



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ-ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αρνητικοί δείκτες υγείας που σχετίζονται με τις καταθλιπτικές διαταραχές και τις κακοήθεις νεοπλασίες σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο. Αποτύπωση και συγκριτική ανάλυση κατά το έτος 2019.

Σταθοπούλου Μαργαρίτα

MD, ειδικευόμενη Ψυχιατρικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ρούκα Ερασμία, Επίκουρη Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ζαρογιάννης Σωτήριος, Καθηγητής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Χατζόγλου Χρυσή, Καθηγήτρια, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024

Negative health indicators associated with depressive disorders and malignant neoplasms locally and globally. Mapping and comparative analysis in the year 2019.

Περιεχόμενα

1. Περίληψη- Abstract.....σελ. 5-6.....	
2. Εισαγωγή σελ. 7-9	
3. Καταθλιπτικές διαταραχές.....σελ. 9-20	
3.1 Ορισμοί- Επιδημιολογικά στοιχείασελ. 9-12	
3.2 Αιτιολογία.....σελ.12-16	
3.3 Επιβίωση.....σελ.16-17	
3.4 Ποιότητα ζωής.....σελ. 17-20	
4. Νεοπλασίες	
4.1 Ορισμός-Επιδημιολογικά στοιχεία.....σελ. 20-22	
4.2 Αιτιολογία.....σελ. 22-27	
4.3 Ποιότητα ζωής.....σελ. 27-34	
4.3.1 Κριτήρια ποιότητας ζωής-ορισμοί.....σελ.28	
4.3.2 Δείκτες υπολογισμού ποιότητας ζωής.....σελ. 28-30	
4.3.3 Αποτελέσματα μελετών που περιλαμβάνουν δείκτες ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο.....σελ. 30-32	
4.3.4 Κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες στην ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο....σελ.32	
4.3.5. Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο σε συνθήκες πανδημίας.....σελ. 32-33	
4.4 Ο ρόλος της ανθεκτικότητας(resilience) σε ασθενείς με καρκίνο...σελ.33	
4.5 Συμπεράσματα....σελ.34	
5. Ειδικό μέρος	
5.1 Σκοπός....σελ.35	
5.2 Υλικά και μέθοδος.....σελ.35-37	
5.3 Αποτελέσματα.....σελ.37-49	
5.4 Συζήτηση.....σελ.49-52	
5.5 Συμπεράσματα.....σελ. 52	
6. Βιβλιογραφικές αναφορές.....σελ. 53-62	

1. Περίληψη

Η κατάθλιψη αλλά και οι νεοπλασίες επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Σκοπός της παρούσας οικολογικής μελέτης ήταν η συγκριτική ανάλυση των δεδομένων που αφορούν στα έτη ζωής με αναπηρία (YLDs) και στα προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής (DALYs) λόγω μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και κακοηθών νεοπλασιών για το έτος 2019 σε παγκόσμιο και τοπικό επίπεδο. Τα δεδομένα για τον Παγκόσμιο και Ελληνικό πληθυσμό ως ξεχωριστών ομάδων μελέτης αντλήθηκαν από το εργαλείο GBD (Global Burden of Disease) και προέρχονται από απογραφές, έρευνες νοικοκυριών, ληξιαρχικές πράξεις, μητρώα ασθενών, χρήση υπηρεσιών υγείας, δορυφορικές απεικονίσεις και άλλες πηγές. Κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η μέση τιμή των YLDs είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στις καταθλιπτικές διαταραχές σε σχέση με τα νεοπλάσματα, ενώ το αντίστροφο πρότυπο παρατηρήθηκε για τα DALYs. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των υπό διερεύνηση δεικτών κατά τη σύγκριση ανά μονάδα μελέτης (Ελληνικός/Παγκόσμιος πληθυσμός), το φύλο (Γυναίκες/Άνδρες) και την ηλικία (20-54/>55 έτη). Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι, αν και οι ασθενείς με κατάθλιψη ζουν περισσότερο η ποιότητα της ζωής τους είναι σημαντικά επηρεασμένη. Αντίστοιχα οι ασθενείς με νεοπλασία βιώνουν μία σημαντική επιβάρυνση που προκύπτει από το μειωμένο προσδόκιμο ζωής και την οφειλόμενη στη νόσο αναπηρία. Είναι απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να εξακριβωθούν οι ειδικοί γεωγραφικοί, δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες που συντελούν στην αναπηρία που προκαλείται από τη κατάθλιψη και τον καρκίνο προκειμένου να σχεδιαστούν στρατηγικές υποστήριξης των ασθενών ιδίως σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης αλλά και κοινωνικής πολιτικής.

Λέξεις κλειδιά: έτη ζωής με αναπηρία, κατάθλιψη, κακοήθεις νεοπλασίες, προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής

Abstract

Depression and malignant neoplasms affect patients' quality of life. The aim of this ecological study was the comparative analysis of data on YLDs (Years of healthy life lost due to disability) and DALYs (Disability-adjusted life years) due to major depressive disorder and malignant neoplasms for the year 2019 at the global and local level. The data for the Global and Greek populations as separate study units were retrieved from the GBD (Global Burden of Disease) tool and are drawn from censuses, household surveys, civil registration, patient registers, health service use, satellite imagery, and other sources. The main finding of the study was that the mean value of YLDs is statistically significantly higher in depressive disorders than in neoplasms, whereas the reverse pattern was observed for DALYs. No statistically significant differences were found in the mean values of the indicators under investigation when comparing by study unit (Greek/World population), gender (Women/Men), and age (20-54/>55 years). In conclusion, the findings of this study suggest that, although patients with depression live longer, their quality of life is significantly affected. Similarly, patients with neoplasia experience a significant burden resulting from reduced life expectancy and disease-induced disability. Further studies are needed to identify the specific geographical, demographic, and social factors that contribute to the disability caused by depression and cancer to design patient support strategies, particularly at the level of primary care and social policy.

Keywords: depression, disability-adjusted life years, malignant neoplasms, years of healthy life lost due to disability

1. Εισαγωγή

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ) είναι μια συχνή νόσος που περιορίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών περιορίζοντας τη λειτουργικότητά τους. Στην κλινική πράξη η διάγνωση και αντιμετώπιση των καταθλιπτικών διαταραχών αποτελεί πρόκληση λόγω της ετερογένειας στην εκδήλωση των συμπτωμάτων, της απρόβλεπτης πορείας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών [1]. Εκτιμάται ότι το 3,8% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από κατάθλιψη, ενώ περίπου 700.000 άνθρωποι αυτοκτονούν κάθε χρόνο [2]. Για τη διάγνωση των καταθλιπτικών διαταραχών χρησιμοποιούνται δύο ταξινομικά συστήματα το DSM και το ICD. Η καταθλιπτική διαταραχή διαφέρει από την θλίψη και για τη διάγνωση απαιτούνται τουλάχιστον 5 ειδικά κριτήρια. Τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες ενώ το καταθλιπτικό συναίσθημα ή και η ανηδονία οφείλουν να είναι παρόντα για να τεθεί η διάγνωση [1]. Όσον αφορά στην αιτιολογία της ΜΚΔ αυτή θεωρείται πολυπαραγοντικό νόσημα, ενώ δεν έχει βρεθεί ένα μεμονωμένο μοντέλο ή μηχανισμός που να εξηγεί τα συμπτώματα. Τόσο βιολογικοί όσο και ψυχολογικοί παράγοντες (ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής λ.χ.) σχετίζονται με την εκδήλωσή της. Από τις πλέον διαδομένες θεωρίες είναι η υπόθεση των μονοαμινών, σύμφωνα με την οποία η κατάθλιψη οφείλεται σε ένδεια σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Η θεωρία αυτή υποστηρίχτηκε και λόγω της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών που δρουν αυξάνοντας τα επίπεδά αυτών των ουσιών στον εγκέφαλο. Στην αιτιοπαθογένεια των καταθλιπτικών διαταραχών συμμετέχει και η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, αλλά και η φλεγμονή με την υπερπαραγωγή κυτοκινών, οι οποίες περνούν τον αιμοτοεγκεφαλικό φλοιό και παραβιάζουν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.. Η γονιδιακή προδιάθεση θεωρείται επίσης ότι παίζει ρόλο στην αιτιολογία όπως φαίνεται από μελέτες διδύμων και οικογενειών, ωστόσο δεν έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένα γονίδια μεσαφή, παθογνωμονική συσχέτιση. Τέλος, έχει πλέον διαπιστωθεί νευροπλαστικότητα και στον ενήλικο εγκέφαλο μέσω νευρογένεσης, ανακάλυψη που οδηγεί σε νέα συμπεράσματα και για την αιτιολογία της κατάθλιψης [1].

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα τόσο λόγω του υψηλού κινδύνου αυτοκτονίας όσο και λόγω της αλληλένδετης σχέσης της με τη σωματική υγεία. Η επιβάρυνση της κατάθλιψης στην επιβίωση παρουσιάζει διαφοροποιήσεις τόσο σε σχέση με το φύλο και την ηλικία, όσο και με το φύλο και την γεωγραφική περιοχή ενδιαφέροντος [3]. Εκτός της επιβάρυνσης στην επιβίωση του ατόμου η κατάθλιψη σχετίζεται με σημαντική έκπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως αποτυπώνεται από αντίστοιχες μελέτες. Η έκπτωση αυτή οφείλεται τόσο στην επιβάρυνση λόγω της λειτουργικής έκπτωσης που απορρέει από το καταθλιπτικό συναίσθημα, την ανηδονία, και την απώλεια ενδιαφερόντων όσο και από το γεγονός ότι αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα και για άλλα νοσήματα όπως ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά [4].

Για την αποτύπωση της επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής χρησιμοποιούνται εργαλεία τα οποία διακρίνονται στα ESM (Experience Sampling Methods) και στα Global Measures. Ιδίως σε ότι αφορά την κατάθλιψη στην τρίτη ηλικία η επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής είναι σημαντική [5]. Σημαντικός παράγοντας για την επίδραση της κατάθλιψης στην ποιότητα ζωής των πασχόντων είναι η ανθεκτικότητα, δηλαδή η θετική προσαρμοστικότητα ή διαφορετικά η δυνατότητα επανάκτησης της ψυχικής υγείας παρά τις αντιξοότητες καθώς έχει φανεί ότι, ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν μειωμένη ανθεκτικότητα τόσο πριν την εκδήλωση της διαταραχής όσο και μετά [6,7].

Ο καρκίνος, η δεύτερη νοσολογική οντότητα που πραγματεύεται η συγκεκριμένη ΜΔΕ είναι μία ομάδα νοσημάτων, που η αιτιολογία τους εντοπίζεται σε κυτταρικό επίπεδο και αφορά σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό του σώματος, όπου μη φυσιολογικά κύτταρα αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα, ξεπερνούν τα φυσιολογικά όρια των ιστών του σώματος, διεισδύουν σε γειτονικούς ιστούς και εξαπλώνονται και σε άλλα όργανα. Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως, με τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη, τον κολοορθικό, του στομάχου και του ήπατος να αποτελούν τους συχνότερους τύπους στους άντρες ενώ ο καρκίνος του μαστού, ο κολοορθικός, ο καρκίνος του πνεύμονα, του τραχήλου και του θυρεοειδούς είναι οι συχνότεροι στις γυναίκες [8]. Όπως και οι καταθλιπτικές διαταραχές έτσι και ο καρκίνος είναι πολυπαραγοντική νοσολογική οντότητα ενώ κάθε είδος καρκίνου σχετίζεται και με άλλους αιτιολογικούς παράγοντες. Οι κακοήθειες προκύπτουν σαν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της γενετικής προδιάθεσης κάθε ατόμου και της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων. Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση κακοηθειών είναι τα φυσικά καρκινογόνα, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, τα χημικά καρκινογόνα όπως ο αμίαντος, ο καπνός και το αλκοόλ και τα βιολογικά καρκινογόνα, όπως είναι συγκεκριμένοι ιοί, βακτήρια και παράσιτα. Επιπλέον, συγκεκριμένα είδη τροφών, η παχυσαρκία και η ατμοσφαιρική ρύπανση θεωρούνται επίσης παράγοντες που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου [8].

Η επίπτωση του καρκίνου διαρκώς αυξάνεται παγκοσμίως επιβαρύνοντας σωματικά, ψυχολογικά και οικονομικά όχι μόνο τους ίδιους τους πάσχοντες αλλά και τις οικογένειές τους, τις κοινότητες και τα συστήματα υγείας. Ασθενείς που επιβίωσαν από κάποια κακοήθεια βιώνουν σημαντική έκπτωση στην ποιότητα ζωής τους λόγω της ίδιας της νόσου αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών των θεραπειών στις οποίες υποβάλλονται. Η μεγάλη ηλικία, το μειωμένο μορφωτικό επίπεδο, η ανάγκη χημειοθεραπείας ή χειρουργείου, το προχωρημένο στάδιο νόσου και η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σχετίζονται με σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής στις αντίστοιχες κλίμακες, ενώ η επίτευξη κατάστασης ελεύθερης νόσου δεν συνεπάγεται απαραίτητα και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Έτσι συχνά τα κριτήρια αποτελεσματικότητας της θεραπείας που χρησιμοποιούνται παραβλέπουν τον παράγοντα της ποιότητας ζωής και δεν

αποτυπώνουν τελικά την συνολική υγεία του πάσχοντα. Εκτός από τους παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο, και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες επιδρούν στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο, καθώς πάσχοντες από φτωχότερα στρώματα διαβιών σε χειρότερες συνθήκες γεγονός που επηρεάζει σαφώς την ποιότητας ζωής τους [9]. Όπως και στην κατάθλιψη έτσι και στον καρκίνο σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής διαδραματίζει και η ανθεκτικότητα, καθώς παρεμβάσεις με στόχο την ενίσχυση της ανθεκτικότητας του ασθενούς μειώνουν σημαντικά το κίνδυνο εμφάνισης μετα-τραυματικού stress, το άγχος και την κατάθλιψη [10].

3. Καταθλιπτικές διαταραχές

3.1 Ορισμοί-Επιδημιολογικά στοιχεία

Στις διαταραχές της διάθεσης κυριαρχεί η παθολογική μεταβολή του συναισθήματος. Με τον όρο συναίσθημα αναφερόμαστε στα συναισθήματα και στις συναισθηματικές διαθέσεις. Τα συναισθήματα δημιουργούνται από συγκεκριμένα γεγονότα, έχουν βραχεία διάρκεια (δευτερόλεπτα/λεπτά) και συνοδεύονται συνήθως από αντίστοιχες χαρακτηριστικές εκφράσεις του προσώπου. Τα κυριότερα συναισθήματα είναι ο θυμός, ο φόβος, η λύπη, η ευτυχία και η απέχθεια. Οι συναισθηματικές διαθέσεις δεν διακρίνονται σαφώς, κυρίως η διάκριση γίνεται σε θετική ή αρνητική συναισθηματική διάθεση, διαρκούν περισσότερο (ώρες/ημέρες) δε συνοδεύονται από χαρακτηριστικές εκφράσεις ενώ η αιτία που τις προκαλεί συνήθως είναι ασαφής. Τα συναισθήματα βιώνονται στο στέλεχος, τον υποθάλαμο και το μεταχιακό σύστημα ενώ η αντίληψη αυτών γίνεται στην αμυγδαλή και στο βρεγματοϊνιακό φλοιό. Στις συναισθηματικές διαταραχές το συναίσθημα μεταβάλλεται παθολογικά όσον αφορά στην ένταση ή και στη χρονική του διάρκεια. Η πιο συχνή διαταραχή του συναισθήματος είναι η κατάθλιψη με τη μορφή είτε του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου (μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη) στην οποία κυριαρχεί η παθολογικά αυξημένη ένταση του καταθλιπτικού συναισθήματος είτε με τη μορφή της δυσθυμίας στην οποία κυριαρχεί η παθολογικά μεγάλη διάρκεια του καταθλιπτικού συναισθήματος η ένταση του οποίου δεν κρίνεται κατ' ανάγκη παθολογική. Στις διαταραχές του συναισθήματος ανήκουν επίσης τα μανιακά και υπομανιακά επεισόδια στα πλαίσια Διπολικής διαταραχής τύπου I και τύπου II. Τα τελευταία δεν αποτελούν αντικείμενο μελέτης της παρούσας διπλωματικής εργασίας και δε θα αναλυθούν περαιτέρω. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων κατά κανόνα συνυπάρχουν διαταραχές και άλλων ανώτερων λειτουργιών όπως η σκέψη, η συγκέντρωση, η προσοχή, η αντίληψη, ωστόσο αυτές οι διαταραχές είναι σύντομες και ακολουθούν το συναίσθημα που παραμένει η βάση της συμπτωματολογίας. Κύριο χαρακτηριστικό των διαταραχών της διάθεσης αποτελεί η φασική πορεία τους, επαναλαμβανόμενες δηλαδή φάσεις επίτασης της συμπτωματολογίας με ενδιάμεσα επεισόδια νορμοθυμίας. Στη σύγχρονη Ψυχιατρική για την περιγραφή

των ανωτέρω παθολογικών καταστάσεων χρησιμοποιούνται κυρίως δύο ταξινομικά συστήματα. Το ICD και το DSM [11].

Σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα DSM-V η διάγνωση της μείζων καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ) περιλαμβάνει τους ασθενείς που παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια χωρίς κάποιο μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο στο ιστορικό τους. Τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια μπορεί να είναι μονήρη ή επαναλαμβανόμενα. Στην εμμένουσα καταθλιπτική διαταραχή τα συμπτώματα είναι μικρότερα σε ένταση αλλά διαρκούν πολύ περισσότερο από ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Καταθλιπτική διαταραχή παρατηρείται και λόγω κάποια άλλης ιατρικής ή νευρολογικής κατάστασης που δεν πληροί κατ' ανάγκη τα κριτήρια της ΜΚΔ. Κατάσταση η οποία εντάσσεται στις καταθλιπτικές διαταραχές αλλά δεν θα αναφερθεί εκτενέστερα στην παρούσα ΜΔΕ είναι η προεμμηνορρυσιακή δυσφορική διαταραχή η οποία αναφέρεται σε καταθλιπτικά συμπτώματα λίγες μέρες πριν την έναρξη της περιόδου και συνήθως δεν απαιτεί κάποια θεραπεία. Σύμφωνα με το DSM-V για τη διάγνωση ενός καταθλιπτικού επεισοδίου απαιτείται 5 ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα να είναι παρόντα για διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων σχεδόν καθημερινά και να προκαλούν έκπτωση της λειτουργικότητας του πάσχοντα σε σχέση με την κατάστασή του προ της νόσου. Τα συμπτώματα αυτά είναι:

1. Καταθλιπτική διάθεση
2. Εκ σεσημασμένη απώλεια ενδιαφέροντος/ευχαρίστησης για όλες ή σχεδόν όλες τις δραστηριότητες που στο παρελθόν ήταν επιθυμητές
3. Σημαντική απώλεια βάρους (απουσία δίαιτας), αύξηση βάρους, μείωση ή αύξηση της όρεξης
4. Αϋπνία ή υπερυπνία
5. Ψυχοκινητική ανησυχία ή επιβράδυνση
6. Κόπωση/μειωμένη ενέργεια
7. αισθήματα αναξιότητας, υπερβολικό, ή αναντίστοιχο αίσθημα ενοχής, το οποίο μπορεί να αποκτά παραληρηματικά χαρακτηριστικά, ή και να αφορά σε αίσθημα ενοχής λόγω της νόσου
8. δυσκολία συγκέντρωσης ή σκέψης, αναποφασιστικότητα
9. επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου (όχι απλώς φόβος θανάτου) επαναλαμβανόμενος αυτοκτονικός ιδεασμός χωρίς συγκεκριμένο πλάνο, απόπειρα αυτοκτονίας ή συγκεκριμένο πλάνο αυτοκτονίας
 - Η καταθλιπτική διάθεση ή και η απώλεια ενδιαφέροντος/ευχαρίστησης θα πρέπει να είναι παρόντα για να τεθεί η διάγνωση

Τα προαναφερόμενα συμπτώματα θα πρέπει να προκαλούν σημαντική κλινική επίπτωση με σαφή έκπτωση στην κοινωνική ή και επαγγελματική λειτουργικότητα του ατόμου ή σε άλλους τομείς της λειτουργικότητας.

