισμών. Ενισχυτικά στοιχεία για τη θεωρία της δυσλειτουργίας του

ανοσοποιητικού συστήματος και της απότοκης επιρρέπειας προς καρκινογένεση αποτελούν δημοσιεύσεις για γενετική σύνδεση μεταξύ της οικογενείας των Ras ογκογονιδίων και κατάθλιψης επαγόμενης από την επίδραση αυτών των ογκογονιδίων στο μεταβολισμό της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης<sup>89</sup>.

Μια πιθανή εξήγηση των ευρημάτων θα μπορούσε να αποδοθεί στην απορύθμιση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, καθώς και η τροποποίηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία προάγεται από την κατάθλιψη. Οι κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάσουν την απόκριση του υποδοχέα σεροτονίνης και να εμπλακούν στη ρύθμιση της απάντησης στο stress. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν υψηλές τιμές κυτοκινών όπως IGF-1<sup>90</sup>, IL-6 and TNF σε ασθενείς με μελάνωμα, ενώ και πρόσφατα περιγράφηκε ότι και η ινσουλίνη<sup>91</sup> παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του μελανώματος. Σε συνδυασμό με τις πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές για αλληλεπίδραση ινσουλίνης σεροτονίνης στον εγκέφαλο πειραματόζωων<sup>92</sup> για την έναρξη σακχαρώδη διαβήτη και τη σημασία των υποδοχέων σεροτονίνης στη νευροβιολογία της κατάθλιψης, ένας μηχανισμός σύνδεσης κατάθλιψης –κακοήθειας στη φυσική ιστορία του μελανώματος μπορεί να θεωρηθεί πιθανός.

Ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης 1 (MC1R) εμπλέκεται σε μια σειρά από βιολογικές λειτουργίες όπως η χρώση του δέρματος και ο καθορισμός της ευαισθησίας του δέρματος στη βλάβη που επάγεται από την υπεριώδη ακτινοβολία. Οι φυσικοί αγωνιστές του υποδοχέα είναι η  $\alpha$ -MSH (ορμόνη διέγερσης των μελανοκυττάρων) και η κορτικοτροπίνη (ACTH), που αυξάνουν κατά την απάντηση στο stress, γεγονός που καταδεικνύει την επίδραση των νευροβιολογικών ρυθμίσεων στην μελανογένεση<sup>93</sup>. Επίσης, πρόσφατες έρευνες<sup>94</sup> καταδεικνύουν ότι ο υποδοχέας αυτός εμφανίζει πολυμορφισμούς που συνδέονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης με δεσιπραμίνη και συνεπώς παίζει ρόλο στη σύνδεση μελανώματος και κατάθλιψης από παθογενετικής πλευράς.

Μια άλλη θεωρία είναι αυτή που υποστηρίζει ότι η κατάθλιψη επηρεάζει αρνητικά τις συνήθειες των ασθενών (π.χ. κάπνισμα) και αυτή η μεταβολή είναι υπεύθυνη για τη σχετική αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης<sup>95</sup>. Στην παρούσα εργασία έχει συμπεριληφθεί το κάπνισμα ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας κατά την διαδικασία αξιολόγησης των αποτελεσμάτων.

Η θεωρία ότι η εξωστρέφεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου είναι γνωστή ήδη από το 1962 με τη πρώτη εργασία του Eysenck<sup>96</sup> για την προσωπικότητα και τον καρκίνο. Έκτοτε το ερωτηματολόγιο αυτό χρησιμοποιήθηκε σε μια σειρά από εργασίες για τη διερεύνηση του θέματος της συσχέτισης στοιχείων προσωπικότητας με κακόηθες νεόπλασμα (Kissen 1962, Coppen 1963, Morris 1981, Kissen 1969, Persky 1987). Σε μια

πρόσφατη εργασία<sup>97</sup> προερχόμενη από την Ισπανία διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με καρκίνο εμφάνιζαν χαμηλές τιμές εξωστρέφειας συγκρινόμενοι με υγιείς μάρτυρες, ενώ και σε άλλες εργασίες αναφέρονται συσχετίσεις της εξωστρέφειας με κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας<sup>69, 70</sup>. Αν και ορισμένες μελέτες<sup>98-100</sup> εμφανίζουν τα ακριβώς αντίθετα ευρήματα, αξίζει να σημειωθεί ότι είναι μελέτες προερχόμενες από χώρες της Βόρειας Ευρώπης και επιπλέον αναφέρονται σε κακοήθη νοσήματα στο σύνολο τους και όχι αποκλειστικά στο μελάνωμα.

Άτομα με χαμηλή εξωστρέφεια μοιάζουν πολύ στον τύπο προσωπικότητας τύπου C ο οποίος έχει χαρακτηριστεί ως ευπαθής σε μελάνωμα σύμφωνα με την εργασία του Temoshok<sup>67</sup>. Τα άτομα αυτά πιστεύεται ότι καταπιέζουν τα συναισθήματά τους και αυτό είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της προσωπικότητας τύπου C. Έχει μάλιστα υποτεθεί ότι η εσωτερίκευση των συναισθημάτων μπορεί να προκαλεί άγχος, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να επηρεάσει την νεοπλασματική διαδικασία προς ταχύτερη επιδείνωση επηρεάζοντας το ενδοκρινικό και ανοσολογικό σύστημα<sup>101, 102</sup>.

Η επιλογή του ερωτηματολογίου κατάθλιψης έγινε βασιζόμενη στην ισχύ της κλινικής διάγνωσης. Η ύπαρξη πολλαπλών διαφορετικών τεστ διάγνωσης κατάθλιψης καθιστά ιδιαίτερα δυσχερή τη διαδικασία στάθμισης σε διαφορετικούς πληθυσμούς και την εξαγωγή αντικειμενικών συμπερασμάτων<sup>103</sup>. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε στην τρέχουσα εργασία ήταν ουσιαστικά τα κριτήρια DSM IV, τα οποία έχουν δοκιμαστεί σε πολλές εργασίες<sup>54</sup> και δεν απαιτούν στάθμιση στον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον μια πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>104</sup> κατέδειξε ότι οι κλινικοί ιατροί της πρωτοβάθμιας φροντίδας μπορούν εύκολα να αποκλείσουν την κατάθλιψη με τη βοήθεια των διαγνωστικών κριτηρίων κατά DSM IV, και αυτό έγινε στην παρούσα μελέτη.

Η επιλογή του τεστ προσωπικότητας Eysenck έγινε γιατί πρόκειται για ένα σταθμισμένο στον Ελληνικό πληθυσμό ερωτηματολόγιο<sup>82</sup>, το οποίο έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε άλλες ελληνικές μελέτες<sup>105-108</sup> καθώς και σε αρκετές εργασίες σχετικά με την αξιολόγηση ασθενών με μελάνωμα<sup>74</sup> και άλλες κακοήθειες. Η αξιοπιστία του είναι επαρκής και ειδικά για την κλίμακα ψεύδους την οποία περιέχει υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζεται με πρότυπα προσωπικότητας που είναι επιρρεπή σε κακοήθη νοσήματα<sup>109</sup>. Επίσης το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο είναι εύκολο στην εφαρμογή του και έχει το πλεονέκτημα των αποτελεσμάτων σε 4 διαφορετικές κατηγορίες με τη μορφή απλού αριθμού, που συνεπάγεται και μεγάλη αξιοποίηση με τη χρήση διαφορετικών στατιστικών μεθόδων.

Σχετικά με την επεξήγηση των διατάσεων της προσωπικότητας όπως αυτές εκτιμώνται με το EPQ τεστ, τα άτομα με υψηλές τιμές νευρωτισμού είναι αγχώδη, στενοχωριούνται εύκολα και είναι συχνά θλιμμένα, παρουσιάζουν έντονη συναισθηματική



αστάθεια και δυσκολία στην κοινωνική προσαρμογή. Όταν μάλιστα ο νευρωτισμός συνοδεύεται και από υψηλή εξωστρέφεια, τότε το άτομο είναι ευερέθιστο έως και επιθετικό. Από την άλλη πλευρά ο τυπικός εξωστρεφής είναι κοινωνικός τύπος με πολλούς φίλους, παρορμητικός, απρόβλεπτος και αισιόδοξος με έλλειψη αξιοπιστίας. Ο εσωστρεφής είναι ήσυχος και απομονωμένος, λάτρης των βιβλίων παρά των ανθρώπων, προγραμματισμένος και συντηρητικός άνθρωπος. Άτομα με υψηλές τιμές ψυχωτισμού είναι ψυχρά, απρόσωπα και αγενή χωρίς αισθήματα φιλανθρωπίας. Δεν υπολογίζουν κινδύνους και αγαπούν παράξενα πράγματα. Ειδικά για την διάσταση του ψυχωτισμού, ο Eysenck θεώρησε ότι είναι ανεξάρτητη από τις άλλες 2 διαστάσεις και είναι ενδεικτική της προδιάθεσης για ψύχωση. Τέλος, ο σκοπός της κλίμακας ψεύδους είναι να ελέγξει την τάση του ατόμου για προσποίηση κατά τη συνέντευξη και εκτίμηση από τον εξεταστή.

Σε μια προσπάθεια σύντηξης των αποτελεσμάτων τόσο από την πλευρά της κατάθλιψης όσο και από την πλευρά της προσωπικότητας φαίνεται να σχηματοποιείται ένα πρότυπο ατόμου με σχετική και πιθανή επιρρέπεια για την εμφάνιση μελανώματος. Άτομο με χαμηλή ικανότητα έκφρασης των συναισθημάτων, με ανεπάρκεια έκφρασης απαιτήσεων και αναγκών και με τάσεις εσωτερίκευσης και μη αντίδρασης, μπορεί να εμφανίσει κατάθλιψη είτε τυχαία είτε στα πλαίσια κληρονομικής προδιάθεσης είτε εξαιτίας αυτού του προτύπου προσωπικότητας που περιγράφεται ως προσωπικότητα τύπου C ή ελαττωμένης εξωστρέφειας κατά Eysenck. Εάν εμφανιστεί και κατάθλιψη, τότε το άτομο πιθανώς να εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση μελανώματος, ειδικά εάν η κατάθλιψη είναι μέτρια ή και σοβαρότερης μορφής και εάν παράλληλα συντρέχουν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για τη νόσο. Σε ασθενείς που δεν ανησυχούν για τη νόσο τους, δεν ρωτούν πληροφορίες και δεν συμμετέχουν στις θεραπευτικές συζητήσεις και προσπάθειες, όταν εμφανίζεται τάση για απόσυρση ή ελαττωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή και τις συνήθειες τους, τότε πιθανώς να έχει αξία η λεπτομερέστερη ανίχνευση και διαλογή για κακόηθες μελάνωμα.