Το επεισόδιο δεν θα πρέπει να μπορεί να αποδοθεί στις ψυχολογικές επιδράσεις κάποιας ουσίας ή να οφείλεται σε άλλη ιατρική κατάσταση.

Το επεισόδιο δεν εξηγείται καλύτερα στα πλαίσια σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, σχιζοφρένειας, σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής, παραληρηματικής διαταραχής ή άλλης ψυχωτικής διαταραχής.

Για να τεθεί η διάγνωση της μείζονας καταθλιπτικής διαταραχής θα πρέπει το άτομο να μην είχε ποτέ μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο.

Περαιτέρω ταξινόμηση βάση DSM-V γίνεται ανάλογα με

- σοβαρότητα
- αγχώδη στοιχεία
- μικτά χαρακτηριστικά
- μελαγχολικά χαρακτηριστικά
- ψυχωτικά χαρακτηριστικά
- περιγεννητική έναρξη
- εποχική διακύμανση

Σε ένα καταθλιπτικό επεισόδιο με άτυπα χαρακτηριστικά οι ασθενείς παρουσιάζουν υπερφαγία και αύξηση του σωματικού βάρους, υπερυπνία αντί της συνήθους αυπνίας ενώ περιγράφουν ένα υποκειμενικό αίσθημα παράλυσης ή βραδύτητας. Συχνά είναι ευαίσθητοι στην απόρριψη. Συχνότερα όμως είναι τα καταθλιπτικά επεισόδια με μελαγχολικά χαρακτηριστικά στα οποία ο ασθενής παρουσιάζει τα κλασικά συμπτώματα της σοβαρής κατάθλιψης με πρώιμη αφύπνιση, επιδείνωση της διάθεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, απώλεια όρεξης και αίσθημα ενοχής. Μπορεί να παρουσιάζει ψυχοκινητική επιβράδυνση ή ευερεθιστότητα. Στην κατάθλιψη με κατατονικά χαρακτηριστικά ο πάσχων παρουσιάζει είτε υπερδραστηριότητα είτε μειωμένη εγρήγορση και δραστηριοποίηση. Στην αγχώδη κατάθλιψη είναι παρόντα τα συμπτώματα άγχους, έντασης, ανησυχίας, ακαθυσίας και φόβου που συνοδεύουν τη διάθεση. Στην κατάθλιψη με ψυχωτικά χαρακτηριστικά μπορεί να απαντώνται ψευδαισθήσεις σύντονες ή μη με το συναίσθημα. Τέλος, περιγράφεται η κατάθλιψη με μικτά χαρακτηριστικά, δηλαδή με μανιακά ή υπομανιακά στοιχεία η οποία εντάσσεται στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής και δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

Σε γυναίκες με περιγεννητική έναρξη του επεισοδίου (κατά την κύηση ή τη λοχεία) η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται ως περιγεννητική. Ακόμα, βάσει της πορείας του επεισοδίου η διαταραχή μπορεί να χαρακτηριστεί ως εποχική εφόσον παρατηρείται μοτίβο επαναληψιμότητας σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο του έτους (πχ το χειμώνα) [12].

Περίπου 3,8% του παγκόσμιου πληθυσμού βιώνει κατάθλιψη, 5% των ενηλίκων (4% των αντρών και 6% των γυναικών) και 5,7% των ενηλίκων άνω των 60ετών. Κατά προσέγγιση 280 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από κατάθλιψη, ενώ παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες. Περίπου το 10% των εγκύων ή λεχωίδων πάσχουν από κατάθλιψη. Όσον αφορά στην αυτοκτονικότητα σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας περισσότεροι από 700000 άνθρωποι αυτοκτονούν κάθε χρόνο ενώ η αυτοκτονία αποτελεί την 4^η αιτία θανάτου σε νέους 15-29 ετών [2].

3.2 Αιτιολογία

Η μονοπολική κατάθλιψη οφείλεται τόσο σε γενετικές επιδράσεις όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Γενικά, η αιτιοπαθογένεια των καταθλιπτικών διαταραχών είναι πολυπαραγοντική και εξατομικεύεται σε κάθε πάσχοντα.

Γονίδια

Όσον αφορά στη γενετική συνιστώσα μεταβάλλεται η γονιδιακή έκφραση τόσο κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου όσο και σε απόκριση στο στρες. Τα γονίδια πιθανότερα συμβάλλουν στην ευπάθεια του ατόμου και απαιτούνται και επιπλέον μη γενετικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που οδηγούν στη διαταραχή. Υπολογίζεται ότι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΜΚΔ έχουν μέχρι και τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με άτομα που δεν έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με τη συγκεκριμένη διάγνωση [13].

Σε μία Σουηδική μελέτη που συμμετείχαν 42,161 δίδυμοι εκ των οποίων 15,493 μονοζυγωτικοί εκτιμήθηκε μέσω προσωπικών συνεντεύξεων η συνολική επίπτωση καταθλιπτικής διαταραχής προκειμένου να διερευνηθεί η γενετική συνιστώσα και συγκεκριμένα κατά πόσο υπάρχει διαφορά στην επίδραση γενετικών παραγόντων κινδύνου ανάμεσα στους άντρες και τις γυναίκες. Από τη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψε ότι η κληρονομικότητα αλλά και κάποιοι γενετικοί παράγοντες κινδύνου για ΜΚΔ είναι υψηλότεροι στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες [14].

Τα τελευταία χρόνια και ειδικότερα από το 2018 και μετά όλο και περισσότερες μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (GWAS; Genome Wide Association Studies) προσπαθούν να εντοπίσουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς γονιδίων που μπορεί να συνδέονται με την εμφάνιση κατάθλιψης.

Σε μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφορικά με τους πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος φάνηκε ότι, οι πολυμορφισμοί στα γονίδια *IL1B*, *IL6*, και *TNFA* είναι αυτοί που έχουν συσχετιστεί πιο συχνά με την κατάθλιψη [15].

Υπόθεση σεροτονίνης

Με βάση την υπόθεση αυτή η οποία βασίστηκε κυρίως στη γνώση της δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, διερευνάται ο ρόλος της νευροδιαβίβασης μέσω του σεροτονινεργικού συστήματος και της σεροτονίνης ως αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση της ΜΚΔ. Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2023 που περιέλαβε δεδομένα από 3 μετα-αναλύσεις, μία βιβλιογραφική ανασκόπηση και μια γενετική μελέτη δεν προκύπτουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπόθεση της σεροτονίνης. Συγκεκριμένα δύο μετα-αναλύσεις που μελέτησαν τη σχέση του μεταβολίτη 5-HIAA (5-Hydroxyindoleacetic Acid) δεν έδειξαν να υπάρχει συσχέτιση με την κατάθλιψη. Ομοίως τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν από μια μετα-ανάλυση κοορτών για τα επίπεδα σεροτονίνης στο πλάσμα ενώ προκύπτουν δεδομένα ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών σχετίζεται με μείωση των επιπέδων σεροτονίνης πλάσματος. Ομοίως δύο μετα-αναλύσεις σχετικά με τον υποδοχέα 5-HT1A και τρεις σχετικά με τη σύνδεση του SERT (Sodium Dependent Serotonin Transporter) έδειξαν ασθενή και ανεπαρκή δεδομένα μειωμένης σύνδεσης σε συγκεκριμένες περιοχές, στοιχείο που θα ήταν ενδεικτικό αυξημένης διαθεσιμότητας σεροτονίνης στις συνάψεις σε ασθενείς με κατάθλιψη εφόσον υπήρχε συσχέτιση αιτιολογική. Στις παραπάνω μελέτες αποκλείστηκαν περιπτώσεις κατάθλιψης οφειλόμενες σε σωματικές νόσους ή επεισόδια στα πλαίσια διπολικής διαταραχής ωστόσο η επίδραση προηγούμενης λήψης αντικαταθλιπτικών δεν μπορούσε να αποκλειστεί με αξιοπιστία. Γενικότερα η μελέτη της σεροτονίνης δεν παρέχει ισχυρές ενδείξεις ότι πράγματι υπάρχει συσχέτιση κατάθλιψης και σεροτονίνης, ούτε στοιχεία που να στηρίζουν την υπόθεση ότι η κατάθλιψη οφείλεται σε μειωμένα επίπεδα ή δραστηριότητα σεροτονίνης [16].

HPA άξονας

Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια φαίνεται να εμπλέκεται σε μια πληθώρα συναισθηματικών και γνωσιακών διαταραχών. Ένα από τα πιο συχνά ευρήματα μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση του άξονα αυτού με την κατάθλιψη είναι τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης σε ασθενείς με σοβαρή καταθλιπτική διαταραχή [17]. Εκτός από την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, σημαντικό ρόλο στη μη ισορροπημένη

λειτουργία του HPA άξονα φαίνεται να παίζει η μειωμένη έκφραση και λειτουργικότητα των GR υποδοχέων του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνοι για την αρνητική ανάδραση που ασκεί η κορτιζόλη στον υποθάλαμο με αποτέλεσμα την μη ελεγχόμενη αύξηση των επιπέδων της [18]. Η δυσλειτουργία του άξονα HPA και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, μάλιστα, φαίνεται να σχετίζονται και με μεγαλύτερη επιδείνωση των γνωσιακών ικανοτήτων όπως προκύπτει από κλινική μελέτη του 2017 που διερεύνησε τον ρόλο της δραστηριότητας του HPA άξονα σε σχέση με τη γνωσιακή λειτουργία συγκρίνοντας ασθενείς με ψυχωσική και μη ψυχωτική κατάθλιψη με το υγιές δείγμα ελέγχου [19].

Νευροπλαστικότητα

Ο όρος νευροπλαστικότητα χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανάπτυξη και την προσαρμοστικότητα του εγκεφάλου σε νευρωνικό επίπεδο. Η νευροπλαστικότητα επιτρέπει σε νέους νευρώνες και νευρωνικές συνάψεις να δημιουργούνται ανάλογα με τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Φαίνεται, επίσης, ότι η διαδικασία αυτή βρίσκεται υπό τον έλεγχο μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης που περιγράφεται με τον όρο BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Από μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε στο Molecular Psychiatry το 2013 και η οποία συμπεριέλαβε τα δεδομένα 57 διαφορετικών δημοσιεύσεων επιβεβαιώνεται η υπόθεση ότι τα μειωμένα επίπεδα BDNF είναι μειωμένα σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη ενώ αποκαθίστανται μετά από θεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Μάλιστα δε παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα BDNF στον ορό μεταξύ του υγιούς δείγματος ελέγχου και των ασθενών με κατάθλιψη που βρίσκονταν όμως υπό αντικαταθλιπτική θεραπεία [20].

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής φαίνεται να βρίσκεται υπό την άμεση επιρροή εξωτερικών παραγόντων του περιβάλλοντος, όπως ψυχοπιεστικά γεγονότα τόσο κατά την ενήλικη όσο και κατά την παιδική ηλικία ή το κοινωνικοοικονομικό στάτους. Πιο συγκεκριμένα η έκθεση ενός ατόμου σε σωματική/σεξουαλική κακοποίηση ή η εγκατάλειψη κατά την παιδική ηλικία αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονας κατάθλιψης κατά την ενήλική ζωή, όπως επίσης συνδέονται με φτωχότερη πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία μετά τη διάγνωση [21]. Μάλιστα μια άλλη μελέτη συνδέει τα γεγονότα κακοποίησης κατά την παιδική ηλικία με δομικές αλλαγές στο DNA και πιο συγκεκριμένα με πολυμορφισμό του γονιδίου *CRHR1*. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα τραυματικά αυτά γεγονότα μπορούν να προκαλέσουν βιολογικές αλλαγές στο γενετικό υλικό και να προδιαθέσουν με αυτό τον τρόπο στην εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής κατά την ενήλικη ζωή [22]. Επίσης, κατά την ενήλικη ζωή ψυχοπιεστικές συνθήκες όπως οικονομικά προβλήματα, ανεργία, χρόνιες ασθένειες, πένθος ή έκθεση στη

βία φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης πάντοτε σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης [23].

Κιρκάδιος ρυθμός

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ του κιρκάδιου συστήματος και των καταθλιπτικών διαταραχών[24]. Σε πολλούς ασθενείς με κατάθλιψη παρατηρείται επιδείνωση των συμπτωμάτων το πρωί και βελτίωση τις νυχτερινές ώρες, παρατήρηση που υποδεικνύει συσχέτιση με τον κύκλο εγρήγορσης [25]. Επιπλέον, το γεγονός ότι οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν τα συχνότερα συμπτώματα στην κατάθλιψη φανερώνει τη σχέση του κιρκάδιου ρυθμού με τη νόσο. Πολύ συχνά ασθενείς με κατάθλιψη παραπονιούνται για δυσκολία στην επέλευση του ύπνου (αυπνία τύπου επελεύσεως), στην διατήρηση του ύπνου (συχνές αφυπνίσεις, διακοπτόμενος ύπνος) και πρόωπη αφύπνιση. Σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης η επανεμφάνιση διαταραχών του ύπνου έχει προβλεπτική αξία αναφορικά με τη πιθανότητα υποτροπής [26]. Ακόμα, σε παλαιότερη μελέτη αναφέρονται διαταραχές στη θερμοκρασία του σώματος, στην έκκριση της κορτιζόλης και της μελατονίνης σε ασθενείς με κατάθλιψη υποδεικνύοντας τη βιολογική βάση της διαταραχής [27]. Από μια πιο πρόσφατη μελέτη καταδεικνύεται ότι, η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού πχ λόγω νυχτερινής βάρδιας εργασίας προδιαθέτει σε διαταραχές της διάθεσης [28]. Το κιρκάδιο σύστημα αποτελεί και στόχο θεραπευτικών προσεγγίσεων με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα [29]. Ωστόσο, όσον αφορά στις γενετικές μελέτες φαίνεται ότι δεν σχετίζεται κάποιο από τα γονίδια του κιρκάδιου συστήματος με την ΜΚΔ [30]. Επομένως αν και η συσχέτιση κιρκάδιου συστήματος και κατάθλιψης περιγράφεται σαφώς ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει ασαφής.

Φλεγμονή

Η διαδικασία της φλεγμονής φαίνεται να εμπλέκεται στη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι δυσλειτουργία τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας μπορεί να είναι χαρακτηριστική σε άτομα με κατάθλιψη εμποδίζοντας τόσο την καλή πρόγνωση της νόσου όσο και την ανταπόκριση στη θεραπεία [31]. Ο πιθανός ρόλος της φλεγμονής τόσο στην εμφάνιση όσο και στην επιδείνωση της κατάθλιψης υποστηρίζεται από τα ευρήματα ενεργοποιημένης μικρογλοίας και φλεγμονής που βρέθηκαν κατά την νεκροτομή σε εγκεφάλους ανθρώπων που έπασχαν από κατάθλιψη [32].

Επίσης, σημαντικός είναι και ο ρόλος των αστροκυττάρων που λόγω αλλαγών στη μορφολογία και τη λειτουργία τους σε συνδυασμό με τη μειωμένη έκφραση κονεξινών κάνουν διαπερατό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε κυτοκίνες οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την μικρογλοία και να επάγουν τη διαδικασία της φλεγμονής στον εγκέφαλο, παράγοντες που εξηγούν για ποιο λόγο άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα ή σοβαρές λοιμώξεις είναι πιθανόν να υποφέρουν από καταθλιπτική συμπτωματολογία [33].

Επιβίωση

Παρόλο που η κατάθλιψη αποτελεί μια νόσο με αυξημένα ποσοστά θνητότητας δεν είναι ακόμα σαφές το πως επηρεάζει το προσδόκιμο ζωής. Από μελέτη κοορτής που διενεργήθηκε σε δανέζικο πληθυσμό μεταξύ του 1995 και 2013 φάνηκε ότι το προσδόκιμο ζωής μειώθηκε κατά 14.0 χρόνια στους άνδρες και κατά 10.1 χρόνια στις γυναίκες. Ο MRR (Mortality Rate Ratio) ήταν αυξημένος λόγω αυτοκτονιών και ατυχημάτων αλλά ο απόλυτος αριθμός θανάτων από φυσικά αίτια ήταν μεγαλύτερος [34].

Σε παλαιότερες μελέτες που οργανώθηκαν από το Εθνικό Κέντρο Στατιστικών της Υγείας (National Center for Health Statistics-NCHS) των ΗΠΑ αναδύθηκε η σημαντικά αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματολογία κατάθλιψης σε σχέση με τους υγιείς [35]. Σε σύνολο 28.439 συμμετεχόντων που έδωσαν απαντήσεις, τα άτομα με συμπτωματολογία άγχους/κατάθλιψης φαίνεται ότι είχαν κίνδυνο θανάτου κατά 7,9 χρόνια νωρίτερα σε σχέση με τους άλλους συμμετέχοντες που δεν παρουσίαζαν ανάλογη συμπτωματολογία. Με αναγωγή των αποτελεσμάτων σε πληθυσμιακό επίπεδο, ένα ποσοστό 3,5% των καταγεγραμμένων θανάτων μπορούσαν να αποδοθούν στο άγχος/κατάθλιψη. Μετά από προσαρμογή για άλλους δημογραφικούς παράγοντες, τα συμπτώματα άγχους/κατάθλιψης σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (HR=1.61, 95% confidence interval [CI: 1.31-1.85] [35]. Σε μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο (2005-2018), 345. 903 ασθενείς με αγχώδη διαταραχή αναλύθηκαν σε σχέση με 691. 449 ασθενείς χωρίς αυτή τη διαταραχή με εξάλειψη των συγχυτικών παραγόντων ηλικίας και φύλου. Το 5,5% των ασθενών με αγχώδη διαταραχή απεβίωσαν το χρονικό διάστημα της μελέτης σε σχέση με το 4,7% των ασθενών χωρίς αυτή τη διαταραχή και ο σχετικός κίνδυνος παρέμεινε στατιστικά σημαντικός για την ομάδα της διαταραχής άγχους μετά την εξάλειψη των συγχυτικών παραγόντων [HR of 1.05 (95% CI 1.03–1.07)] [36]. Σε μελέτη κοορτής από την Ολλανδία με 141.377 συμμετέχοντες με ηλικιακό εύρος 18–93 έτη και μέσο χρόνο παρακολούθησης για τη θνητότητα τα 8,6 έτη φάνηκε ότι, η θνητότητα σε άτομα με κατάθλιψη/άγχος εξαρτιόταν από την ηλικία αλλά όχι από το φύλο. Τα άτομα <60 ετών με συμπτωματολογία κατάθλιψης/άγχους για μεγάλο χρονικό διάστημα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και αυτό ανεξάρτητα από τον τρόπο ζωής τους [37].