Η ισχύς της μελέτης έγκειται στο ότι είναι σχεδιασμένη ως μελέτη τυχαιοποίησης σε ζεύγη ασθενών και μαρτύρων, κάτι το οποίο είναι σπάνιο στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορικά με μελέτες ψυχολογικών παραμέτρων, αφού οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης. Επιπλέον κατά τη στατιστική επεξεργασία έγινε έλεγχος για μια σειρά άλλων μεταβλητών που επηρεάζουν την εμφάνιση και την επίπτωση του μελανώματος. Επίσης, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται κατά κύριο λόγο από άτομα της Καυκάσιας φυλής, γεγονός που ελαχιστοποιεί κατά το δυνατόν την επίδραση συγχυτικών παραγόντων εξαιτίας διαφορετικής γονιδιακής έκφρασης.

Η ταυτόχρονη αξιολόγηση κατάθλιψης και προσωπικότητας δεν έχει γίνει επί του παρόντος σε άλλη μελέτη, τουλάχιστον κατά τις γνώσεις του συγγραφέα. Η ολιστική προσέγγιση της ψυχολογικής εικόνας σε επίπεδο άξονα I και άξονα II κατά DSM προσφέρει νέα δεδομένα και επιπλέον η καταγραφή έγινε με εύκολα αναπαραγώγιμες τεχνικές και προτυπωμένα ερωτηματολόγια σε ζεύγη ασθενών – ομάδας έλεγχου με ταυτόχρονη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και καταγραφή σειράς πληροφοριών συνδεδεμένων με την κοινωνική ζωή των συμμετεχόντων.

Η επιλογή των μαρτύρων από έναν σχετικά υγιή πληθυσμό ο οποίος εμφανίζει μια πιθανώς αυξημένη ανησυχία για το επίπεδο της υγείας του θα μπορούσε να αποτελέσει ένα συγχυτικό παράγοντα. Άτομα τα οποία προσφέρονται ως εθελοντές για να συμμετάσχουν σε μια μελέτη συνήθως προέρχονται από ανώτερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις και ελέγχουν συχνότερα την υγεία τους με σειρές εξετάσεων συγκρινόμενοι με το γενικό ελληνικό πληθυσμό, συχνά ίσως και στα πλαίσια μιας διαταραχής προσωπικότητας υπερπροστατευτικού τύπου. Επίσης, οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη μπορεί να επεδίωκαν να δείξουν μια καλή εικόνα στο θεραπευτή σε μια προσπάθεια να επιτύχουν καλύτερη και ποιοτικότερη ιατρική αντιμετώπιση.

Το χρονικό σημείο κατά το οποίο έγινε η εκτίμηση των ασθενών μπορεί να έχει επηρεάσει την βαθμολόγηση του EPQ και του ερωτηματολογίου κατάθλιψης. Αν και ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση έως τη συνέντευξη ήταν σχετικά μικρός, υπάρχει πιθανότητα το άγχος της διάγνωσης και /ή η νόσος αυτή καθαυτή να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα, αφού δεν υπάρχουν στοιχεία για τη ψυχολογική κατάσταση των συμμετεχόντων πολύ πριν τη εμφάνιση της νόσου. Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης η ερώτηση για το χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωση έγινε κατ' επανάληψη, για να αποτυπωθεί κατά το δυνατόν η σχετική οδηγία στους συμμετέχοντες και να καταγραφούν στη συνέχεια τα δεδομένα της ψυχολογικής κατάστασης πριν τη διάγνωση. Να σημειωθεί επίσης ότι η διάγνωση του μελανώματος συχνά δεν γίνεται σαφώς αντιληπτή από τους ασθενείς και το περιβάλλον τους, αφού συχνά η νόσος δεν θεωρείται ως σοβαρή και οι πάσχοντες δεν εκφράζουν άγχος υγείας-ασθενείας ή φόβο θανάτου. Σε μια μελέτη όπου έγινε ανασκόπηση των ψυχολογικών παραμέτρων μετά τη διάγνωση μελανώματος<sup>110</sup>, οι ασθενείς εμφάνιζαν άγχος και στενοχώρια για τη νόσο σε ένα ποσοστό μόλις 30%, ενώ δεν διαγνώστηκε κατάθλιψη ή διαταραχή προσωπικότητας μετά την επιβεβαίωση του μελανώματος.

Το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος αποτελεί ακόμη έναν δυνητικό περιορισμό της μελέτης, αν και οι περισσότερες μελέτες ψυχολογικών παραμέτρων σε κακοήθη νοσήματα δεν έχουν μεγάλους αριθμούς συμμετεχόντων, ούτε ελέγχουν για την παρουσία συγχυτικών

παραγόντων κατά τη στατιστική επεξεργασία. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν μελάνωμα σταδίου I, II, III και IV γεγονός που θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αλλά να σημειωθεί ότι σε αντίστοιχες εργασίες δεν υπάρχει ευρεία εκπροσώπηση σε επίπεδο σταδιοποίησης, ενώ επίσης δεν έχει φανεί τροποποίηση της ψυχολογικής εικόνας των ασθενών με την πρόοδο της νόσου ή μεταξύ ασθενών διαφορετικού σταδίου νόσου<sup>72, 110</sup>.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη υποστηρίζουν την αρχική υπόθεση εργασίας ότι η προϋπάρχουσα κατάθλιψη και τα στοιχεία της προσωπικότητας του ατόμου μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην αύξηση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος. Η αναπαραγωγή των ευρημάτων σε μεγαλύτερες μελέτες παρακολούθησης μεγάλου αριθμού ασθενών ή σε μεγαλύτερες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες ίσως να αποτελέσει έναν νέο στόχο για τη πρόιμη ανίχνευση ομάδων ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου και για τη θέσπιση προγραμμάτων διαλογής σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες. Επιπλέον, η ανακοίνωση των δυσάρεστων διαγνώσεων και ο τρόπος μετάδοσης της πληροφορίας στον ασθενή αποτελεί ένα εξίσου σημαντικό θέμα για το οποίο υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία, και ίσως ο καθορισμός της ψυχολογικής κατάστασης του ατόμου να καταστήσει εφικτή μια περισσότερο αποτελεσματική και εξατομικευμένη προσέγγιση<sup>111</sup>.

## **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Η τρέχουσα εργασία μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο για την περαιτέρω μελέτη στο αμφιλεγόμενο θέμα των ψυχολογικών παραμέτρων στο μελάνωμα. Με την επίβλεψη και συμβουλευτική διαδικασία από έμπειρους ψυχολόγους και ψυχιάτρους θα μπορούσε να βελτιωθεί η μελέτη της επίδρασης των διαφόρων διαστάσεων της προσωπικότητας και της κατάθλιψης στους ασθενείς με μελάνωμα και παράλληλα να προταθούν ψυχιατρικές – ψυχολογικές παρεμβάσεις σε ασθενείς, άτομα υψηλού κινδύνου ή τα μέλη των οικογενειών των πασχόντων με πολλαπλούς στόχους. Η μελέτη της γενετικής και γονιδιακής πιθανής συσχέτισης του μελανώματος με την κατάθλιψη αποτελεί ένα εξίσου ενδιαφέρον πεδίο έρευνας με προοπτικές αιτιοπαθογενετικές και εν δυνάμει φαρμακολογικές. Η συνεργασία μεταξύ διαφόρων τομέων της ιατρικής επιστήμης μπορεί να ευοδωθεί μέσα στο πλαίσιο ενός νέου πεδίου, αλλά παράλληλα αποτελεί και προϋπόθεση για την διεξαγωγή ασφαλών

συμπερασμάτων. Ελπίζουμε να μπορέσαμε να συμβάλουμε και εμείς στη συνέχιση μιας ενδιαφέρουσας συζήτησης και ενός γόνιμου προβληματισμού.

Θα ήθελα να εκφράσω τα ειλικρινά και εγκάρδια ευχαριστήρια στον Καθηγητή κο Βαϊόπουλο Γεώργιο για την πρόταση ενός ενδιαφέροντος και ολοκληρωμένου μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών όπως αυτό της Μοριακής Εφαρμοσμένης Φυσιολογίας, για τη συμβολή και ενθάρρυνση κατά τη διενέργεια της μελέτης και τη διακριτική του παρουσία. Επίσης, στην Αναπλ.Καθηγήτρια κα Γκόγκα Έλενα για τη γνώση που πρόσφερε απλόχερα, την εμπειρία και το υλικό της μελέτης, για την αστείρευτη υπομονή και κατανόησή της.

Αθήνα 20 Σεπτεμβρίου 2012

### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Υπήρξαν περίοδοι στη ζωή σας ΠΡΙΝ από τη διάγνωση, κατά τις οποίες που νιώθατε κάποιον από τα παρακάτω:

(1) Αισθανόσασταν στενοχωρημένη ή μελαγχολική κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(2) Α. Δεν μπορούσατε να νιώσετε ευχαρίστηση από τα πράγματα που συνήθως σας ευχαριστούσαν;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

Β. Χάσατε το ενδιαφέρον σας για πράγματα που συνήθως σας ευχαριστούσαν;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(3) Σημαντική απώλεια βάρους όταν δεν κάνει δίαιτα ή αύξηση βάρους (πχ μεταβολή πάνω του 5% του βάρους σε ένα μήνα) ή ελάττωση ή αύξηση της όρεξης σχεδόν κάθε μέρα;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(4) Σημαντική αλλαγή στις συνήθειες ύπνου; ( Αυπνία ή υπερβολικός ύπνος σχεδόν κάθε μέρα)