Φαίνεται ότι η ηλικία, το φύλο, η φυλή αλλά και η γεωγραφική τοποθεσία (τόπος κατοικίας) καθώς και το έτος συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με κατάθλιψη [36]. Οι μελέτες όμως προέρχονταν κυρίως από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ ενώ από την Αυστραλία και την Ασία προήλθαν μόνο δύο και μία μελέτη, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να αναχθούν σε άλλους πληθυσμούς και/ή σε άλλες γεωγραφικές περιοχές ούτε να γενικευθούν σε παγκόσμιο επίπεδο [38]. Φαίνεται όμως ότι η κατάθλιψη από μόνης της αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης θνητότητας. Η

μελέτη Hunt ανέδειξε ότι η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένη θνητότητα (hazard ratio; HR = 1.52, 95% CI 1.35–1.72) παρόμοια με αυτή που μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα (HR = 1.59, 95% CI 1.44–1.75). Η σχέση αυτή μπορεί μόνο μερικώς να αποδοθεί σε σωματικά συμπτώματα. Το άγχος και η κατάθλιψη που οφείλονται ή συνοδεύουν υποκείμενα νοσήματα ή άλλες νοσηρότητες έχουν μικρότερη σχέση με τη θνητότητα συγκριτικά με την κατάθλιψη χωρίς άλλες συννοσηρότητες [39].

3.3 Ποιότητα ζωής

Η κατάθλιψη οδηγεί σε έκπτωση στην ποιότητα ζωής του πάσχοντος όπως αποτυπώνεται στην υποκειμενική ευημερία του ατόμου αλλά και στην διεκπεραίωση καθημερινών δραστηριοτήτων στη διατήρηση των κοινωνικών ρόλων [40]. Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας διατυπώνεται ότι με τον όρο ποιότητα ζωής εννοούμε την αντίληψη του ατόμου για τη θέση του στη ζωή υπό το πρίσμα του αξιακού και πολιτισμικού πλαισίου στο οποίο ζει και σε σχέση με τους προσωπικούς στόχους, προσδοκίες, δεδομένα και ανησυχίες [41].

Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από διαταραχή της συναισθηματικής, της γνωσιακής, της συμπεριφορικής αλλά και της σωματικής συνιστώσας της ποιότητας ζωής. Το γεγονός αυτό εξηγεί πιθανώς το ότι, η μετρούμενη ποιότητα ζωής στην κατάθλιψη είναι μικρότερη από άλλες σωματικές νόσους όπως ο διαβήτης και η αρθρίτιδα [40]. Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιούνται διάφορα εργαλεία. Τα διαθέσιμα εργαλεία διακρίνονται στα Experience Sampling Methods (ESM) και στα Global Measures. Οι αυτοσυμπληρούμενες φόρμες αποτελούνται από ένα φυλλάδιο που ο συμμετέχων συμπληρώνει καθημερινά σε ένα συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο (που ορίζεται με το άκουσμα ενός ήχου μέσω smartwatch). Στα ερωτηματολόγια αυτά οι ερωτήσεις αφορούν κυρίως τη στιγμιαία αυτοαξιολόγηση της ποιότητας ζωής (mQoL- momentary quality of life), της διάθεσης, των σωματικών ενοχλημάτων, και της ευχαρίστησης από δραστηριότητες. Η αξιολόγηση της διάθεσης διακρίνεται σε δύο τομείς positive–negative όπου αξιολογούνται 17 πεδία συνολικά. Επιπλέον οι συμμετέχοντες συμπληρώνουν την δραστηριότητα με την οποία απασχολούνται κάθε φορά τη στιγμή της αξιολόγησης (λ.χ. εργασία, νοικοκυριό, φροντίδα παιδιών κ.ο.κ.). Οι συμμετέχοντες απαντούν στις ερωτήσεις για 6 ημέρες σε 10 τυχαία μεσοδιαστήματα της ημέρας από τις 07:30 έως τις 22:30.

Αλλά εργαλεία χρησιμοποιούνται αναδρομικά αξιολογώντας την ποιότητα ζωής την τελευταία εβδομάδα παρέχοντας πληροφορίες για την ποιότητα ζωής, τη διάθεση, τα σωματικά ενοχλήματα, την ευχαρίστηση από δραστηριότητες και τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Οι διαθέσιμες κλίμακες είναι οι εξής:

- Η κλίμακα QoL VAS στην οποία ο συμμετέχων αξιολογεί την ποιότητα ζωής του σε μια κλίμακα από το 1 (η χειρότερη) στο 100 (η καλύτερη)
- Η κλίμακα SF-36 (self-rating of global function) όπου υπολογίζονται 2 σκορ, το MSC (mental health component scale) και το PSC (physical health component scale)
- Η κλίμακα PANAS στην οποία το άτομο αξιολογεί είτε θετικά είτε αρνητικά (PA positive affect, NA negative affect)
- Συχνότητα x Βαρύτητα των σωματικών συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω (κεφαλαλγία, ζάλη, ξηροστομία, ναυτία, υπνηλία)-η συχνότητα και η βαρύτητα αξιολογούνται με κλίμακες 1-5
- Συχνότητα εκτέλεσης x Ένταση ευχαρίστησης από 8 κατηγορίες δραστηριοτήτων (νοικοκυριό, ψώνια, φροντίδα παιδιών, κοινωνικές δραστηριότητες, ενεργητικές και παθητικές δραστηριότητες προσωπικής ευχαρίστησης, απραξία) οι οποίες αξιολογούνται αντίστοιχα με κλίμακες 1-5 [40].

Από τη συστηματική ανασκόπηση των Hohls, Kong, Quirke και Hajek του 2021 όπου εντάχθηκαν 47 δημοσιεύσεις προκύπτει ότι, τόσο πριν την έναρξη της διαταραχής όσο και μετά την ύφεση η μετρούμενη QoL είναι χειρότερη στους πάσχοντες σε σχέση με τους υγιείς [42].

Οι Buist-Bouwman, Ormel, de Graaf και Volleberg ανέλυσαν ένα δείγμα ανθρώπων με κατάθλιψη από το γενικό πληθυσμό με δεδομένα από το εργαλείο SF-36 κατά την έναρξη, την οξεία φάση και τη φάση ανάρρωσης από το επεισόδιο. Η έναρξη του επεισοδίου συνοδευόταν από εκσεσημασμένη έκπτωση στην ποιότητα ζωής ενώ η φάση ανάρρωσης από τη βελτίωση αυτής. Τα επίπεδα της ποιότητας ζωής πριν την εμφάνιση της διαταραχής δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με αυτά μετά την αντιμετώπιση του επεισοδίου, ενώ ειδικά ως προς την ψυχολογική υγεία ήταν βελτιωμένα. Σε σύγκριση με δείγμα χωρίς διάγνωση καταθλιπτικής διαταραχής τα πάσχοντα άτομα παρουσίαζαν χαμηλότερη QoL σε σχέση με τα υγιή με εξαίρεση τους τομείς της ψυχολογικής υγείας, όπου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές. Τέλος, στο 40% του δείγματος παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα QoL μετά το επεισόδιο σε σχέση με την προνοσηρή κατάσταση [5].

Από την ανασκόπηση των Hohls και König προκύπτει ότι, σε ασθενείς η μετρούμενη QoL προ της νόσου είναι ήδη χαμηλότερη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό ενώ η έναρξη ενός Μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου (ΜΚΕ) οδηγεί σε έκπτωση αυτής. Η ύφεση από ένα επεισόδιο ΜΚΕ έχει σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της QoL σχεδόν σε προνοσηρά επίπεδα [42]. Επιπλέον από τις μελέτες προκύπτει αμφίδρομη σχέση μεταξύ ποιότητας ζωής και κατάθλιψης, η ποιότητα ζωής, δηλαδή είναι προβλεπτικός παράγοντας

για τα αποτελέσματα στην ψυχική υγεία. Αυτή η αμφίδρομη σχέση υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι κάποιες διαταραχές στην QoL πιθανώς προκύπτουν από ευαλωτότητα των ατόμων πριν την νόσο (trait hypothesis) ενώ άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι κατά τη διάρκεια του επεισοδίου αναπτύσσονται υπολειμματικές βλάβες (scar hypothesis). Όσον αφορά στις επιμέρους παραμέτρους της ποιότητας ζωής όπως περιγράφονται στο εργαλείο SF η κλίμακα MCS επηρεάζεται περισσότερο σε σχέση με την PCS. Οι περισσότερες μελέτες σχολιάζουν συνολικά την ποιότητα ζωής ενώ απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με την επίδραση της ΜΚΔ στους επιμέρους τομείς της ποιότητας ζωής όπως διαχωρίζονται από τα υπάρχοντα εργαλεία για την προσέγγισή της. Η συσχέτιση της ψυχικής υγείας με την ποιότητα ζωής αναδεικνύει την αναγκαιότητα παρεμβάσεων στο τομέα αυτό για την υποστήριξη των πασχόντων από ΜΚΔ καθώς και τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης σε ευάλωτες ιδίως ομάδες [42].

Όσον αφορά στην κατάθλιψη της Τρίτης ηλικίας, από συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2015 τα στοιχεία συνηγορούν υπερ σημαντικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και αύξησης της συνολικής θνητότητας σε ανθρώπους με διάγνωση ΜΚΔ άνω των 60 ετών. Ηλικιωμένοι με κατάθλιψη έχουν χειρότερη συνολική υγεία σε σχέση με υγιείς. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση εντάχθηκαν τόσο κλινικές όσο και επιδημιολογικές μελέτες ενώ χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια αποκλεισμού συνδρόμων (Mini Mental State Examination- MMSE) στοιχείο σημαντικό για την αξιοπιστία των συμπερασμάτων ενώ για την ποιότητα ζωής χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία από τον WHO (WHOQoL). Το εύρημα ότι ΜΚΕ μεγαλύτερης βαρύτητας έχει σαν αποτέλεσμα σημαντικότερη έκπτωση στην ποιότητα ζωής παραμένει κοινό και για την Τρίτη ηλικία [43].

Τέλος, αξίζει να γίνει μια αναφορά στην έννοια της ανθεκτικότητας (resilience) η οποία απασχολεί τη βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια. Ο όρος ανθεκτικότητα αναφέρεται στην θετική προσαρμοστικότητα ή στην δυνατότητα επανάκτησης της ψυχικής υγείας παρά τις αντιξοότητες. Είναι μια δυναμική διαδικασία που ποικίλλει στους διάφορους τομείς της ζωής [6].

Παρόλο που δεν υπάρχει κάποιο χρυσό εργαλείο μέτρησης της ανθεκτικότητας η RS 25 (Resilience Scale 25) χρησιμοποιείται παγκοσμίως για να ανιχνεύσει την ανθεκτικότητα του κάθε ατόμου, την ιδιότητα δηλαδή της προσωπικότητας που επιτρέπει την προσαρμογή. Στην συγχρονική μελέτη των Pardeller et al εντάχθηκαν 70 μάρτυρες και 60 ασθενείς η ψυχοπαθολογία των οποίων εκτιμήθηκε με την κλίμακα Montgomery-Abserg Depression Rating Scale (MADRS). Τόσο στους υγιείς όσο και στους πάσχοντες εφαρμόστηκαν οι κλίμακες WHOQoL-BREF και η RS-25 προκειμένου να εκτιμηθεί η ποιότητα ζωής και η ανθεκτικότητα. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσίασαν μειωμένο σκορ και στις δύο κλίμακες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Η ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε ότι, η διαφορά στην ποιότητα ζωής ήταν

μεσολαβούμενη από την ανθεκτικότητα. Συνεπώς, για την εξασφάλιση της ποιότητας ζωής δεν αρκεί η απουσία ψυχοπαθολογίας, χρειάζεται και η ανθεκτικότητα στους ασθενείς που βιώνουν ένα καταθλιπτικό επεισόδιο [7].

4. Νεοπλασίες

4.1 Ορισμός-Επιδημιολογία

Ο όρος νεοπλασία σημαίνει «νέα ανάπτυξη». Ένα νεόπλασμα είναι μια ανώμαλη μάζα ιστού, η ανάπτυξη της οποίας είναι υπερβολική και ασύμβατη σε σύγκριση με εκείνη των φυσιολογικών ιστών, εμμένει δε με τον ίδιο υπερβολικό τρόπο ακόμα και μετά από την εξάλειψη των ερεθισμάτων που προκάλεσαν την μεταβολή. Τα νεοπλασματικά κύτταρα θεωρούνται εξαλλαγμένα επειδή συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται αγνοώντας τις ρυθμιστικές επιδράσεις που ελέγχουν την αύξηση του φυσιολογικού κυττάρου. Όλα τα νεοπλάσματα όμως εξαρτώνται από τον ξενιστή για την θρέψη και την αιμάτωσή τους. Τα νεοπλάσματα ταξινομούνται σε καλοήθη όταν, δηλαδή τα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά του θεωρούνται αθώα και δεν απειλούν κατά κανόνα την επιβίωση του ατόμου και σε κακοήθη, τα οποία μπορούν να καταστρέψουν τις παρακείμενες δομές και να επεκταθούν σε απομακρυσμένες περιοχές με την μορφή μεταστάσεων. Ο όρος καρκίνος χρησιμοποιείται για τις κακοήθεις νεοπλασίες που αποτελούν και το αντικείμενο της παρούσας ΜΔΕ.

Οι όγκοι, όπως αποκαλούνται τα νεοπλάσματα στην κοινή ιατρική ορολογία, αποτελούνται από δύο κύρια χαρακτηριστικά: το παρέγχυμα που αποτελείται από εξαλλαγμένα ή νεοπλασματικά κύτταρα και το υποστηρικτικό μη νεοπλασματικό «στρώμα» του ξενιστή που αποτελείται από συνδετικό ιστό αιμοφόρα αγγεία και φλεγμονώδη κύτταρα του ξενιστή. Το στρώμα είναι σημαντικό στην ανάπτυξη του νεοπλάσματος καθώς παρέχει αιμάτωση και υποστήριξη για την ανάπτυξη του παρεγχύματος. Το παρέγχυμα με το στρώμα βρίσκονται σε συνεχή επικοινωνία. Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι λευχαιμίες, νεοπλασματικές διαταραχές του αιμοποιητικού ιστού στις οποίες τα κύτταρα βρίσκονται διάχυτα μέσα στην κυκλοφορία του αίματος [44].

Ο καρκίνος αποτελεί ένα σύνολο ασθενειών με διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση. Από τα στοιχεία του WHO προκύπτει ότι ο επιπολασμός για όλα τα είδη κακοηθειών για το έτος 2022 ήταν συνολικά 19 976 499 εκ των οποίων 4 471 422 (22,4%) στην Ευρώπη, 2 673 174 (13,4%) στη Βόρεια Αμερική 1 185 216 (5,9%) στην Αφρική, 9 826 539 (49,2%) στην Ασία, 269 088 (1,3%) στην Ωκεανία και 551 060 (7,8%) στην Λατινική Αμερική-Καραϊβική. Τα δεδομένα αυτά είναι παγκόσμια και αφορούν και στα δύο φύλα. Από την ίδια βάση δεδομένων, η ετήσια θνητότητα για το έτος 2022 κατανέμεται στον παγκόσμιο πληθυσμό ως

εξής: από το σύνολο των 9 743 832 θανάτων για το 2022, οι 1 986 093 (20,4%) καταγράφηκαν στην Ευρώπη, οι 763 843 (7,8%) στην Ασία, 49 242 στην Λατινική Αμερική-Καραϊβική, (7,7%), 706 427 (7,2%) στην Βόρεια Αμερική και 73 776 (0,76%) [45]. Η μελέτη GLOBOCAN εκτιμά ότι περίπου ένας στου πέντε άνδρες ή γυναίκες θα εμφανίσουν καρκίνο κάποια στιγμή στη ζωή τους ενώ ένας στους 9 άνδρες και μία στις 12 γυναίκες θα πεθάνουν εξαιτίας του. Ο πιο συχνός καρκίνος είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (2,5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το 2022, το 12,4% των περιπτώσεων καρκίνου διεθνώς) που είναι και ο πλέον θανατηφόρος (1,8 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως). Ακολουθεί σε συχνότητα ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες (11,6%), ο καρκίνος του εντέρου (9,6%), προστάτη (7,3%) και στομάχου (4,9%) [46]. Ο καρκίνος του πνεύμονα στους άνδρες και του μαστού στις γυναίκες είναι οι συχνότεροι καρκίνοι: από 507,9 περιπτώσεις ανά 100 000 σε Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία σε λιγότερο από 100/100 000 στην Δυτική Αφρική για τους άνδρες ενώ οι επιπτώσεις για τις γυναίκες είναι 410,5/100 000 σε Αυστραλία/Ν.Ζηλανδία και 103,1/100 000 στην Νότια-Κεντρική Ασία [46].

Ο εκτιμώμενος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου υπολογίζεται διεθνώς σε 25.10% (95% confidence interval (CI): 25.08%-25.11%). Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες: ; 26.27% (95% CI: 26.24%-26.30%) και 23.96% (95% CI: 23.93%-23.98%) αντίστοιχα. Σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου απαντώνται μεταξύ γεωγραφικών περιοχών και χωρών. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου είναι πολύ μεγαλύτερος στις αναπτυγμένες χώρες με βάση τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης: 38,4% σε χώρες με πολύ υψηλό δείκτη, 25,3% σε χώρες με υψηλό δείκτη, 11,36%, σε χώρες με μέτριο δείκτη και 10,3% σε χώρες με χαμηλό δείκτη ανάπτυξης. Διεθνώς, ο καρκίνος του προστάτη στους άνδρες και του μαστού στις γυναίκες συνδέονται με τον μεγαλύτερο διαχρονικό κίνδυνο (4,65% και 5,90%, αντίστοιχα) [47].

4.2 Αιτιολογία

Ο καρκίνος θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος που αποδίδεται τόσο σε γενετικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (κλιματικές συνθήκες, λοιμώδεις παράγοντες, τρόπος ζωής, ρύπανση). Οι γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με διάφορα ήδη καρκίνων είναι πολλαπλοί και συνήθως ξεχωριστοί για το κάθε είδος. Ως εκ τούτου, στο παρόν κεφάλαιο θα δοθεί έμφαση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς είναι δυνητικά τροποποιήσιμοι και αποτελούν πεδίο της ΠΦΥ. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος των λοιμωδών παραγόντων στην παθογένεια του καρκίνου. Ως καρκινογόνοι έχουν ταξινομηθεί δέκα λοιμώδεις παράγοντες από τον IARC (International Agency for Research on Cancer) και συγκεκριμένα ένα βακτήριο, το *Helicobacter pylori*, έξι ιοί (HBV, HCV, HPV, EBV, HHV8, HTLV-1) και τρία παράσιτα (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, and *Schistosoma haematobium*) [48].

Το *H.pylori* είναι ένα βακτήριο σπιροειδούς σχήματος το οποίο αναπτύσσεται στη βλεννώδη στιβάδα του τοιχώματος του στομάχου και ενοχοποιείται για τον καρκίνο αυτού και συγκεκριμένα για αδενοκαρκίνωμα στομάχου, MALT λέμφωμα και non Hodgkin λέμφωμα. Σύμφωνα με τα στοιχεία του CDC (Center for Disease Control and Prevention) εκτιμάται ότι τα 2/3 του παγκόσμιου πληθυσμού φέρουν το βακτήριο [49].

Όσον αφορά το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα που αποτελεί και το συχνότερο τύπο καρκίνου του στομάχου, οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η χρόνια λοίμωξη από *H. pylori* σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου με εξαίρεση την περιοχή της καρδίας που βρίσκεται πλησίον του οισοφάγου (Ωστόσο το τελευταίο δεν παρατηρείται σε περιοχές της Ασίας όπου η επίπτωση του *H. pylori* είναι πολύ αυξημένη [50]. Αντίστοιχα, η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου σχετίζεται με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί ότι η χρόνια λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του οισοφάγου [51]. Τα δεδομένα είναι ακόμα πιο ισχυρά για το MALT λέμφωμα του στομάχου αφού σχεδόν όλοι οι ασθενείς με MALT λέμφωμα παρουσιάζουν στοιχεία λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο ενώ μάλιστα παρατηρείται ότι η θεραπεία με αντιβιοτικά σε ασθενείς με MALT λέμφωμα μπορεί να οδηγήσει στη συρρίκνωση του όγκου χωρίς να απαιτείται άλλη παρέμβαση [52].

Από τους ιούς ο HBV, ο HCV και ο HDV οι οποίοι ανήκουν στους ηπατοτρόπους ιούς ενοχοποιούνται για ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η μόλυνση από τους ιούς αυτούς αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος προκαλώντας χρόνια ηπατίτιδα αλλά και μέσω άλλων πιο σύνθετων μηχανισμών. Επιπλέον, η μελέτη της χρόνιας λοίμωξης από HEV τις τελευταίες δεκαετίες καταδεικνύει ότι και η HEV λοίμωξη δύναται να σχετίζεται με ΗΚΚ. Ο μετασχηματισμός του ηπατικού κυττάρου γίνεται μέσω μεταλλάξεων που προκύπτουν από την ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του ιού, μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων αλλά και μέσω της μακροχρόνιας δυσλειτουργίας του ανοσιακού συστήματος. Η ανακάλυψη των μηχανισμών αυτών δύναται να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων και προσεγγίσεων [53].

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV ενοχοποιείται για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου. Συγκεκριμένα, οι υπότυποι 16,18,11,31,33,45,52,58 κ.α. είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η πλειοψηφία των CC (cervical cancer) σχετίζονται με τους υποτύπους υψηλού κινδύνου του ιού. Ο HPV-16 είναι ο πιο συχνός υπότυπος υψηλού κινδύνου, ακολουθούμενος από τον HPV-18 και τον HPV-31 κ.α. Περίπου το 20% των στοματικών καρκίνων ιδίως των στοματοφαρυγγικών καρκινωμάτων σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ είναι θετική στη λοίμωξη από κάποιον υπότυπο υψηλού κινδύνου. Επιπλέον,

κακοήθειες του πρωκτογεννητικού σωλήνα συχνά σχετίζονται με λοίμωξη από HPV συμπεριλαμβανομένου του πεικού καρκίνου, του καρκίνου του αιδοίου, καθώς επίσης και καρκινώματα του πρωκτού τα οποία συχνά παρατηρούνται σε άτομα με HIV λοίμωξη. Από τους ο HPV 5 και HPV-8 μπορούν να ταξινομηθούν ως υψηλού κινδύνου καθώς σχετίζονται με την ανάπτυξη ακροχορδονοειδούς επιδερμοδυσπλασίας (Epidermodysplasia verruciformis-EV), μία σπάνια κατάσταση του δέρματος που παρέχει μια από τις πρώτες ενδείξεις ότι κάποιοι τύποι HPV συνεισφέρουν στην ανθρώπινη καρκινογένεση, ενώ υπάρχουν ορισμένες μοριακές μελέτες που διευρευνούν αυτή τη συσχέτιση με την καρκινογένεση του δέρματος [54].

Ο ιός Epstein-Barr (EBV) ταξινομείται στους ερπητοϊούς και είναι γνωστός ως ένας από τους λίγους ιούς που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη καρκίνου. Μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη ο EBV έχει την ικανότητα να προκαλεί την ανάπτυξη B κυττάρων μνήμης τα οποία επιτρέπουν στον ιό να παραμένει στον οργανισμό σε λανθάνουσα κατάσταση. Εξαιτίας αυτού ασθενείς που έχουν μολυνθεί σε καταστάσεις στρες, λοίμωξης ή ανοσοκαταστολής διατρέχουν τον κίνδυνο επαναενεργοποίησης του ιού. Μέσω αυτού του μηχανισμού η πιο σοβαρή επιπλοκή του EBV είναι η ανάπτυξη νεοπλασιών όπως το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα και το Hodgkin λέμφωμα. Οι παραλλαγές των γονιδίων του EBV, όπως το EBNA (που κωδικοποιεί διμερική ιική πρωτεΐνη) και η μεμβρανική πρωτεΐνη 2a (LMP-2A) έχει βρεθεί ότι αποτελούν το αίτιο της διαφοροποίησης των B κυττάρων σε λεμφοβλαστική κυτταρική σειρά. Ως παράδειγμα αναφέρεται ότι το γονίδιο του EBNA σε διάφορες μορφές έκφρασης ευνοεί την μεταγραφή του και την παραμονή του ιού επι μακρόν στα ανθρώπινα κύτταρα. Ο δε τύπος LMP-2A συνδέεται ισχυρά με την ανάπτυξη λεμφώματος γιατί κωδικοποιεί την ενεργοποίηση των breakpoint cluster signaling (BCR) ανεξάρτητα από τα αντιγόνα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανθρώπινου ενδογενούς ρετροϊού (HERV-K18) που επάγει μια μαζική απόκριση των T λεμφοκυττάρων [55].

Ο ιός HHV-8/ KSHV (Kaposi Sarcoma herpesvirus) ανήκει στην οικογένεια των ανθρώπινων γάμμα ερπητοϊών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη νεοπλασιών. Ο ιός έχει λανθάνουσα και λυτική φάση και μπορεί να μετασχηματίζει τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά οδηγώντας στην εμφάνιση του σarkώματος Kaposi. Το σarkωμα Kaposi σχετίζεται με δύο μορφές ανοσοανεπάρκειας, το επιδημικό/ AIDS σχετιζόμενο Kaposi και το ιατρογενές σarkωμα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς [56].

Όσον αφορά τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) δεν μελετάται ξεχωριστά ως αιτιολογικός παράγοντας στην καρκινογένεση καθώς οδηγεί στην ανάπτυξη κακοηθειών μέσω της ανοσοκαταστολής

που προκαλεί, ευνοώντας την καρκινογόνο επίδραση άλλων ιών, όπως του HHV-8 (σάρκωμα Kaposi), του HPV (καρκίνος τραχήλου της μήτρας), και του EBV (Hodgkin-non Hodking λέμφωμα) [57].

Ο HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1) ήταν ο πρώτος ογκογόνος ιός που μελετήθηκε το 1977. Οδηγεί στην λευχαιμία των Τ κυττάρων των ενηλίκων (ATL Tcell leukemia/lymphoma), ένα νεόπλασμα των CD4+ CD25+ Τ κυττάρων μέσω ρυθμιστικών πρωτεϊνών του ιού συμπεριλαμβανομένης της ογκοπρωτεΐνης Tax και του βασικού παράγοντα λευκίνης (HBZ basic leucine zipper factor) [58].

Από τα παράσιτα, με την ανάπτυξη νεοπλασιών σχετίζονται το *Schistosoma haematobium*, το *Opisthorchis viverrine* και το *Clonorchis sinensis*. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η λοίμωξη από παράσιτα επάγει την ανάπτυξη νεοπλασιών είναι η χρόνια φλεγμονή του ξενιστή, ο επαναπρογραμματισμός του μεταβολισμού της γλυκόζης και του οξειδωαναγωγικών αντιδράσεων του οργανισμού, η επαγόμενη αστάθεια του γονιδιώματος, η αποσταθεροποίηση των ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών, η επαγωγή της αγγειογένεσης, η αποτροπή του κυτταρικού θανάτου και η ενεργοποίηση μηχανισμών διείσδυσης και μετάστασης [59].

Σύμφωνα με το World Cancer Research Fund (WCRF) οι καρκίνοι που έχουν επαρκή δεδομένα αιτιολογικής συσχέτισης με υπερβολικά αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) είναι το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, οι ορθοκολικοί καρκίνοι, ο καρκίνος του παγκρέατος, των νεφρών, της χοληδόχου κύστης, ο μετεμμηνοπαυσιακός καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Τα δεδομένα για τη συσχέτιση του κινδύνου ανάλογα με το φύλο περιλαμβάνονται στην ανάλυση πολλών μελετών (μετα-ανάλυση) και στην εκτίμηση διεθνούς πρωτοκόλλου (WCRF) [60,61].

Σε πληθυσμιακή μελέτη υπολογίσθηκε ο δείκτης PAF (population attributable fraction) χρησιμοποιώντας τους σχετικούς κινδύνους και την εκτίμηση BMI σε ενήλικες με διαστρωμάτωση ως προς την ηλικία, το φύλο και τη χώρα. Με δεδομένο ότι ένα διάστημα 10 ετών μπορεί να είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε να μπορεί να τεκμηριωθεί σχέση υψηλού BMI και ανάπτυξης καρκίνου, υπολογίστηκαν τα PAFs χρησιμοποιώντας το BMI από το 2002 και τη βάση δεδομένων GLOBOCAN2012 προκειμένου να υπολογιστούν οι νέες περιπτώσεις καρκίνου που αποδίδονται στον αυξημένο BMI. Επιπλέον, υπολογίστηκε το ποσοστό των καρκίνων που ήταν δυνητικά αποτρέψιμοι εφόσον τα άτομα είχαν διατηρήσει το μέσο BMI που είχαν το 1982. Παγκοσμίως εκτιμήθηκε από τη συγκεκριμένη μελέτη ότι 481,000 νέα περιστατικά ή διαφορετικά το 3,6% των νέων περιπτώσεων καρκίνου σε ενήλικες άνω των 30ετών μετά το πέρας της 10ετίας για το έτος 2012 μπορούσαν να αποδοθούν στο αυξημένο BMI. Ο δείκτης PAF ήταν υψηλότερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (5,4% και 1,9% αντίστοιχα). Επιπλέον, σημαντικό εύρημα αποτελεί η επιβάρυνση του υψηλού BMI είναι υψηλότερη σε χώρες με πολύ υψηλή και υψηλή ανθρώπινη δραστηριότητα (PAF 5,3% και 4,8% αντίστοιχως) ενώ σε αυτές με μέτρια και χαμηλή ανθρώπινη

δραστηριότητα η επιβάρυνση ήταν μικρότερη (PAFs 1,6% και 1,0 % αντίστοιχα). Από τους καρκίνους για τους οποίους το υψηλό BMI αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ο καρκίνος του ενδομητρίου, του μαστού (μετεμμηνοπαυσιακά) και ο ορθοκολικός αντιπροσωπεύουν το 63,6% των περιπτώσεων. Τέλος σύμφωνα με τη μελέτη το ¼ των περιπτώσεων καρκίνου που αποδόθηκαν σε υψηλό BMI σχετίζεται με αύξηση αυτού σε σχέση με το 1982. Επίσης, καρκίνοι ενδομητρίου, μετεμμηνοπαυσιακός καρκίνος μαστού και καρκίνος εντέρου αποτελούν το 63,6% όλων των περιπτώσεων καρκίνου που αποδίδονται στο υψηλό BMI. Το 25% των περιπτώσεων καρκίνου (περίπου 118,000 ασθενείς) το 2-12 μπορούν να αποδοθούν σε αύξηση του BMI από το 1982 [62].

Διατροφικοί παράγοντες όπως η κατανάλωση αλκοόλ, κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων- καπνιστών προϊόντων σχετίζονται με την ανάπτυξη κακοηθειών. Όπως προκύπτει από τα στοιχεία του World Cancer Research Fund Network (επικαιροποιημένα το 2014) υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του στόματος, του φάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου (πλακώδες καρκίνωμα) και του μαστού (προ και μετεμμηνοπαυσιακός). Δύο ή περισσότερα ποτά ημερησίως αυξάνουν τον κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου ενώ τρία ή περισσότερα ποτά ημερησίως αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του ήπατος και του στομάχου. Η συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου είναι δόσοεξαρτώμενη [63]. Πιο συγκεκριμένα, μέτρια έως βαριά χρήση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου κεφαλής-τραχήλου. Συγκεκριμένα, σε μέτρια χρήση ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου της στοματικής κοιλότητας (εκτός των χειλιών) και του φάρυγγα είναι 1,8 φορές υψηλότερος, ο καρκίνος του λάρυγγα και των φωνητικών χορδών 1,4 φορές υψηλότερος ενώ για την βαριά χρήση είναι 5 και 2,6 φορές υψηλότερος, αντίστοιχα.). Ο κίνδυνος αυτός είναι σημαντικά υψηλότερος όταν συνυπάρχει και η χρήση καπνού. Για τον καρκίνο του οισοφάγου ο κίνδυνος με χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ είναι 1,3 φορές μεγαλύτερος ενώ γίνεται ως και 5 φορές μεγαλύτερος με βαριά χρήση. Όσοι έχουν ανεπάρκεια της αλκαλικής αφυδρογονάσης που μεταβολίζει το αλκοόλ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδους καρκίνου του οισοφάγου εφόσον καταναλώνουν αλκοόλ. Όσον αφορά στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα η βαριά χρήση αλκοόλ σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης των καρκίνων αυτών, ενώ για τον καρκίνο του μαστού η μικρή κατανάλωση σχετίζεται με ήπια αύξηση του κινδύνου και η βαριά χρήση με λίγο μεγαλύτερη αύξηση της τάξεως του 1,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο, εφόσον δεν συνυπάρχει καπνιστική συνήθεια. Υπάρχουν ακόμα κάποια δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών αυξάνει τον κίνδυνο και για καρκίνο του πνεύμονα, του παγκρέατος και του δέρματος, ωστόσο απαιτούνται περισσότερα δεδομένα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο δευτερογενών εστιών σε ήδη υπάρχουσα πρωτοπαθή εστία. Σε μετα-ανάλυση 19 μελετών φάνηκε ότι

μεταξύ ασθενών με καρκίνο της αναπνευστικής οδού και της ανώτερης πεπτικής οδού (χειλιών, στόματος, γλώσσας, μύτης, φάρυγγα, λάρυγγα, φωνητικών χορδών, οισοφάγου) για κάθε 10gr αλκοόλ που κατανάλωναν την ημέρα πριν την πρωτοπαθή διάγνωση είχαν x 1,09 υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης δευτεροπαθούς εστίας. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να γενικευτούν και σε άλλους τύπους κακοηθειών. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων πιστεύεται ότι το αλκοόλ συμβάλλει στην ανάπτυξη κακοηθειών είναι μέσω του μεταβολισμού της αιθανόλης σε ακεταλδεΐδη, η οποία είναι τοξικό προϊόν και πιθανό καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Η ακεταλδεΐδη καταστρέφει το DNA και τι πρωτεΐνες των κυττάρων. Επιπλέον, η αιθανόλη σχετίζεται με την παραγωγή ελεύθερων οξειδωτικών ριζών οι οποίες επίσης καταστρέφουν το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια μέσω της διαδικασίας της οξείδωσης. Η κατανάλωση αλκοόλ ακόμα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων, ορμονών που εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού. Σε συνθήκες βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ παραβάλλεται η ικανότητα του οργανισμού να απορροφά θρεπτικές ουσίες όπως για παράδειγμα βιταμίνες (A, B, C, D, E), φολικό οξύ και καροτένια. Τα αλκοολούχα προϊόντα επίσης μπορεί να περιλαμβάνουν και καρκινογόνα στοιχεία που παράγονται κατά τη ζύμωση όπως νιτροσαμίνες, ίνες, φαινόλες και διοξειδία [64].

Η χρήση του καπνού αποτελεί, επίσης κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Χρήστες καπνικών προϊόντων (ενεργητικοί καπνιστές) ή άνθρωποι που εισπνέουν τον καπνό στα πλαίσια περιβαλλοντικής έκθεσης (παθητικοί καπνιστές) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, καθώς χημικές ουσίες που περιέχονται στον καπνό προκαλούν βλάβη στο DNA. Πολλοί τύποι καρκίνου σχετίζονται με το κάπνισμα συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του πνεύμονα, του λάρυγγα και των φωνητικών χορδών, του στόματος, του οισοφάγου, του φάρυγγα, των νεφρών, του ήπατος, του στομάχου, του παγκρέατος, του κόλονος και του ορθού, του τραχήλου καθώς και της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας [65].

Σύμφωνα με την ίδιο έκθεση η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι και η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζονται υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της συγκριμένης κακοήθειας. Η ευρεία κατανάλωση παστών ψαριών ενοχοποιείται για την ανάπτυξη ρινοφαρυγγικού καρκίνου [66].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της χρόνιας φλεγμονής με την ανάπτυξη κακοηθειών δεδομένου ότι αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης καταθλιπτικών διαταραχών, όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Στην χρόνια φλεγμονή η διαδικασία της φλεγμονής ξεκινά μεν ως απάντηση του οργανισμού σε κάποιο τραυματισμό αλλά είτε δεν τερματίζει ως θα όφειλε αφού αρθεί το αρχικό αίτιο είτε συντελείται χωρίς να συντρέχει κάποιου είδους τραύμα στον οργανισμό. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να

οφείλεται σε εμμένουσες λοιμώξεις, μη φυσιολογικές απάντηση του ανοσιακού συστήματος στην αντίδραση των ιστών ή σε άλλες καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό παράγοντα χρόνιας φλεγμονής και αιτιολογικό παράγοντα πολλών κακοηθειών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Με το πέρας του χρόνου η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη στο DNA και να αποτελέσει το υπόστρωμα ανάπτυξης κακοηθειών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (νόσος του Crohn , ελκώδης κολίτιδα) οι οποίοι και διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [67].

4.3 Ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο

Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα μια πολύ σημαντική νοσολογική οντότητα , μια από τις μεγαλύτερες και συχνότερες μη μεταδοτικές νόσους με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα διεθνώς. Χαρακτηρίζεται ως βασικό αίτιο που απασχολεί τόσο την ατομική υγεία ξεχωριστά όσο και την δημόσια υγεία στο σύνολό της. Εκτός από την διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση κάθε είδους καρκίνου ξεχωριστά, μεγάλη σημασία έχει και η αναγνώριση και έρευνα της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών που έχουν διαγνωσθεί με οποιαδήποτε μορφή καρκίνου και λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία. Η αντιμετώπιση της νόσου οφείλει να είναι ολιστική και εκτός από την επίτευξη του θεραπευτικού σκοπού δηλαδή την εξαφάνιση των παραγόμενων καρκινικών κυττάρων και του συνδρόμου που αυτά προκαλούν, πρέπει και να στοχεύει και στην παροχή ποιότητας ζωής στους ασθενείς αυτούς. Το θέμα αυτό αναδεικνύεται ως μείζον στον σύγχρονο κόσμο των διαρκώς αυξανόμενων ανισοτήτων μεταξύ πλουσίων και αναπτυγμένων χωρών που έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν υψηλής ποιότητας παροχών υγείας στους ασθενείς τους συμπεριλαμβανόμενων ασθενών με καρκίνο και σε λιγότερο αναπτυγμένες ή αναπτυσσόμενες φτωχές χώρες που δεν έχουν αυτή τη δυνατότητα. Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο πρέπει να ελέγχονται για όλες τις παραμέτρους που καθορίζουν την ποιότητα ζωής τους, όπως είναι οι σωματικές, πνευματικές, κοινωνικές και λειτουργικές δυνατότητες. Η ποιότητα ζωής (Quality of life-QOL) δεν είναι εύκολα μετρήσιμη. Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί και εφαρμόζονται κλίμακες και δείκτες που μπορούν να αποτυπώσουν στο μέτρο του δυνατού και να συγκρίνουν μεταξύ ομάδων και πληθυσμών τις προαναφερόμενες παραμέτρους ποιότητας ζωής σε ασθενείς με διεγνωσμένο καρκίνο [68]. Έχει βρεθεί ότι όσο καλύτεροι ή υψηλότεροι είναι οι δείκτες που αναφέρονται στην ποιότητα ζωής, τόσο μεγαλύτερο είναι και το θετικό αποτέλεσμα στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο. Η διατήρηση θετικών δεικτών ποιότητας ζωής αποτελεί από τις πιο σημαντικές προκλήσεις στην αντιμετώπιση των ασθενών που πάσχουν από κάθε μορφής καρκίνου καθώς δεν είναι και επαρκώς μελετημένα [69].