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(5) Α. Αισθανόσασταν σφιγμένος, τσιτωμένος ή νευρικός;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

Β. Αισθανόσασταν επιβραδυμένος στις κινήσεις σας; ΝΑΙ .ΟΧΙ

(6) Α. Αισθανόσασταν πολύ κουρασμένος ακόμα και όταν δεν κάνατε πολλά πράγματα;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

Β. Είχατε λιγότερη ενέργεια απ' ότι συνήθως;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(7) αισθήματα αναξιοτήτας ή ενοχής;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(8) Αδυναμία αυτοσυγκέντρωσης, λήψης αποφάσεων ή καθαρής σκέψης;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

(9) Σκέψεις σχετικές με τον θάνατο (όχι απλώς φόβος θανάτου);

Αισθανόσασταν ότι δεν αξίζει να ζει κανείς;

ΝΑΙ .ΟΧΙ

⇒ Αν απαντήσατε ΝΑΙ σε μια ή περισσότερες ερωτήσεις, τότε το αντίστοιχο επεισόδιο κράτησε περισσότερο από δύο εβδομάδες;

0=ΟΧΙ, 1=ΝΑΙ

⇒ Πληρείται το 1<sup>ο</sup> ή το 2<sup>ο</sup> κριτήριο;

⇒ 0=ΟΧΙ, 1=ΝΑΙ

⇒ Αριθμός κριτηρίων (από 1-9) που πληρούνταν:

Ιστορικό καταθλιπτικού επεισοδίου;

0=ΟΧΙ, 1=ΝΑΙ

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Μελάνωμα σε σύγκριση με φυσιολογικούς σπίλους.....	4
Εικόνα 2: Παθογένεια μελανώματος .....	6
Εικόνα 3: Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος.....	7
Εικόνα 4 : Φωτότυπος δέρματος .....	8
Εικόνα 5 : Αντιμετώπιση μελανώματος με χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία .....	10
Εικόνα 6: Διαταραχές προσωπικότητας-Κατάθλιψη .....	11
Εικόνα 7: Αίτια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη .....	21
Εικόνα 8 - Πίνακας 1: Κατανομή 150 περιπτώσεων μελανώματος και 150 μαρτύρων ανά ζεύγη βάσει ηλικίας και φύλου βάσει τρόπου ζωής, ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, σακχαρώδη διαβήτη και κατάθλιψης (άνω τμήμα) και σύγκριση 106 ασθενών και 100 μαρτύρων εκφρασμένη ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση βάσει EPQ τιμών κατά κλίμακα(κάτω τμήμα).....	25
Εικόνα 9 : Λογαριθμική παλινδρόμηση. Σχετικός κίνδυνος (ORs) και 95% όρια αξιοπιστίας (95% CIs) για μελάνωμα βάσει τύπου δέρματος, δημογραφικών μεταβλητών, σακχαρώδη διαβήτη, κατάθλιψης και παραμέτρων προσωπικότητας κατά Eysenck. ....	27
Εικόνα 10: Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης.....	37

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2004; **40**(16): 2355-66.
2. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; **29**(4): 204-9.
3. Cuijpers P, Beekman AT, Reynolds CF, 3rd. Preventing depression: a global priority. *JAMA*. 2012; **307**(10): 1033-4.
4. Hasin D, Kilcoyne B. Comorbidity of psychiatric and substance use disorders in the United States: current issues and findings from the NESARC. *Curr Opin Psychiatry*. 2012; **25**(3): 165-71.
5. Gross AL, Gallo JJ, Eaton WW. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer Causes Control*. 2010; **21**(2): 191-9.
6. Persky VW, Kempthorne-Rawson J, Shekelle RB. Personality and risk of cancer: 20-year follow-up of the Western Electric Study. *Psychosom Med*. 1987; **49**(5): 435-49.
7. McGee R, Williams S, Elwood M. Depression and the development of cancer: a meta-analysis. *Soc Sci Med*. 1994; **38**(1): 187-92.
8. Bataille V, de Vries E. Melanoma--Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ*. 2008; **337**: a2249.
9. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005; **365**(9460): 687-701.
10. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009; **20 Suppl 6**: vi1-7.
11. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, Gogas H, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. *Cancer Causes Control*. 2008; **19**(7): 671-9.
12. Lasithiotakis K, Kruger-Krasagakis S, Manousaki A, Ioannidou D, Panagiotides I, Tosca A. The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece. *Int J Dermatol*. 2006; **45**(4): 397-401.
13. Roussaki-Schulze AV, Rammos C, Rallis E, Terzis A, Archontonis N, Sarmanta A, et al. Increasing incidence of melanoma in central Greece: a retrospective epidemiological study. *Int J Tissue React*. 2005; **27**(4): 173-9.
14. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005; **41**(14): 2040-59.
15. Astner S, Anderson RR. Skin phototypes 2003. *J Invest Dermatol*. 2004; **122**(2): xxx-xxxi.
16. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005; **103**(3): 616-24.
17. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2011; **65**(5 Suppl 1): S78-86.
18. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer*. 2011; **2**: 538-43.
19. Mervic L, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Forschner A, Metzler G, et al. Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent: an analysis of 7338 patients. *Melanoma Res*. 2011; **21**(3): 244-52.
20. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res*. 2010; **20**(3): 163-70.
21. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Volker B, Jung K, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer*. 2011; **129**(6): 1435-42.
22. Soong SJ, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald JE, Thompson JF, et al. Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database. *Ann Surg Oncol*. 2010; **17**(8): 2006-14.

23. Rondelli F, Vedovati M, Becattini C, Tomassini G, Messina S, Noya G, et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011.
24. Pollitt RA, Swetter SM, Johnson TM, Patil P, Geller AC. Examining the pathways linking lower socioeconomic status and advanced melanoma. *Cancer*. 2011.
25. Mandala M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Lucisano G, Labianca R, et al. Association of socioeconomic status with Breslow thickness and disease-free and overall survival in stage I-II primary cutaneous melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2011; **86**(2): 113-9.
26. Youl PH, Baade PD, Parekh S, English D, Elwood M, Aitken JF. Association between melanoma thickness, clinical skin examination and socioeconomic status: results of a large population-based study. *Int J Cancer*. 2011; **128**(9): 2158-65.
27. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011; **65**(5 Suppl 1): S26-37.
28. Wich LG, Ma MW, Price LS, Sidash S, Berman RS, Pavlick AC, et al. Impact of socioeconomic status and sociodemographic factors on melanoma presentation among ethnic minorities. *J Community Health*. 2011; **36**(3): 461-8.
29. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg*. 2011; **202**(6): 659-64; discussion 64-5.
30. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer*. 2008; **112**(11): 2475-82.
31. Wang E, Zhao Y, Monaco A, Uccellini L, Kirkwood JM, Spyropoulou-Vlachou M, et al. A multifactorial genetic model for prognostic assessment of high risk melanoma patients receiving adjuvant interferon. *PLoS One*. 2012; **7**(7): e40805.
32. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011; **16**(1): 5-24.
33. [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/). Depression. 2012.
34. Current depression among adults---United States, 2006 and 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; **59**(38): 1229-35.
35. !!! INVALID CITATION !!!
36. Economou M, Madianos M, Peppou LE, Patelakis A, Stefanis CN. Major depression in the Era of economic crisis: A replication of a cross-sectional study across Greece. *J Affect Disord*. 2012.
37. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision (DSMIV-TR).
38. Skodol AE, Bender DS, Morey LC, Clark LA, Oldham JM, Alarcon RD, et al. Personality disorder types proposed for DSM-5. *J Pers Disord*. 2011; **25**(2): 136-69.
39. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004; (420): 21-7.
40. de Girolamo G, Polidori G, Morosini P, Scarpino V, Reda V, Serra G, et al. Prevalence of common mental disorders in Italy: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006; **41**(11): 853-61.
41. Hopwood CJ, Thomas KM, Markon KE, Wright AG, Krueger RF. DSM-5 personality traits and DSM-IV personality disorders. *J Abnorm Psychol*. 2012; **121**(2): 424-32.
42. Trask PC. Assessment of depression in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004; (32): 80-92.



43. Thalen-Lindstrom A, Larsson G, Glimelius B, Johansson B. Anxiety and depression in oncology patients; a longitudinal study of a screening, assessment and psychosocial support intervention. *Acta Oncol.* 2012.
44. Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev.* 2004; **24**(3): 315-38.
45. Shekelle RB, Raynor WJ, Jr., Ostfeld AM, Garron DC, Bieliauskas LA, Liu SC, et al. Psychological depression and 17-year risk of death from cancer. *Psychosom Med.* 1981; **43**(2): 117-25.
46. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst.* 1998; **90**(24): 1888-93.
47. Zonderman AB, Costa PT, Jr., McCrae RR. Depression as a risk for cancer morbidity and mortality in a nationally representative sample. *JAMA.* 1989; **262**(9): 1191-5.
48. Friedman GD. Psychiatrically-diagnosed depression and subsequent cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; **3**(1): 11-3.
49. Oerlemans ME, van den Akker M, Schuurman AG, Kellen E, Buntinx F. A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007; **3**: 29.
50. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer.* 2009; **115**(22): 5349-61.
51. Liang JA, Sun LM, Muo CH, Sung FC, Chang SN, Kao CH. The analysis of depression and subsequent cancer risk in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; **20**(3): 473-5.
52. Archer J, Hutchison I, Korszun A. Mood and malignancy: head and neck cancer and depression. *J Oral Pathol Med.* 2008; **37**(5): 255-70.
53. Boyd AD, Riba M. Depression and pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; **5**(1): 113-6.
54. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; **12**(2): 160-74.
55. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2007; **19**(4): 289-303.
56. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med.* 1996; **58**(2): 113-21.
57. Bleiker EM, van der Ploeg HM, Hendriks JH, Ader HJ. Personality factors and breast cancer development: a prospective longitudinal study. *J Natl Cancer Inst.* 1996; **88**(20): 1478-82.
58. Butow PN, Hiller JE, Price MA, Thackway SV, Krickler A, Tennant CC. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. *J Psychosom Res.* 2000; **49**(3): 169-81.
59. Tijhuis MA, Elshout JR, Feskens EJ, Janssen M, Kromhout D. Prospective investigation of emotional control and cancer risk in men (the Zutphen Elderly Study) (The Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2000; **11**(7): 589-95.
60. Ollonen P, Lehtonen J, Eskelinen M. Coping and defending as risk factors for breast cancer in patients with breast disease; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *Anticancer Res.* 2005; **25**(6C): 4623-30.
61. Arai S, Nakaya N, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Kuriyama S, et al. Personality and gastric cancer screening attendance: a cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol.* 2009; **19**(1): 34-40.
62. Nakaya N, Bidstrup PE, Saito-Nakaya K, Frederiksen K, Koskenvuo M, Pukkala E, et al. Personality traits and cancer risk and survival based on Finnish and Swedish registry data. *Am J Epidemiol.* 2010; **172**(4): 377-85.
63. Ranchor AV, Sanderman R, Coyne JC. Invited commentary: personality as a causal factor in cancer risk and mortality--time to retire a hypothesis? *Am J Epidemiol.* 2010; **172**(4): 386-8.