4.3.1 Κριτήρια ποιότητας ζωής-ορισμοί.

Όπως προαναφέρθηκε και στο αντίστοιχο κεφάλαιο για τις καταθλιπτικές διαταραχές ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει επεκτείνει τον ορισμό σε ό,τι αφορά την καλή ποιότητα ζωής ως «όχι μόνο η απουσία αναπηρίας και νόσου αλλά και η ύπαρξη εύρωστης φυσικής, πνευματικής και κοινωνικής κατάστασης (status) του ατόμου [70].

Η διεθνής Οργάνωση Ψυχο-ογκολογίας [International Psycho-Oncology Society (IPOS)] έχει στόχο την προώθηση τεκμηριωμένων πρακτικών χειρισμού θεμάτων που άπτονται της ψυχο-κοινωνικής και συμπεριφεριολογικής προσέγγισης ασθενών με καρκίνο με σκοπό την βελτίωση της συνολικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών. Οι πλέον πρόσφατες παγκόσμιες σταθερές ορίζονται ως εξής: (1) η φροντίδα ψυχοκοινωνικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρκίνο αναγνωρίζεται ως πανανθρώπινο δικαίωμα (2) η ποιότητα παροχής φροντίδας στον καρκινοπαθή ασθενή οφείλει να συμπεριλαμβάνει τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες ως μέρος της καθημερινής φροντίδας ρουτίνας του ασθενή (3) Η δυσφορία του ασθενούς πρέπει να μετράται ως το 6^ο ζωτικό σημείο [71].

4.3.2 Δείκτες υπολογισμού ποιότητας ζωής

Έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής χωρίς να υπάρχει ομοιομορφία ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου [European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)] ανέπτυξε ένα πληθυσμιακό ειδικό ερωτηματολόγιο το επονομαζόμενο (QLQ-C30) [72], το οποίο περιλαμβάνει 5 κύρια σημεία: (σωματικά, συναισθηματικά, κοινωνικά, ρόλων και γνωσιακά), οκτώ συμπτώματα (κόπωση, άλγος, αϋπνία, δύσπνοια, διάρροια ,ναυτία/έμετος, δυσκοιλιότητα και απώλεια όρεξης) και την εκτίμηση της συνολικής υγείας και ποιότητας ζωής καθώς και τις τυχόν σχετικές οικονομικές επιπτώσεις [71]. Λίγες εξειδικευμένες κλίμακες εκτίμησης της ποιότητας ζωής ανά είδος καρκίνου και χώρα έχουν αναφερθεί από τον EORTC. Συγκεκριμένα αφορούσαν καρκίνους κεφαλής-τραχήλου, καρκίνο μαστού ή καρκίνο ωοθηκών και σε εντερικό καρκίνο [73, 74]. Παρόμοια scores έχουν αναπτυχθεί και σε άλλες μορφές καρκίνου με σημαντικές μελέτες στο χώρο.

Σύμφωνα με την θεωρία QOLT η ικανοποίηση ενός ατόμου σε συγκεκριμένες συνθήκες και χώρα διαμονής καθορίζεται από 4 παραμέτρους: 1) τα αντικειμενικά χαρακτηριστικά της περιοχής που ζει αυτό το άτομο 2) πώς το άτομο ερμηνεύει και εισπράττει τα χαρακτηριστικά αυτά 3) πώς αξιολογεί αυτά τα χαρακτηριστικά υπό το πρίσμα των διεθνώς παραδεκτών σταθερών παραμέτρων που αφορούν την επίτευξη

των όποιων στόχων 4) την αξία ή τη σημασία που αποδίδει το άτομο σε ότι αφορά τη συνολική του ευεξία και το αίσθημα ευτυχίας που απολαμβάνει ή όχι στις συγκεκριμένες συνθήκες” [75]. Το μοντέλο αυτό περιγράφεται με το ακρωνύμιο “CAISIO” (“characteristics”, “attitude about”, “standards of fulfilment”, and “importance”), ό όρος ‘importance ‘ ερμηνεύεται ως « γενική ευχαρίστηση-ικανοποίηση». Συγκεκριμένα όμως, ο υπολογισμός του QOL ενέχει μεθοδολογικές αβεβαιότητες δεδομένου ότι περιλαμβάνει και υποκειμενικές εκτιμήσεις που δύσκολα μεταφράζονται σε αντικειμενικές παρατηρήσεις σε όλες τις περιστάσεις [69].

Σε πρόσφατη ανασκόπηση προτείνεται ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο που να περιλαμβάνει α) βιομετρικά χαρακτηριστικά όπως BMI δείκτη μάζας σώματος, απώλεια μυϊκής μάζας, δείκτες φλεγμονής β) Συμπτωματολογία που να αφορά όλο το γαστρεντερικό σύστημα αλλά και τη διάθεση, την πρόσληψη τροφής κοκ γ) κινητοποίηση συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες και γνωσιακή λειτουργία δ) πώς προσλαμβάνει ο ασθενής τη γενική κατάσταση της υγείας του ε) «overall quality of life» καθώς και παράμετροι που σχετίζονται με το κοινωνικό οικογενειακό περιβάλλον (ύπαρξη παιδιών συγγενών, φίλων, υποστηρικτικού περιβάλλοντος από κοινωνικές υπηρεσίες κ.ο.κ) [69].

Ως δείκτης ποιότητας ζωής διεθνώς χρησιμοποιείται για όλα τα νοσήματα ο δείκτης DALY ο οποίος ορίζεται ως Disability-adjusted life years (DALY). Ένα DALY αντιπροσωπεύει την απώλεια του ισοδύναμου ενός έτους πλήρους υγείας. Τα YLLs για ένα νόσημα ή νοσογόνο κατάσταση είναι το σύνολο των ετών ζωής που χάνονται εξαιτίας πρόωμης θνητότητας ενώ τα YLDs ορίζονται ως τα έτη με τα οποία ο ασθενής ζει με αναπηρία οφειλόμενη στο υποκείμενο νόσημά του ή νοσογόνο κατάστασή [76].

Ο δείκτης αυτός είναι πολύ σημαντικός σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δεδομένου ότι επιτρέπει να συγκριθούν αυτές οι παράμετροι μεταξύ πληθυσμών, χωρών αλλά και ηπείρων [77].

4.3.3. Αποτελέσματα μελετών που περιλαμβάνουν δείκτες ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο

Χρησιμοποιώντας τον δείκτη EQ-5D-5L index (EuroQol Research Foundation with five dimensions and three levels of severity) σε ασθενείς με καρκίνο μεγάλη μελέτη στο NHS στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέδειξε ότι αυτό ο δείκτης ήταν of 74.3, σημαντικά μικρότερος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό : 81.8 ($p < 0.001$) [78]. Άρα εξ’ορισμού, οι ασθενείς με καρκίνο απολαμβάνουν μικρότερο βαθμό ικανοποίησης από τη ζωή τους σε σχέση με υγιή πληθυσμό, γεγονός απόλυτα αναμενόμενο.

Το 2019, εκτιμάται ότι 23,6 εκατομμύρια (95% UI, 22,2-24,9 εκατομμύρια) νέες περιπτώσεις καρκίνων και 10 εκατομμύρια (95% UI, 9,36-10,6 εκατομμύρια) θάνατοι λόγω καρκίνου συνέβησαν διεθνώς ενώ τα υπολογιζόμενα DALYs λόγω καρκίνου άγγιξαν τα 250 εκατομμύρια (235-264). Σε σχέση με το 2010

παρατηρήθηκε μια αύξηση της τάξης του 26,3% (95% UI, 20,3%-32,3%) στις νέες διαγνώσεις καρκίνου καθώς και αύξηση 20,9% (95% UI, 14,2%-27,6%) στους θανάτους από καρκίνο και αύξηση 16% (95% UI, 9,3%-22,8%) στα DALYs. Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου, πίσω από τα καρδιαγγειακά νοσήματα διεθνώς. Το ίδιο ισχύει και για τους δείκτες DALYs. Σε χώρες με υψηλό κοινωνικό -οικονομικό προφίλ (SDI) η επιβίωση με αναπηρία (DALY) αυξήθηκε μέσα στην δεκαετία 2010-2019 σε 5,7% (4,2%-7,1%) ενώ στις χώρες με χαμηλό δείκτη SDI ήταν μόλις 1,4% (1,1%-1,8%). Αν και οι χώρες με υψηλό SDI είχαν τον μεγαλύτερο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου το 2019, οι χώρες με μέσο SDI είχαν την μεγαλύτερη θνητότητα και τους υψηλότερους δείκτες DALYs. Μεταξύ 2010 και 2019, η μεγαλύτερη αύξηση στο ποσοστό περιπτώσεων αλλά και θανάτων λόγω καρκίνου παρατηρήθηκε στις χώρες με χαμηλό και μέσο δείκτη SDI. Τα αποτελέσματα αυτά αντικατοπτρίζουν τις κοινωνικές ανισότητες και τις ανισότητες σε παροχές δημόσιας υγείας μεταξύ χωρών με υψηλό κοινωνικό και οικονομικό status και χωρών με μέσο ή χαμηλό status. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει τη σημασία των προγραμμάτων πρόληψης και ορθής αντιμετώπισης ασθενών με καρκίνο και σε χώρες με χαμηλότερους δείκτες SDI [79].

Η χρήση των δεικτών DALYs φάνηκε χρήσιμη στην μελέτη ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στην Ολλανδία. Ο υπολογισμός των DALYs επέτρεψε και την αξιολόγηση των δεικτών κόστους-οφέλους των παρεμβάσεων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στη χώρα. Η παρακολούθηση αφορούσε διάφορα χρονικά σημεία της νόσου από το διάστημα 3 μηνών μετά τη μαστεκτομή ως το διάστημα μετά την θεραπεία. Φάνηκε ότι οι παρεμβάσεις οδήγησαν σε εξοικονόμηση ημερών επιβίωσης χωρίς αναπηρία/δυσαρμονία στους ασθενείς αυτούς. Συνολικά, το πρόγραμμα αξιολογήθηκε ότι πληρούσε και τον παράγοντα ωφέλειας και οικονομικού κόστους (incremental cost-effectiveness ratios; ICERs) [80].

Οι δείκτες ποιότητας ζωής χρησιμεύουν και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θεραπειών. Σε μελέτη ρινοφαρυγγικού καρκίνου στις ΗΠΑ φάνηκε ότι η σύγχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία «έσωσε» 6,9 έτη έναντι 3,1 ετών αν οι θεραπείες αυτές εφαρμόζοντας διαδοχικά σε ότι αφορά τα DALYs. Συνεπώς οι ασθενείς που έλαβαν σύγχρονη αγωγή είχαν καλύτερη ποιότητα επιβίωσης σε σχέση με όσους έλαβαν διαδοχικές θεραπείες [81].

Μελέτη από την Ασία που αφορά σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ανέδειξε ότι η ηλικία, η ύπαρξη συντρόφου, η νεφρική νόσος, τα προβλήματα ούρησης και η αιματοουρία σχετίζονται με τη ποιότητα ζωής χωρίς να επηρεάζουν σημαντικά τη γνωσιακή και πνευματική λειτουργία [82]. Σε ό,τι αφορά ασθενείς με μελάνωμα, σε μικρό αριθμό παρατηρήσεων φάνηκε ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου είχαν σαφώς καλύτερο επίπεδο πνευματικής και ψυχικής υγείας και μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό [83].

Υπάρχουν ακόμα κενά σε ότι αφορά την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών μετά από επέμβαση λόγω υποκείμενης νεοπλασίας. Παράδειγμα αποτελεί η μεταστατική νόσος οστών και σπονδυλικής στήλης. Σε μεγάλη μετα-ανάλυση 209 δημοσιεύσεων που χρησιμοποίησαν δείκτες αξιολόγησης ποιότητας ζωής (όπως ECOG, EuroQol-5D, SF-36, SOSGOQ, and EORTC-QLQ-C30) φάνηκε ότι σε ότι αφορά το άλγος (brief pain inventory-BPI) αυτό, ήταν και ο περισσότερο αξιόπιστος δείκτης. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να υποστηρίξουν την καθολική χρήση αυτού του δείκτη και περαιτέρω έλεγχος με ερευνητικές μελέτες είναι απαραίτητος [84]. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάνηκε ότι σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή όγκου πνεύμονος η εντατική εκπαίδευση και άσκηση ενδυνάμωσης είχαν ευεργετικά αποτελέσματα τόσο την οξυγόνωση όσο και στην μυϊκή δύναμη, την ολική μυϊκή μάζα, την λειτουργικότητα και γενικά την ποιότητα ζωής [85].

Το αίσθημα κόπωσης που επηρεάζει τη συνολική ποιότητα ζωής φάνηκε να συσχετίζεται τόσο με το φύλο ($P=0.03$), όσο και με το επίπεδο μόρφωσης ($P=0.01$), την ύπαρξη συντρόφου ($P=0.004$), και γενικά του οικογενειακού περιβάλλοντος και του οικονομικού status ($P=0.02$) σε ασθενείς με λευχαιμία που υποβάλλονται σε θεραπείες. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει τη σημασία της συντροφικότητας για τους ασθενείς που βιώνουν καρκίνο [86].

4.3.4 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες στην ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο

Οι κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες αποδείχθηκε ότι έχουν κομβικό ρόλο στην εξέλιξη και πρόγνωση ασθενών με καρκίνο και εξηγούν τις σχετικές διαφορές που παρατηρούνται ανάμεσα σε διάφορες περιοχές του πλανήτη όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Οι διαφορές στο οικονομικό και κοινωνικό επίπεδο ανάμεσα σε χώρες στην ίδια ήπειρο ή ακόμα και ανάμεσα σε περιοχές της ίδιας χώρας αποτυπώνονται και στην πορεία και ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο [87]. Έτσι, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι το 1/3 των θανάτων στους άνδρες και το 1/6 στις γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο οφείλεται στις πτωχές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες στις περιοχές που διαβιούν οι ασθενείς αυτοί. Τα αντίστοιχα ποσοστά εκτινάσσονται στο 50% και 25% σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης και Ανατολικής Ευρώπης [88]. Αυτή η «ανισότητα στον καρκίνο» αφορά ειδικά τις γυναίκες που υφίστανται μεγάλες πιέσεις σε κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο ακόμα και σε προηγμένες χώρες με αναγνώριση των δικαιωμάτων τους, όπως είναι οι σκανδιναβικές χώρες [88]. Η ανισότητα αυτή όταν αφορά νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με καρκίνο μαστού ή τραχήλου μήτρας ενέχει και σημαντικό κίνδυνο θνητότητας, με αποτέλεσμα πολλά παιδιά να μένουν ορφανά από μητέρα [89].

Με βάση αυτή την τεκμηριωμένη ζοφερή πραγματικότητα, ο ΠΟΥ και το Συμβούλιο των Οικονομικών της Υγείας προχώρησαν το 2021 στην έκδοση ενός μανιφέστου «για όλους» [WHO Council on the Economics

of Health for All Manifesto] [90]. Το μανιφέστο αυτό διατρανώνει το βασικό αγαθό της Υγείας ως θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα με έμφαση στην ανάγκη παροχών υγείας στα υψηλότερα δυνατά επίπεδα με προσβασιμότητα για όλους και όλες. Το κείμενο αυτό θέτει στο κέντρο της ανάπτυξης την Υγεία και την ποιότητα ζωής κι πραγματεύεται τρόπους ώστε ο σκοπός αυτός να εδραιωθεί, να αναπτυχθεί και να υποστηριχθεί οικονομικά ως ζωτική επένδυση και όχι ως δαπάνη [87].

4.3.5 Ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο σε συνθήκες πανδημίας

Η πανδημία COVID-19 είχε ανυπολόγιστες επιπτώσεις σε ατομικό και συλλογικό επίπεδο τόσο στην υγεία και επιβίωση όσο και σε κοινωνικούς και οικονομικούς δείκτες. Η επίπτωση σε καρκινοπαθείς ασθενείς τόσο σε ότι αφορά την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα όσο και σε ότι αφορά στην προσβασιμότητα τους στις δομές υγείας ιδίως στα πρώτα κύματα της νόσου ήταν πολύ σημαντική. Σε μελέτη που συμμετείχαν ασθενείς αλλά και οι φροντιστές τους φάνηκε ότι η πτώση στην ποιότητα ζωής αφορούσε στους περιορισμούς στη φυσική δραστηριότητα, ενώ όσοι ήταν νεότεροι, γυναίκες, με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, ζούσαν μαζί με την οικογένεια ή με φίλους και είχαν ένα σχετικά καλό εισόδημα επηρεάστηκαν σε μικρότερο βαθμό από την πανδημία σε ό,τι αφορά στην ψυχική και συναισθηματική τους κατάσταση [91].

4.3.6 Ο Ρόλος της ανθεκτικότητας (resilience) σε ασθενείς με καρκίνο

Πρόσφατη μετα-ανάλυση εξέτασε τον ρόλο των παρεμβάσεων με σκοπό την ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Συμπεριλήφθηκαν 23 τυχαιοποιημένες μελέτες με 3 287 ασθενείς με καρκίνο. Τα μοντέλα τυχαίας επίπτωσης (random effect models) έδειξαν ότι ενέργειες που στοχεύουν στην ανθεκτικότητα του ασθενούς μειώνουν σημαντικά την εμφάνιση μετα-τραυματικού stress, το άγχος και την κατάθλιψη, ενώ προάγουν σε άλλοτε άλλο βαθμό την ανάπτυξη αντοχών από τον ασθενή απέναντι στη νόσο του. Η παρέμβαση αφορά τόσο ατομικά τον ασθενή όσο και σαν σύνολο σε όλες τις πτυχές της ζωής του που επηρεάζονται από την παρουσία της νόσου. Το είδος των παρεμβάσεων αφορούσε την ανάπτυξη γνωσιακής ευελιξίας, ατομικής αποτελεσματικότητας, αυτό-εκτίμησης, ικανότητας ρύθμισης αντιδράσεων και επίλυσης προβλημάτων με σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου στις οποίες δεν έγιναν ανάλογες παρεμβάσεις. Τα εργαλεία για να επιτευχθούν τα ανωτέρω συνοψίζονται ως εξής: κατάστροψη πλάνου σχετικών δράσεων, εξορθολογισμός των συναισθηματικών και συμπεριφερσιολογικών αντιδράσεων, ενίσχυση της αυτογνωσίας και της αυτοπεποίθησης, ενίσχυση δεσμών με οικογένεια και φίλους και αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων στα διάφορα θέματα που ανακύπτουν με ευελιξία. Ωστόσο η μελέτη καταλήγει ότι χρειάζονται ακόμα περισσότερα δεδομένα για το θέμα αυτό [10].

Μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών με καρκίνο είναι οι ηλικιωμένοι που έχουν πολύ συχνότερα και άλλες συνοσηρότητες αλλά συχνά και περιορισμένες δυνατότητες (αντίληψης, επικοινωνίας, κινητικότητας). Προτείνεται η ανάπτυξη ψηφιακών μεθόδων παρέμβασης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα με το ακρωνύμιο DHIs (Digital health interventions). Πιστεύεται ότι η ανάπτυξη τέτοιων μεθόδων μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς αυτούς, ωστόσο τα δεδομένα για την ώρα δεν είναι καθόλου ξεκάθαρα σε σχέση με το είδος της παρέμβασης και το βαθμό εξατομίκευσής της ώστε να επωφελείται κάθε ασθενής. Δεν είναι σαφές αν περιλαμβάνονται όλες οι δυνατότητες παρέμβασης στο DHIs. Ο στόχος των προγραμμάτων αυτών είναι η αυτοβελτίωση και η ψυχολογική ενδυνάμωση, αλλά υπάρχει πολλή δουλειά ακόμα που πρέπει να γίνει. Σε μια σύγχρονη μετα-ανάλυση μόνο 20 μελέτες από περισσότερες από 9000 πληρούσαν τα κριτήρια ανάλυσης. Η ποιότητα ζωής, το αίσθημα κόπωσης και ο πόνος ήταν κάποιες από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν [92].

Μία μικρή μελέτη 30 ατόμων με καρκίνο (πνεύμονα, μαστού και στοματοφάρυγγα-λάρυγγα) με μέση ηλικία τα 52 έτη εξέτασε ολιστικά την φυσική και ψυχολογική κατάσταση των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση. Τα επίπεδα stress, άγχους και ποιότητας ζωής μετρήθηκαν με κλίμακες και ταξινομήθηκαν ανάλογα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν τεχνικές αυτό εκπαίδευσης του ασθενούς, γνωσιακές θεραπείες, θεραπευτικές τεχνικές χαλάρωσης. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μεγάλη επίδραση των συνδυαστικών τεχνικών στο συνολικό stress αλλά και σε παραμέτρους όπως ο φόβος, ψυχοσωματικά συμπτώματα, ελλειμματική πληροφόρηση και περιορισμοί στην καθημερινή ζωή. Σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν επίσης στο QoL με βελτίωση της συνολικής εικόνας της υγείας των ασθενών, βελτιωμένη λειτουργική κλίμακα, βελτίωση της συναισθηματικής κατάστασης και της σχετικής κλίμακας, μείωση της κόπωσης, του πόνου, της αϋπνίας, της απώλειας όρεξης και των διαταραχών των κενώσεων (διάρροια, δυσκοιλιότητα). Η μικρή αυτή πρόσφατη μελέτη άνοιξε το δρόμο για την εκπόνηση μεγαλύτερων μελετών ολιστικής προσέγγισης των ασθενών με παρεμβάσεις που να οδηγούν σε βελτίωση όλων των πτυχών της ζωής ενός ασθενούς με καρκίνο [93].

4.4 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, ο καρκίνος επηρεάζει τους ανθρώπους όχι μόνο σε ό,τι αφορά αυτή κάθε αυτή τη νόσο και τις σωματικές της επιπλοκές αλλά και στην ψυχική, πνευματική και κοινωνική σφαίρα. Η παράλληλη προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου ενδυνάμωση του ασθενούς τόσο σε επίπεδο φυσικής δραστηριότητας όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο καθώς και η ύπαρξη υποστηρικτικού περιβάλλοντος (οικογενειακού, φιλικού αλλά και κοινωνικού) συμβάλλουν σημαντικά στον περιορισμό της απώλειας

δραστικών ημερών ζωής και στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Τα καλά επίπεδα QOL είναι ζωτικής σημασίας και για την επιβίωση των ασθενών αυτών με αξιοπρεπείς ποιοτικούς δείκτες ζωής. Η έρευνα και η αντιμετώπιση του ασθενούς με ολιστικό τρόπο οφείλουν να κινηθούν σε αυτή την κατεύθυνση.

5. Ειδικό μέρος

5.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν η συγκριτική ανάλυση των δεδομένων που αφορούν στα έτη ζωής με αναπηρία (YLDs) και στα προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής (DALYs) λόγω μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και κακοηθών νεοπλασιών για το έτος 2019 σε παγκόσμιο επίπεδο και στην Ελλάδα.

5.2 Υλικό και Μέθοδος

Στην παρούσα οικολογική επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης, τις ομάδες μελέτης αποτελέσαν ο Παγκόσμιος και ο Ελληνικός πληθυσμός κατά το έτος 2019. Χρησιμοποιήθηκαν οι σχετικοί πίνακες και αναφορές με επεξεργασία δεδομένων από την βάση της GBD για τη σύγκριση των αρνητικών δεικτών υγείας (DALYs, YLDs) ανά συγκεκριμένο νόσημα ή νοσηρότητα όπως προαναφέρθηκε. Ο υπολογισμός των YLDs βασίζεται στην αναμενόμενη επιβίωση που προβάλλεται στο 2050 από τον οργανισμό Ηνωμένων Εθνών (UN Population Division, 2013), με αναμενόμενη ηλικία επιβίωσης τα 92 έτη. Η επίπτωση των YLDs υπολογίζεται ως η επίπτωση μη θανατηφόρας κατάστασης πολλαπλασιασμένη επί το βάρος της δυσλειτουργικότητας-αναπηρίας. Τα DALYs (Disability adjusted life years) είναι ένας δείκτης συνυπολογισμού του παράγοντα « χρόνος» και συνδυάζει τα YLLs (έτη που χάνονται λόγω πρόωμης θνητότητας σε σχέση με το προσδόκιμο επιβίωσης) με τα YDLs (έτη ζωής που χάνονται διότι η υγεία ή η λειτουργική ικανότητα είναι κατώτερη της προσδοκώμενης πλήρους υγείας ή ικανότητας). Ένα DALY αντιπροσωπεύει την απώλεια του ισοδύναμου ενός έτους πλήρους υγείας. Με την χρήση των DALYs καθίσταται εφικτή η εκτίμηση α) του «αποτυπώματος» νοσημάτων που προκαλούν μεν πρόωρο θάνατο αλλά με μικρού βαθμού ή απουσία αναπηρίας (πχ πνιγμός β) του «αποτυπώματος» των νοσημάτων εκείνων που μπορεί μεν να μην προκαλούν πρόωρο θάνατο αλλά προξενούν-συχνά μακράς διάρκειας- αναπηρία και δυσλειτουργικότητα των πασχόντων άλλοτε άλλου βαθμού (πχ οφθαλμικός καταρράκτης που οδηγεί σε μειωμένη όραση με τις συνακόλουθες συνέπειες και δεν αποτελεί από μόνο του παράγοντα πρόωμης θνητότητας). Η ανάλυση είναι μέρος του δικτύου συνεργατών της GBD σύμφωνα με τα πρωτόκολλα συλλογής, επεξεργασίας και αξιολόγησης των δεδομένων της [94,95]. Τα δεδομένα ανάλυσης

για το 2019 συμβαδίζουν με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ακριβή εκτίμηση των καταγραφών που αφορούν την Υγεία και με βάση μεθόδους εκτίμησης που έχουν ήδη δημοσιευθεί αναλυτικά (GBD 2019; <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>) [94,95]. Η μελέτη GBD παρέχει μια συστηματική επιστημονική αξιολόγηση των δημοσιευμένων, διαθέσιμων στο κοινό δεδομένων σχετικά με την επίπτωση, τον επιπολασμό και τη θνησιμότητα από 369 ασθένειες και τραυματισμούς και για τα δύο φύλα σε 204 χώρες και εδάφη. Τα δεδομένα εισόδου της GBD 2019 αντλήθηκαν από απογραφές, έρευνες νοικοκυριών, ληξιαρχικές πράξεις, μητρώα ασθενών, χρήση υπηρεσιών υγείας, δορυφορικές απεικονίσεις και άλλες πηγές [94]. Μεταξύ των δεδομένων κλινικής πληροφορικής περιλαμβάνονται οι εισαγωγές σε νοσοκομεία, οι επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία (συμπεριλαμβανομένου του γενικού ιατρού σε δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας) και οι ασφάλειες υγείας [95]. Η GBD αποτελεί τη μεγαλύτερη και πιο λεπτομερή επιστημονική προσπάθεια που έχει ποτέ διεξαχθεί για την ποσοτικοποίηση των επιπέδων και των τάσεων στην υγεία. Με επικεφαλής το Ινστιτούτο για τις μεθόδους μέτρησης και αξιολόγησης της υγείας του Πανεπιστημίου της Ουάσινγκτον είναι μια παγκόσμια μελέτη, με συμμετέχοντες πάνω από 11000 ερευνητές από περισσότερες από 160 χώρες και περιοχές στην πιο πρόσφατη επικαιροποίησή της.

Η μελέτη GBD δημιουργεί μια πλατφόρμα για τη σύγκριση του μεγέθους των ασθενειών, των τραυματισμών και των παραγόντων κινδύνου μεταξύ ηλικιακών ομάδων, φύλων, χωρών, περιοχών και εποχών. Για τους υπεύθυνους για τη λήψη αποφάσεων, τους επικεφαλής στον τομέα της υγείας, τους ερευνητές και τους ενημερωμένους πολίτες η προσέγγιση της μελέτης GBD προσφέρει μια ευκαιρία για τη σύγκριση της προόδου στον τομέα της υγείας των χωρών τους με αυτήν σε άλλες χώρες και για την κατανόηση των κύριων αιτιών απώλειας της υγείας που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποφευχθούν, όπως η κακή διατροφή, το κάπνισμα και η οικιακή ατμοσφαιρική ρύπανση. Προκειμένου να εξασφαλίζεται η συνεχής εκτίμηση των δεδομένων γίνονται τακτικές επικαιροποιήσεις στις εκτιμήσεις της μελέτης GBD, οι οποίες αναφέρονται ως «Κύκλος GBD». Για κάθε κύκλο, ολόκληρη η χρονοσειρά από το 1990 (όλα τα δεδομένα που έχουν αποκτηθεί στη χρονική περίοδο από το 1990) επανεκτιμάται με τη χρήση όλων των διαθέσιμων δεδομένων για να διασφαλιστεί η κατά το δυνατόν πιο πλήρης εκτίμηση. Τα προηγούμενα αποτελέσματα αρχειοθετούνται κάθε φορά που εκδίδονται τα νέα αποτελέσματα. Όλες οι πηγές καταχώρησης είναι καταγεγραμμένες στο εργαλείο πηγών Global Health Data Exchange (GHDx) GBD.

Στη παρούσα εργασία αντλήθηκαν δεδομένα που αφορούν στα YLDs, και τα DALYs που αποδίδονται σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε τοπικό επίπεδο σε σύγκριση με τα YLDs και τα DALYs που αποδίδονται στον καρκίνο. Τα δεδομένα που αντλήθηκαν αναλύθηκαν περαιτέρω ανά περιοχή, φύλο και ηλικιακή ομάδα. Για την ανάλυση των μη παραμετρικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε

το τεστ Mann-Whitney για ανεξάρτητες μεταβλητές. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0.005$. Η στατιστική ανάλυση και τα συνοδευτικά γραφήματα της μελέτης έγιναν με το λογισμικό ανάλυσης SPSS 26.

5.3. Αποτελέσματα

Στον **Πίνακα 1** παρατίθενται οι μέσες τιμές για τις παραμέτρους YDLs και DALYs σε ό,τι αφορά στον παγκόσμιο πληθυσμό αλλά και στον ελληνικό πληθυσμό στις πληθυσμιακές ομάδες 20-54 έτη, ≥ 55 έτη και ανά φύλο (άνδρας, γυναίκα).

Πίνακας 1. Περιγραφικά στατιστικά μέτρα των YDLs και των DALYs ανά αίτιο, περιοχή, φύλο και ηλικιακή ομάδα. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.						
Cause	Population	Age	Sex		YLDs	DALYs
Depressive Disorders	Global	20-54	Female	Mean	959,2400	959,2400
				Std. Error of Mean	.	.
			Male	Mean	619,9800	619,9800
				Std. Error of Mean	.	.
			Total	Mean	789,6100	789,6100
				Std. Error of Mean	169,63000	169,63000
		>55	Female	Mean	1088,0500	542,9100
				Std. Error of Mean	.	.
			Male	Mean	725,5500	384,0700
				Std. Error of Mean	.	.
			Total	Mean	906,8000	463,4900
				Std. Error of Mean	181,25000	79,42000
		Total	Female	Mean	1023,6450	751,0750
				Std. Error of Mean	64,40500	208,16500
			Male	Mean	672,7650	502,0250
				Std. Error of Mean	52,78500	117,95500
			Total	Mean	848,2050	626,5500
				Std. Error of Mean	106,84307	121,28410
	Greece	20-54	Female	Mean	1578,9000	1578,9000
				Std. Error of Mean	.	.
			Male	Mean	940,8300	940,8300
				Std. Error of Mean	.	.
			Total	Mean	1259,8650	1259,8650
				Std. Error of Mean	319,03500	319,03500
		>55	Female	Mean	1556,1200	658,9500

				Std. Error of Mean	.	.
				Male	Mean	1129,0900
					Std. Error of Mean	.
				Total	Mean	1342,6050
					Std. Error of Mean	213,51500
						580,2300
				Total	Female	Mean
						1567,5100
					Std. Error of Mean	11,39000
						459,97500
				Male	Mean	1034,9600
						721,1700
					Std. Error of Mean	94,13000
						219,66000
				Total	Mean	1301,2350
						920,0475
					Std. Error of Mean	158,53230
						237,67346
	Total	20-54	Female	Mean	1269,0700	1269,0700
					Std. Error of Mean	309,83000
			Male	Mean	780,4050	780,4050
					Std. Error of Mean	160,42500
			Total	Mean	1024,7375	1024,7375
					Std. Error of Mean	200,46926
		>55	Female	Mean	1322,0850	600,9300
					Std. Error of Mean	234,03500
			Male	Mean	927,3200	442,7900
					Std. Error of Mean	201,77000
			Total	Mean	1124,7025	521,8600
					Std. Error of Mean	170,00158
		Total	Female	Mean	1295,5775	935,0000
					Std. Error of Mean	159,25467
			Male	Mean	853,8625	611,5975
					Std. Error of Mean	113,46021
			Total	Mean	1074,7200	773,2987
					Std. Error of Mean	123,13230
Neoplasms	Global	20-54	Female	Mean	67,9700	2030,3600
					Std. Error of Mean	.
			Male	Mean	42,5700	2033,4600
					Std. Error of Mean	.
			Total	Mean	55,2700	2031,9100
					Std. Error of Mean	12,70000
		>55	Female	Mean	349,1900	4545,5000
					Std. Error of Mean	.

			Male	Mean	486,4600	7727,3000
				Std. Error of Mean	.	.
			Total	Mean	417,8250	6136,4000
				Std. Error of Mean	68,63500	1590,90000
		Total	Female	Mean	208,5800	3287,9300
				Std. Error of Mean	140,61000	1257,57000
			Male	Mean	264,5150	4880,3800
				Std. Error of Mean	221,94500	2846,92000
			Total	Mean	236,5475	4084,1550
				Std. Error of Mean	108,47052	1351,19603
	Greece	20-54	Female	Mean	144,5400	2252,6300
				Std. Error of Mean	.	.
			Male	Mean	86,8200	2376,2000
				Std. Error of Mean	.	.
			Total	Mean	115,6800	2314,4150
				Std. Error of Mean	28,86000	61,78500
		>55	Female	Mean	603,4100	4519,1500
				Std. Error of Mean	.	.
			Male	Mean	864,7000	8869,9800
				Std. Error of Mean	.	.
			Total	Mean	734,0550	6694,5650
				Std. Error of Mean	130,64500	2175,41500
		Total	Female	Mean	373,9750	3385,8900
				Std. Error of Mean	229,43500	1133,26000
			Male	Mean	475,7600	5623,0900
				Std. Error of Mean	388,94000	3246,89000
			Total	Mean	424,8675	4504,4900
				Std. Error of Mean	186,67924	1545,37508
	Total	20-54	Female	Mean	106,2550	2141,4950
				Std. Error of Mean	38,28500	111,13500
			Male	Mean	64,6950	2204,8300
				Std. Error of Mean	22,12500	171,37000
			Total	Mean	85,4750	2173,1625
				Std. Error of Mean	21,67515	85,36620
		>55	Female	Mean	476,3000	4532,3250
				Std. Error of Mean	127,11000	13,17500
			Male	Mean	675,5800	8298,6400
				Std. Error of Mean	.	.

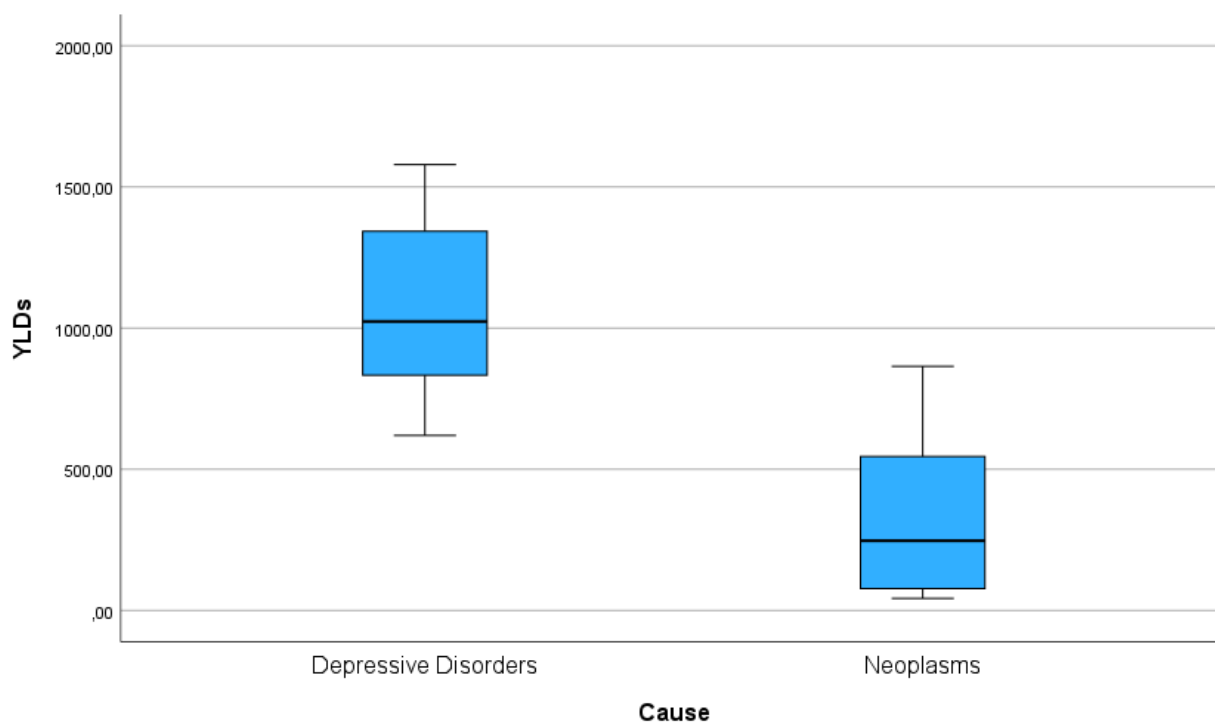
			Total	Std. Error of Mean	189,12000	571,34000
				Mean	575,9400	6415,4825
				Std. Error of Mean	109,37671	1111,99275
		Total	Female	Mean	291,2775	3336,9100
				Std. Error of Mean	119,78407	691,68377
			Male	Mean	370,1375	5251,7350
				Std. Error of Mean	192,72006	1775,90621
			Total	Mean	330,7075	4294,3225
				Std. Error of Mean	106,09200	953,56794
Total	Global	20-54	Female	Mean	513,6050	1494,8000
				Std. Error of Mean	445,63500	535,56000
			Male	Mean	331,2750	1326,7200
				Std. Error of Mean	288,70500	706,74000
			Total	Mean	422,4400	1410,7600
				Std. Error of Mean	223,07071	365,24681
		>55	Female	Mean	718,6200	2544,2050
				Std. Error of Mean	369,43000	2001,29500
			Male	Mean	606,0050	4055,6850
				Std. Error of Mean	119,54500	3671,61500
			Total	Mean	662,3125	3299,9450
				Std. Error of Mean	161,81811	1762,01704
		Total	Female	Mean	616,1125	2019,5025
				Std. Error of Mean	243,61330	898,39038
			Male	Mean	468,6400	2691,2025
				Std. Error of Mean	150,21089	1717,74383
			Total	Mean	542,3763	2355,3525
				Std. Error of Mean	135,38472	906,28117
	Greece	20-54	Female	Mean	861,7200	1915,7650
				Std. Error of Mean	717,18000	336,86500
			Male	Mean	513,8250	1658,5150
				Std. Error of Mean	427,00500	717,68500
			Total	Mean	687,7725	1787,1400
				Std. Error of Mean	355,24543	332,07393
		>55	Female	Mean	1079,7650	2589,0500
				Std. Error of Mean	476,35500	1930,10000
			Male	Mean	996,8950	4685,7450
				Std. Error of Mean	132,19500	4184,23500