64. Rogentine GN, Jr., van Kammen DP, Fox BH, Docherty JP, Rosenblatt JE, Boyd SC, et al. Psychological factors in the prognosis of malignant melanoma: a prospective study. *Psychosom Med.* 1979; **41**(8): 647-55.
65. Kneier AW, Temoshok L. Repressive coping reactions in patients with malignant melanoma as compared to cardiovascular disease patients. *J Psychosom Res.* 1984; **28**(2): 145-55.
66. Temoshok L. Biopsychosocial studies on cutaneous malignant melanoma: psychosocial factors associated with prognostic indicators, progression, psychophysiology and tumor-host response. *Soc Sci Med.* 1985; **20**(8): 833-40.
67. Temoshok L, Heller BW, Sagebiel RW, Blois MS, Sweet DM, DiClemente RJ, et al. The relationship of psychosocial factors to prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *J Psychosom Res.* 1985; **29**(2): 139-53.
68. Gibertini M, Reintgen DS, Baile WF. Psychosocial aspects of melanoma. *Ann Plast Surg.* 1992; **28**(1): 17-21.
69. Brown JE, Butow PN, Culjak G, Coates AS, Dunn SM. Psychosocial predictors of outcome: time to relapse and survival in patients with early stage melanoma. *Br J Cancer.* 2000; **83**(11): 1448-53.
70. Butow PN, Coates AS, Dunn SM. Psychosocial predictors of survival in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999; **17**(7): 2256-63.
71. Kelly B, Raphael B, Smithers M, Swanson C, Reid C, McLeod R, et al. Psychological responses to malignant melanoma. An investigation of traumatic stress reactions to life-threatening illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995; **17**(2): 126-34.
72. Baider L, Perry S, Sison A, Holland J, Uziely B, DeNour AK. The role of psychological variables in a group of melanoma patients. An Israeli sample. *Psychosomatics.* 1997; **38**(1): 45-53.
73. Bergenmar M, Nilsson B, Hansson J, Brandberg Y. Anxiety and depressive symptoms measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale as predictors of time to recurrence in localized cutaneous melanoma. *Acta Oncol.* 2004; **43**(2): 161-8.
74. Canada AL, Fawzy NW, Fawzy FI. Personality and disease outcome in malignant melanoma. *J Psychosom Res.* 2005; **58**(1): 19-27.
75. Lehto US, Ojanen M, Dyba T, Aromaa A, Kellokumpu-Lehtinen P. Baseline psychosocial predictors of survival in localized melanoma. *J Psychosom Res.* 2007; **63**(1): 9-15.
76. Lichtenthal WG, Cruess DG, Clark VL, Ming ME. Investment in body image among patients diagnosed with or at risk for malignant melanoma. *Body Image.* 2005; **2**(1): 41-51.
77. Mols F, Holterhues C, Nijsten T, van de Poll-Franse LV. Personality is associated with health status and impact of cancer among melanoma survivors. *Eur J Cancer.* 2010; **46**(3): 573-80.
78. Kasparian NA, Sansom-Daly U, McDonald RP, Meiser B, Butow PN, Mann GJ. The nature and structure of psychological distress in people at high risk for melanoma: a factor analytic study. *Psychooncology.* 2011.
79. Newton-Bishop JA, Nolan C, Turner F, McCabe M, Boxer C, Thomas JM, et al. A quality-of-life study in high-risk (thickness  $\geq$  or 2 mm) cutaneous melanoma patients in a randomized trial of 1-cm versus 3-cm surgical excision margins. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004; **9**(2): 152-9.
80. Eysenck H, editor. *Eysenck Personality Questionnaire*; 1975.
81. Eysenck SB, Eysenck HJ. AN IMPROVED SHORT QUESTIONNAIRE FOR THE MEASUREMENT OF EXTRAVERSION AND NEUROTICISM. *Life Sci.* 1964; **3**: 1103-9.
82. Δημητρίου Ε. Το ερωτηματολόγιο προσωπικότητας EPQ (Eysenck Personality Questionnaire) : στάθμιση στον ελληνικό πληθυσμό, ενήλικο και παιδικό. *Εγκέφαλος.* 1986; **23**: 41-54.
83. Jylha P, Melartin T, Isometsa E. Relationships of neuroticism and extraversion with axis I and II comorbidity among patients with DSM-IV major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2009; **114**(1-3): 110-21.
84. Papageorgiou C, Rabavilas AD, Stachteia X, Giannakakis GA, Kyprianou M, Papadimitriou GN, et al. The interference of introversion-extraversion and depressive symptomatology with reasoning performance: a behavioural study. *J Psycholinguist Res.* 2012; **41**(2): 129-39.