		Total	Total	Mean	1038,3300	3637,3975
				Std. Error of Mean	203,23358	1976,15677
			Female	Mean	970,7425	2252,4075
				Std. Error of Mean	357,07913	823,14644
			Male	Mean	755,3600	3172,1300
				Std. Error of Mean	229,66900	1941,00296
			Total	Mean	863,0513	2712,2687
				Std. Error of Mean	200,70499	991,32424
	Total	20-54	Female	Mean	687,6625	1705,2825
				Std. Error of Mean	359,05657	285,45528
			Male	Mean	422,5500	1492,6175
				Std. Error of Mean	216,92783	422,21581
			Total	Mean	555,1063	1598,9500
				Std. Error of Mean	200,54929	239,32434
		>55	Female	Mean	899,1925	2566,6275
				Std. Error of Mean	267,27185	1135,15588
			Male	Mean	801,4500	4370,7150
				Std. Error of Mean	134,26592	2279,87818
			Total	Mean	850,3213	3468,6713
				Std. Error of Mean	139,68371	1227,26863
		Total	Female	Mean	793,4275	2135,9550
				Std. Error of Mean	211,02472	565,75792
			Male	Mean	612,0000	2931,6662
				Std. Error of Mean	138,10908	1203,27098
			Total	Mean	702,7138	2533,8106
				Std. Error of Mean	124,05601	650,44036

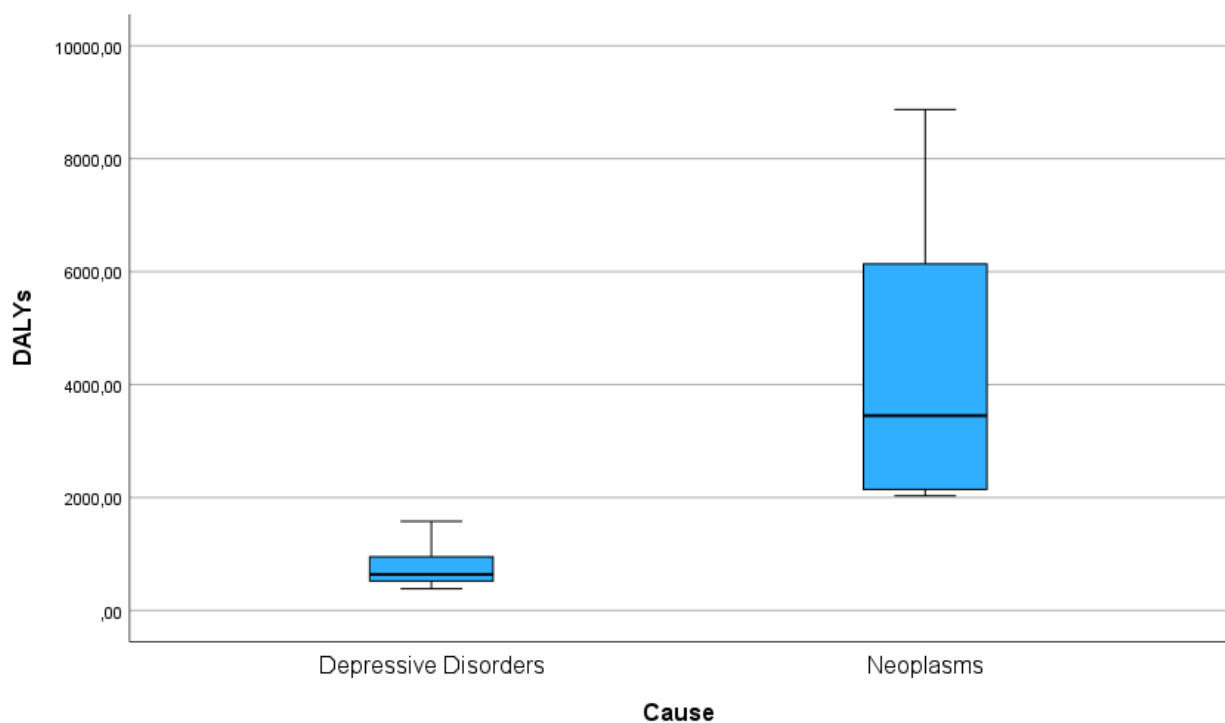
Παρατηρήθηκε ότι, η μέση τιμή των YLDs είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στις καταθλιπτικές διαταραχές σε σχέση με τα νεοπλάσματα, ενώ το αντίστροφο πρότυπο παρατηρήθηκε για τα DALYs (Πίνακας 2 και Εικόνες 1-2).

Πίνακας 2. Σύγκριση των μέσων τιμών YLDs και DALYs ανά αίτιο (καταθλιπτικές διαταραχές, νεοπλάσματα). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.

	Cause	Mean	Std. Error Mean	Mann-Whitney <i>p</i> value
YLDs	Depressive Disorders	1074,7200	123,13230	0,002
	Neoplasms	330,7075	106,09200	
DALYs	Depressive Disorders	773,2987	135,40044	<0,001
	Neoplasms	4294,3225	953,56794	

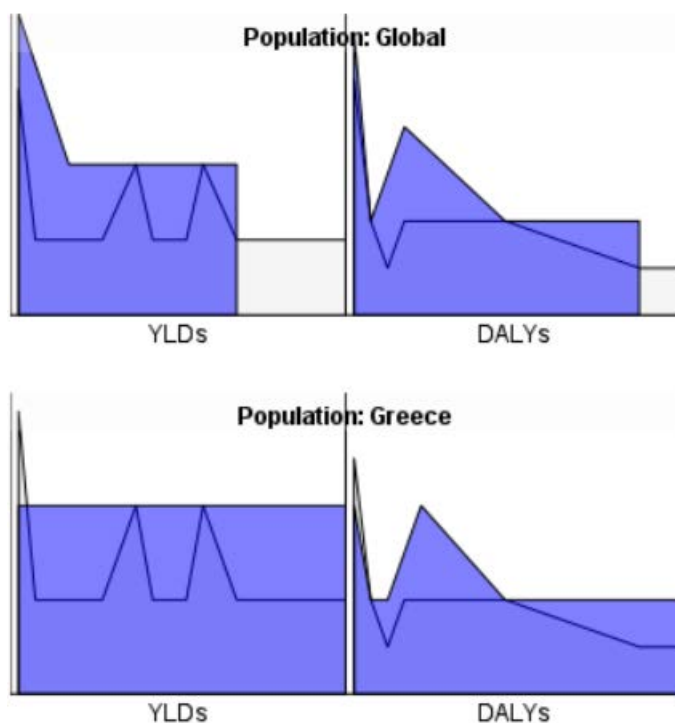


Εικόνα 1. Μέση τιμή των YLDs ανά αίτιο (καταθλιπτικές διαταραχές, νεοπλάσματα). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.

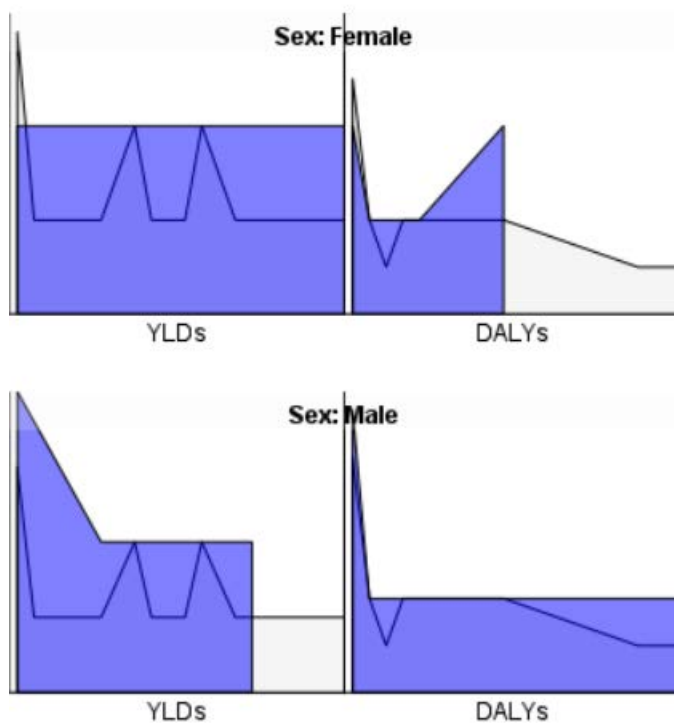


Εικόνα 2. Μέση τιμή των DALYs ανά αίτιο (καταθλιπτικές διαταραχές, νεοπλάσματα). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.

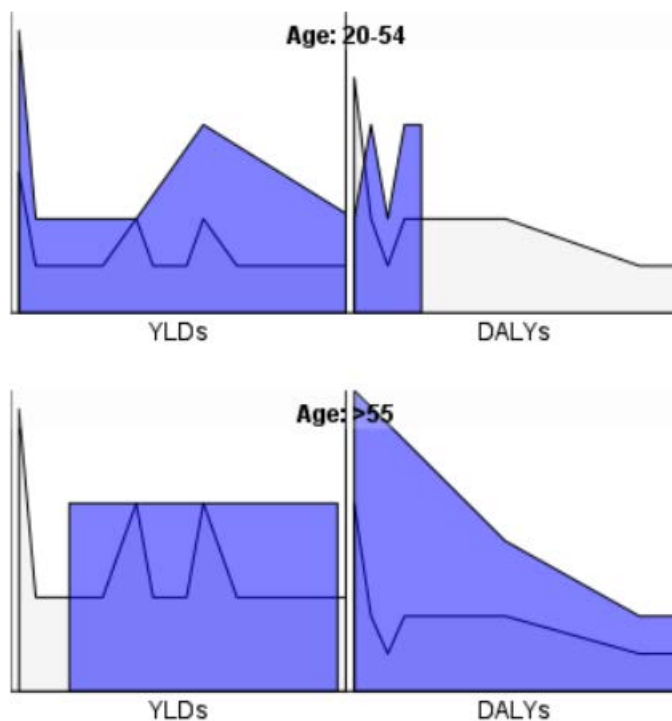
Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των YLDs και DALYs κατά τη σύγκριση ανά μονάδα μελέτης (Ελληνικός/Παγκόσμιος πληθυσμός), το φύλο (Γυναίκες/Άνδρες) και την Ηλικία (20-54/>55 έτη), (Mann-Whitney p value $>0,05$) (Εικόνες 3-5).



Εικόνα 3. Γράφημα υποομάδων των YLDs και DALYs ανά μονάδα μελέτης (Ελληνικός/Παγκόσμιος πληθυσμός). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.



Εικόνα 4. Γράφημα υποομάδων των YLDs και DALYs ανά φύλο (Γυναίκες/Άνδρες). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.



Εικόνα 5. Γράφημα υποομάδων των YLDs και DALYs ανά ηλικιακή ομάδα (20-54 και >55 έτη). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τη μελέτη GBD και αφορούν στο έτος 2019.

5.4 Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση των δεικτών YDLs και DALYs μεταξύ δύο νοσογόνων καταστάσεων α) της κατάθλιψης β) της νεοπλασίας. Η μελέτη βασίστηκε στα δεδομένα της GBD 2019. Τα δεδομένα αυτά υπολογίζουν τους δείκτες που αντιστοιχούν στα έτη χαμένης ζωής λόγω αναπηρίας και μειωμένης λειτουργικότητας του ατόμου. Με βάση τα δεδομένα αυτά, σε ό,τι αφορά στις κακοήθειες νεοπλασίες, το 2019 παρατηρήθηκε μια αύξηση σε σχέση με το 2010, τόσο στις νέες περιπτώσεις νεοπλασιών, όσο και στους θανάτους που αποδίδονται σε αυτές. Υπολογίζεται ότι 23,6 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις νεοπλασιών σημειώθηκαν διεθνώς μόνο για το 2019 με αποδιδόμενη θνητότητα σε 10.000.000 πάσχοντες. Η παρατηρούμενη αυτή αύξηση στις νεοπλασίες και στους θανάτους από αυτές οδήγησε σε μια αύξηση των δεικτών DALYs. Έτσι τα DALYs για τις κακοήθειες νεοπλασίες το 2019 ήταν παγκοσμίως 250 εκατομμύρια (95% UI 235-264 x10⁶) σημειώνοντας μια αύξηση κατά 16% (95% UI 9.3-22.8) σε σχέση με το 2010. Αυτό σημαίνει ότι τα έτη που διαβίει ο ασθενής με νεοπλασία με χαμηλή ως κακή ποιότητα ζωής και αναπηρία σε σχέση με την αναμενόμενη για την ηλικία και το φύλο του ποιότητα ζωής αυξήθηκαν με

την πάροδο των ετών. Η παρατήρηση αυτή αποτελεί και το βασικό συμπέρασμα αυτής της μελέτης [79]. Ωστόσο, η επίπτωση της νεοπλασίας στην ποιότητα ζωής των ασθενών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ενώ πληθώρα κλιμάκων αξιολόγησης της λειτουργικότητας, βιολογικών δεικτών αλλά και δεικτών της κοινωνικής υποστήριξης και συνοχής για τα άτομα με νεοπλασία έχουν χρησιμοποιηθεί [96]. Μια μελέτη που επικεντρώθηκε στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με προχωρημένη ενεργό νεοπλασία ανέδειξε ότι το στάδιο της νόσου επηρεάζει πολύ αρνητικά την συνολική εκτίμηση της ποιότητας ζωής στους ασθενείς αυτούς [97]. Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ υπάρχει πληθώρα αναφορών ανά νεοπλασία αναφορικά με την ποιότητα ζωής, εντούτοις λείπουν οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ των δεικτών που αφορούν τη νεοπλασία και δεικτών που αφορούν άλλα νοσήματα. Είναι δε δύσκολο να υπάρξει μια απευθείας τέτοια σύγκριση σε δεδομένους πληθυσμούς διότι συχνά συνυπάρχουν τα νοσήματα αυτά σε ασθενείς με νεοπλασία. Γι' αυτό και στη δική μας μελέτη, επειδή δεν ήταν δυνατόν να διαχωρισθεί αν η καταχώρηση έγινε αποκλειστικά σε ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς υποκείμενη νεοπλασία ή ακόμα περισσότερο αν ορισμένοι ασθενείς με νεοπλασία μπορεί να πάσχουν και από κατάθλιψη χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα διεθνούς ανάλυσης GBD που εφαρμόζει προτυποποιημένες μεθόδους συλλογής και ανάλυσης των αποτελεσμάτων έτσι ώστε να περιορισθεί όσο το δυνατόν ο συγχυτικός παράγοντας της πιθανής αλληλεπίδρασης των νοσημάτων στα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Σε ό,τι αφορά στην κατάθλιψη, οι δείκτες GBD 2019 δείχνουν μια αύξηση των ψυχικών διαταραχών μεταξύ 2010 και 2019. Αν και συνολικά σχετικά αυξημένα, τα προσαρμοσμένα στην ηλικία DALYs παραμένουν στα ίδια επίπεδα μεταξύ 1990 (1581·2 DALYs [95% UI 1170·9–2061·4] ανά 100000 άτομα) και 2019 (1566·2 DALYs [95% UI 1160·1–2042·8] ανά 100000 άτομα). Εντούτοις, ο δείκτης YLDs αποτυπώνει την επίπτωση των ψυχικών διαταραχών που για το 2019 εκτιμήθηκε σε 125·3 εκατομμύρια YLDs (95% UI 93·0–163·2). Δηλαδή το 14% των συνολικών YDLs παγκοσμίως το 2019 αποδόθηκε στις ψυχικές διαταραχές [Global Burden of Disease 2019 mental disorders Collaboration]. Η κατάθλιψη αποτελεί την πλειοψηφία των διαταραχών αυτών σε ό,τι αφορά τους δείκτες DALYs το 2019: (37·3% [95%UI 32·3–43·0]), ακολουθούμενη από την αγχώδη διαταραχή (22·9% [95%UI 18·6–27·5]) και την σχιζοφρένεια (12·2% [95% UI 9·6–15·2]). Με ειδικά μοντέλα προσομοίωσης, έγινε εξάλειψη του συγχυτικού παράγοντα της συνύπαρξης αυτών των διαταραχών με κάποιο άλλο νόσημα [98]. Για τον λόγο αυτό πιστεύουμε ότι και στη δική μας μελέτη ο συγχυτικός παράγοντας της συνύπαρξης και αλληλεπίδρασης μεταξύ νοσημάτων έχει σε μεγάλο βαθμό υπολογισθεί ήδη από τους ερευνητές της GDB ώστε τα τελικά αποτελέσματα να αντανakλούν πραγματικές διαστάσεις των νοσημάτων αυτών στο δεδομένο χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται και η μελέτη μας.

Οι διαφορές μεταξύ νεοπλασιών και κατάθλιψης σε ό,τι αφορά τους δείκτες αυτούς ήταν πολύ σημαντικές καταδεικνύοντας ότι ο δείκτης DALYs ήταν σαφώς υψηλότερος στις νεοπλασίες γεγονός που ερμηνεύεται από την παράταση της διάρκειας ζωής των ασθενών με νεοπλασία με παράλληλη, σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητάς τους-αναπηρία. Αντιθέτως, ο δείκτης YDLs που υποδηλώνει τα έτη ζωής που χάθηκαν λόγω αναπηρίας ήταν υψηλότερος στην κατάθλιψη σε σχέση με τη νεοπλασία. Μπορεί λοιπόν η απώλεια των ετών που ισοδυναμούν με έτη πλήρους υγείας (DALYs) να είναι μεγαλύτερη στον νεοπλασία, αλλά μεμονωμένα ο δείκτης YLDs -ο οποίος και βασίζεται στη αναμενόμενη επιβίωση το 2050 που ορίζεται στα 92 έτη-είναι μεγαλύτερος στην κατάθλιψη γεγονός που υποδηλώνει ότι, η ποιότητα ζωής είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με κατάθλιψη, συγκριτικά με τους καρκινοπαθείς. Η διαπίστωση ότι η κατάθλιψη επηρεάζει τόσο σημαντικά την ποιότητα ζωής και την ικανότητα-λειτουργικότητα του ατόμου (ability) αποτελεί σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 αναφέρθηκαν επιπλέον 53,2 εκατομμύρια περιπτώσεις μείζονος κατάθλιψης (αύξηση 27,6%) και επιπλέον 76,2 εκατομμύρια περιπτώσεις αγχώδους διαταραχής (αύξηση 25,6%. Τα DALYs για το 2020 για την μείζονα κατάθλιψη άγγιξαν τα 49,4 εκατομμύρια (95% UI 33,6-68,7 [99]. Επομένως μελέτες όπως η δικής μας πριν την πανδημία COVID-19, οι οποίες αποτυπώνουν την σταθερή επίπτωση της κατάθλιψης στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στους δείκτες DALYs μπορούν να χρησιμεύσουν σαν συγκριτικό στοιχείο για μελλοντικές μελέτες στην μετά-COVID-19 εποχή .