85. Melartin TK, Haukka J, Rytsala HJ, Jylha PJ, Isometsa ET. Categorical and dimensional stability of comorbid personality disorder symptoms in DSM-IV major depressive disorder: a prospective study. *J Clin Psychiatry*. 2010; **71**(3): 287-95.
86. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; **50**(9): 681-9.
87. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry*. 2003; **54**(3): 269-82.
88. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis*. 2005; **2**(1): A14.
89. Brewer JK. Behavioral genetics of the depression/cancer correlation: a look at the Ras oncogene family and the 'cerebral diabetes paradigm'. *J Mol Neurosci*. 2008; **35**(3): 307-22.
90. Fleming MG, Howe SF, Graf LH, Jr. Expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) in nevi and melanomas. *Am J Dermatopathol*. 1994; **16**(4): 383-91.
91. Antoniadis AG, Petridou ET, Antonopoulos CN, Dessypris N, Panagopoulou P, Chamberland JP, et al. Insulin resistance in relation to melanoma risk. *Melanoma Res*. 2011; **21**(6): 541-6.
92. Papazoglou I, Berthou F, Vicaire N, Rouch C, Markaki EM, Bailbe D, et al. Hypothalamic serotonin-insulin signaling cross-talk and alterations in a type 2 diabetic model. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; **350**(1): 136-44.
93. Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res*. 2005; **571**(1-2): 133-52.
94. Wu GS, Luo HR, Dong C, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Sequence polymorphisms of MC1R gene and their association with depression and antidepressant response. *Psychiatr Genet*. 2011; **21**(1): 14-8.
95. Dalton SO, Mellekjaer L, Olsen JH, Mortensen PB, Johansen C. Depression and cancer risk: a register-based study of patients hospitalized with affective disorders, Denmark, 1969-1993. *Am J Epidemiol*. 2002; **155**(12): 1088-95.
96. Kissen DM, Eysenck HJ. Personality in male lung cancer patients. *J Psychosom Res*. 1962; **6**: 123-7.
97. Cardenal V, Cerezo MV, Martinez J, Ortiz-Tallo M, Jose Blanca M. Personality, emotions and coping styles: predictive value for the evolution of cancer patients. *Span J Psychol*. 2012; **15**(2): 756-67.
98. Nakaya N, Hansen PE, Schapiro IR, Eplov LF, Saito-Nakaya K, Uchitomi Y, et al. Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study. *Br J Cancer*. 2006; **95**(2): 146-52.
99. Schapiro IR, Ross-Petersen L, Saetan H, Garde K, Olsen JH, Johansen C. Extroversion and neuroticism and the associated risk of cancer: A Danish cohort study. *Am J Epidemiol*. 2001; **153**(8): 757-63.
100. Hansen PE, Floderus B, Frederiksen K, Johansen C. Personality traits, health behavior, and risk for cancer: a prospective study of Swedish twin court. *Cancer*. 2005; **103**(5): 1082-91.
101. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? *Eur J Cancer*. 1999; **35**(11): 1603-7.
102. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006; **6**(3): 240-8.
103. Nelson CJ, Cho C, Berk AR, Holland J, Roth AJ. Are gold standard depression measures appropriate for use in geriatric cancer patients? A systematic evaluation of self-report depression instruments used with geriatric, cancer, and geriatric cancer samples. *J Clin Oncol*. 2010; **28**(2): 348-56.
104. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; **374**(9690): 609-19.

105. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil.* 2009; **23**(1): 53-63.
106. Kouidi E, Iacovides A, Iordanidis P, Vassiliou S, Deligiannis A, Ierodiakonou C, et al. Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron.* 1997; **77**(2): 152-8.
107. Micheloyannis S, Tzenaki M, Bamboukas M, Giachnakis M, Paritsis N, Prokopakis M, et al. Electroencephalographic evaluation of children without neuropsychiatric disturbances but with poor school performance. *J Child Neurol.* 1996; **11**(4): 309-12.
108. Veletza S, Samakouri M, Emmanouil G, Trypsianis G, Kourmouli N, Livaditis M. Psychological vulnerability differences in students--carriers or not of the serotonin transporter promoter allele S: effect of adverse experiences. *Synapse.* 2009; **63**(3): 193-200.
109. Ratcliffe MA, Dawson AA, Walker LG. Eysenck personality inventory L-scores in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Psycho-Oncology.* 1995; **4**(1): 39-45.
110. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol.* 2009; **145**(12): 1415-27.
111. Kallergis G. Using personality characteristics to individualize information to cancer patient. *J BUON.* 2008; **13**(3): 415-20.