Η παρούσα μελέτη έδειξε επιπλέον ότι τα DALYs στην Ελλάδα δεν διαφέρουν από τα αντίστοιχα DALYs του παγκόσμιου πληθυσμού τόσο για την κατάθλιψη όσο και για τις νεοπλασίες. Μελέτη που συνέκρινε τα DALYs μεταξύ χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) ανέδειξε ότι η Ελλάδα παραμένει στην ομάδα των κρατών που έχουν βελτιωμένους δείκτες ποιότητας ζωής όπως αυτοί αντανakλώνται στα YLLs, YLDs, και DALYs. Συγκεκριμένα, η θνητότητα ανεξάρτητα αιτιολογίας μειώθηκε το 2019 στην ΕΕ σε σχέση με παλαιότερα έτη κατά 8.8% (95% UI -11.7;5.9) και σε μέσο όριο -4.8% (95% UI -7.2;-2.3) στην Ελλάδα. Οι νεοπλασίες ήταν η κατηγορία νοσημάτων με τα υψηλότερα, προσαρμοσμένα στην ηλικία DALYs και η δεύτερη αιτία θνητότητας μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε όλη την ΕΕ το 2019. Ο μέσος όρος των DALYs για τις νεοπλασίες στην Ευρώπη ήταν 3.342 και για την Ελλάδα 3.300 ενώ ο μέσος όρος των DALYs για τις νοητικές διαταραχές-χωρίς όμως να αναλύεται ξεχωριστά η κατάθλιψη-ήταν 1874 και 2260 αντίστοιχα με μια γενικότερη αυξητική τάση σε σχέση με παλαιότερα δεδομένα [100].

Η σημασία της εφαρμογής πολιτικών δημόσιας υγείας πρόληψης αλλά και έγκαιρης διάγνωσης των ψυχικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη έχει επίπτωση και στην συνολική ποιότητα ζωής όπως βιώνεται

από τους ίδιους τους ασθενείς. Το ποσοστό που απάντησε θετικά σε σχετικό ερωτηματολόγιο από 3% προ θεραπείας κυμάνθηκε μεταξύ 30-50% μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας (υπερδεκαπλασιάστηκε) [101]. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία έχει σημασία δεδομένου ότι ειδικά για τις καταθλιπτικές διαταραχές, αυτές συνδέονται με αυξημένη θνητότητα στα άτομα κάτω των 60 ετών ανεξάρτητα από τον τρόπο ζωής τους [37]. Με βάση τα DALYs, μια πολύ πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης GBD 2019 που αφορά σε εφήβους και νέους ως 24 ετών έδειξε αύξηση της επίπτωσης της κατάθλιψης ειδικά σε γυναίκες σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μεταξύ 1990 και 2019 [102] με σημαντικές διαφοροποιήσεις ανά χώρα και ανά ήπειρο. Η σημασία προληπτικών προγραμμάτων που λαμβάνουν υπόψιν τους και την κοινωνική πραγματικότητα κάθε περιοχής/χώρας ξεχωριστά είναι περισσότερο από ποτέ αναγκαία.

5.5 Συμπεράσματα

Τόσο η κατάθλιψη όσο και οι νεοπλασίες ως σύνολο νοσημάτων έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επιβίωση αλλά και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η παρούσα ΜΔΕ αποτυπώνει τη σχέση των νοσημάτων αυτών με δείκτες ποιότητας ζωής και συγκεκριμένα τον δείκτη DALY και τον δείκτη YLD. Από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της βάσης GBD για το έτος 2019 προέκυψε με στατιστική σημαντικότητα ότι ο δείκτης DALY παρουσιάζει μεγαλύτερη επιβάρυνση στις νεοπλασίες ενώ ο δείκτης YLD στην κατάθλιψη. Ως εκ τούτου συμπεραίνουμε ότι αν και οι ασθενείς με κατάθλιψη ζουν περισσότερο η ποιότητα της ζωής τους είναι σημαντικά επηρεασμένη. Αντίστοιχα οι ασθενείς με νεοπλασία παρουσιάζουν σημαντική επιβάρυνση που προκύπτει από το μειωμένο προσδόκιμο ζωής και την οφειλόμενη στη νόσο αναπηρία. Μελέτες σαν τη συγκεκριμένη καθίστανται απαραίτητες για την αποτύπωση της επίπτωσης των νοσημάτων αυτών στους πάσχοντες προκειμένου να σχεδιαστούν στρατηγικές πρόληψης και υποστήριξης των ατόμων αυτών ιδίως σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης αλλά και κοινωνικής πολιτικής. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητο να γίνουν προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για τους ιδιαίτερους γεωγραφικούς, δημογραφικούς και κοινωνικούς παράγοντες που συντελούν στην αναπηρία που προκαλείται από τόσο συχνές στο γενικό πληθυσμό νόσους, όπως είναι οι νεοπλασίες και η κατάθλιψη.

6. Βιβλιογραφία

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018;392(10161):2299-2312.
2. WHO. Depressive disorder (depression). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, Accessed:15/9/24
3. Patel R, Arisoyin AE, Okoronkwo OU, Aruoture S, Okobi OE, Nwankwo M, Okobi E, Okobi F, Momodu OE. Trends and Factors Associated With the Mortality Rate of Depressive Episodes: An Analysis of the CDC Wide-Ranging Online Data for Epidemiological Research (WONDER) Database. Cureus. 2023;15(7):e41627.
4. Cho Y, Lee JK, Kim DH, Park JH, Choi M, Kim HJ, Nam MJ, Lee KU, Han K, Park YG. Factors associated with quality of life in patients with depression: A nationwide population-based study. PLoS One. 2019;14(7):e0219455.
5. Buist-Bouwman M.A., Ormel J., de Graaf R., Vollebergh W.A. Functioning after a major depressive episode: Complete or incomplete recovery? J. Affect. Disord. 2004;82:363–371.
6. Herrman H, Stewart DE, Diaz-Granados N, Berger EL, Jackson B, Yuen T. What is Resilience? The Canadian Journal of Psychiatry. 2011;56(5):258-265.
7. Pardeller S, Kemmler G, Hoertnagl CM, Hofer A. Associations between resilience and quality of life in patients experiencing a depressive episode. Psychiatry Res. 2020;292:113353.
8. WHO, Cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, Accessed: 16/9/24.
9. Alam MM, Rahman T, Afroz Z, Chakraborty PA, Wahab A, Zaman S, Hawlader MDH. Quality of Life (QoL) of cancer patients and its association with nutritional and performance status: A pilot study. Heliyon. 2020;6(10):e05250.
10. Ang WR, Ang WHD, Cham SQG, de Mel S, Chew HSJ, Devi MK. Effectiveness of resilience interventions among cancer patients - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomised controlled trials. Eur J Oncol Nurs. 2023;67:102446.
11. Δ.Δικαίος, Δ. Παππά, Γ.Ν. Παπαδημητρίου, «Συναισθηματικές διαταραχές», σελίδες 347-350 στο: Γ.Ν. Παπαδημητρίου, Ι.Α. Λιάππας, Ε. Λύκουρας « Σύγχρονη Ψυχιατρική» , 2017 3^η έκδοση, εκδ BHTA.
12. J.Morrison, “DSM-V TR The clinicians guide to diagnosis”, Mood disorders chap 4, pages 94-100, ed Guilfold press.
13. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression [published correction appears in Neuron. 2014;81(5):1214]. Neuron. 2014;81(3):484-503.

14. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):109-14.
15. Mikhailitskaya EV, Vyalova NM, Ermakov EA, Levchuk LA, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of Cytokine Genes with Depression, Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1460.
16. Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2023;28:3243–3256.
17. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1275-1286.
18. Menke A. The HPA Axis as Target for Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(5):904-915.
19. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, Schatzberg AF. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):527-536.
20. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791-800.
21. Liu RT. Childhood Adversities and Depression in Adulthood: Current Findings and Future Directions. *Clin Psychol (New York)*. 2017;24(2):140-153.
22. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):190-200.
23. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*. 1997;48:191-214.
24. Spulber, S., Elberling, F., Svensson, J. et al. Patterns of activity correlate with symptom severity in major depressive disorder patients. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):226.
25. Wirz-Justice A. Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):337-343.
26. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019; 23: 2324–2332.
27. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, Parry B, Cardinali DP. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138-51.

28. Walker, W.H., Walton, J.C., DeVries, A.C. et al. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 10, 28 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
29. Hühne, A., Welsh, D. K., & Landgraf, D.. Prospects for circadian treatment of mood disorders. *Annals of Medicine*, 2018;50(8):637–654.
30. Melhuish Beaupre, L., Brown, G. M., & Kennedy, J. L. Circadian genes in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2020;21(2):80–90.
31. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-256.
32. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, Suridjan I, Kennedy JL, Rekkas PV, Houle S, Meyer JH. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):268-75.
33. Zhao YF, Verkhatsky A, Tang Y, Illes P. Astrocytes and major depression: The purinergic avenue. *Neuropharmacology*. 2022;220:109252.
34. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;193:203-207.
35. Pratt LA, Druss BG, Manderscheid RW and Walker ER. Excess mortality due to Depression and Anxiety in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2016;39:39-45.
36. Russell R, Minhas S, Chandan JS, Subramanian A, McCarthy N, Nirantharakumar K. The risk of all-cause mortality associated with anxiety: a retrospective cohort study using 'The Health Improvement Network' database. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):400.
37. Oude Voshaar RC, Aprahamian I, Borges MK, van den Brink RHS, Marijnissen RM, Hoogendijk EO, van Munster B, Jeuring HW. Excess mortality in depressive and anxiety disorders: The Lifelines Cohort Study. *Eur Psychiatry*. 2021;64(1):e54.
38. Van den Akker M., Schuurman A.G., Ensink K.T.J.L., Buntinx F. Depression as a risk factor for total mortality in the community: a meta-analysis. *Arch Public Health* 2003;61:313-332
39. Mykletun A, Bjerkeset O, Øverland S, Prince M, Dewey M and Stewart M. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry* 2009; 195, 118–125.
40. Barge-Schaapveld DQ, Nicolson NA, Berkhof J, deVries MW. Quality of life in depression: daily life determinants and variability. *Psychiatry Res*. 1999;88(3):173-189.

41. Program of Mental Health WHOQOL User Manual, Introduction Summary of WHOQOL Instruments, page 1, WHO, year 1998. Available at: <https://www.who.int/tools/whoqol> Accessed: 15/4/24
42. Hohls JK, König HH, Quirke E, Hajek A. Anxiety, Depression and Quality of Life-A Systematic Review of Evidence from Longitudinal Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):12022.
43. Heidi Sivertsen, Guro Hanevold Bjørkløf, Knut Engedal, Geir Selbæk, Anne-Sofie Helvik; Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40 (5-6): 311–339.
44. V.Kumar, A.Abbas, J.c.Aster, Κεφάλαιο 6 , ‘ ‘ Βασική Παθολογική Ανατομική’ ’, σελίδα 218, 5η έκδοση , 2019, εκδ. Παρισιάνου.
45. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO. Available at: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&types=1/, Accessed: 02/05/24.
46. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.
47. Zheng R, Wang S, Zhang S, Zeng H, Chen R, Sun K, Li L, Bray F, Wei W. Global, regional, and national lifetime probabilities of developing cancer in 2020. *Sci Bull (Beijing)*. 2023;68(21):2620-2628.
48. Cancers attributable to infections. International agency for research on cancer. WHO. Available at: <https://gco.iarc.fr/causes/infections/data-sources-methods>. Accessed: 28/4/24.
49. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: Evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol* 2012; 175 (1):54.
50. Han Z, Liu J, Zhang W, et al. Cardia and non-cardia gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* in East Asia and the West: A systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Helicobacter* 2023:e12950.
51. Nie S, Chen T, Yang X, Huai P, Lu M. Association of *Helicobacter pylori* infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2014;27(7):645-53.
52. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue

- (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut*. 2004;53(1):34-7.
53. Shen C, Jiang X, Li M, Luo Y. Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):533.
 54. Munger K (2016) Viruses and Cancer: An Accidental Journey. *PLoS Pathog* 12(9): e1005573.
 55. Patel PD, Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV, Khalid N. The Association of Epstein-Barr Virus With Cancer. *Cureus*. 2022;14(6):e26314.
 56. Mikulska M, Balletto E, Mularoni A. Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma: how should we screen and manage the transplant recipient? *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34(6):646-653.
 57. Casper C, Crane H, Menon M, et al. HIV/AIDS Comorbidities: Impact on Cancer, Noncommunicable Diseases, and Reproductive Health. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al., editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525185/>. doi: 10.1596/978-1-4648-0524-0_ch3.
 58. Mohanty S, Harhaj EW. Mechanisms of Innate Immune Sensing of HTLV-1 and Viral Immune Evasion. *Pathogens*. 2023;12(5):735.
 59. Machicado C, Marcos LA. Carcinogenesis associated with parasites other than *Schistosoma*, *Opisthorchis* and *Clonorchis*: A systematic review. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2915-21.
 60. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
 61. World Cancer Research Fund International. Obesity, weight gain and cancer risk. Available at: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/obesity-weight-gain-and-cancer/>. Accessed: 7/5/24.
 62. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):36-46.
 63. World cancer research Funds International (WCRF I). Alcohol drinks and risk of cancer. Available at: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/alcoholic-drinks-and-cancer-risk/>. Accessed: 28/4/24.
 64. Alcohol and cancer risk/. NIH webpage. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>. Accessed: 28/4/24.

65. Tobacco. Cancer causes and prevention NIH webpage. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco>. Accessed: 28/4/24.
66. WCRF. Diet, Nutrition, Physical activity and Cancer: a global perspective. A summary of the third expert report. Available at: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/meat-fish-dairy-and-cancer-risk/>. Accessed: 28/3/24.
67. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1119-36
68. Gour N and Chaudhary M .The Quality of Life in Cancer Patients In:: Supportive and Palliative Care and Quality of Life in Oncology Bassal A H, Ali M Eds, 2023 IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105990>.
69. Ionescu CG and Paun S. Quality of Life in Cancer Patients: The Modern Psycho-Oncologic Approach for Romania—A Review. *Curr. Oncol.* 2023;30:6964–6975.
70. Post, M.W. Definitions of quality of life: What has happened and how to move on. *Top. Spinal Cord. Inj. Rehabil.* 2014;20:167–180.
71. Travado, L.; Breitbart, W.; Grassi, L.; Fujisawa, D.; Patenaude, A.; Baider, L.; Connor, S.; Fingeret, M. 2015 President’s Plenary International Psycho-oncology Society: Psychosocial care as a human rights issue—Challenges and opportunities. *Psycho-Oncol.* 2017;26:563–569.
72. Koller, M.; Müller, K.; Nolte, S.; Schmidt, H.; Harvey, C.; Mölle, U.; Boehm, A.; Engeler, D.; Metzger, J.; Sztankay, M.; et al. Investigating the response scale of the EORTC QLQ-C30 in German cancer patients and a population survey. *Health Qual. Life Outcomes* 2021;19:235.
73. El Fakir, S.; Abda, N.; Bendahhou, K.; Zidouh, A.; Bennani, M.; Errihani, H.; Benider, A.; Bekkali, R.; Nejari, C. The European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire-BR 23 breast cancer-specific quality of life questionnaire: Psychometric properties in a Moroccan sample of breast cancer patients. *BMC Res. Notes* 2014;7:1–6.
74. Cull, A.; Howat, S.; Greimel, E.; Waldenstrom, A.-C.; Arraras, J.; Kudelka, A.; Chauvenet, L.; Gould, A. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: A progress report. *Eur. J. Cancer* 2001;37:47–53.
75. Ferrans C.E.; Zerwic, J.J.; Wilbur, J.E.; Larson, J.L. Conceptual model of health-related quality of life. *J. Nurs. Scholarsh.* 2005;37:336–342.
76. Disability-adjusted life years (DALY’s), The Global Health Observatory, WHO. Available at: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>. Accessed: 31/08/23.

77. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Mathers C, Parkin MD and Bray F. Estimating and validating disability-adjusted life years at the global level: a methodological framework for cancer. *BMC Medical Research Methodology* 2012;12:125
78. Frobisher, C.; Judge, C.; Gildea, C.; Phillips, L.; Ratchford, D.; Raphael, H.; Shilling, V.; Smout, F.; Rosenberg, G.; Rogers, S. P25 A New England-Wide Survey on Quality of Life after Cancer; BMJ Publishing Group Ltd.: London, UK, 2022.
79. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-444.
80. Davidovic M, Zielonke N, Lansdorp-Vogelaar I, Segnan N, de Koning HJ, Eveline Heijnsdijk E. Disability-Adjusted Life Years Averted Versus Quality-Adjusted Life Years Gained: A Model Analysis for Breast Cancer Screening. *Value Health.* 2021;24(3):353-360.
81. Nittala M R, Kanakamedala M R, Mundra E, et al. (January 30, 2021) Quality-Adjusted Life Years and Disability-Adjusted Life Years Are Better With Concurrent Chemoradiation Therapy Than Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cureus* 13(1): e13022.
82. Isa MR, Ming MF, Abdul Razack AH, Zainuddin ZM, Zainal NZ. General health related quality of life and associated factors among prostate cancer patients in two tertiary medical centers in Kuala Lumpur, Malaysia: a cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):5999-6004.
83. Maciel PC, Veiga-Filho J, Carvalho MP, Fonseca FE, Ferreira LM, Veiga DF. Quality of life and self-esteem in patients submitted to surgical treatment of skin carcinomas: long-term results. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):594-598.
84. Qiao L, Ding X, He S, Zhang F, Yu W, Zhang L, Chen D, Gao X, Chu P, Yan Y, Huang Q, Yang X, Yin M. Measurement properties of health-related quality of life measures for people living with metastatic disease of the spine: a systematic review. *Int J Surg.* 2024;110(1):419-430.
85. Edvardsen E, Skjøsberg OH, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015;70(3):244-50.
86. Musarezaie A, Khaledi F, Esfahani HN, Ghaleghasemi TM. Factors affecting quality of life and fatigue in patients with leukemia under chemotherapy. *J Educ Health Promot.* 2014;3:64.
87. Ali MEAY, Nusselder W, Weiderpass E, Corbex M, Bray F, Vaccarella S. Inequities in cancer outcomes. *Bull World Health Organ.* 2023;101(9):550.

88. Vaccarella S, Georges D, Bray F, Ginsburg O, Charvat H, Martikainen P, et al. Socioeconomic inequalities in cancer mortality between and within countries in Europe: a population-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;25:100551.
89. Guida F, Kidman R, Ferlay J, Schüz J, Soerjomataram I, Kithaka B, et al. Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nat Med.* 2022 ;28(12):2563–
90. The WHO Council on the Economics of Health for All manifesto. Geneva: World Health Organization Council on the Economics of Health for All; 2021 Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/council-on-the-economics-of-health-for-all/who-council-eh4a_manifesto_09112021.pdf?sfvrsn=788671_5. Accessed: date 19/4/24.
91. Salha LA, de Menezes JE, Dias DR, Brasil VV, Ferreira PL, de Santana Filho JM, Barbosa MA. Judicialization and cancer: quality of life of patients and caregivers in the COVID-19 pandemic. *Health Qual Life Outcomes.* 2023;21(1):87.
92. Hwang M, Jiang Y. Personalization in digital health interventions for older adults with cancer: A scoping review. *J Geriatr Oncol.* 2023 Nov;14(8):101652.
93. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: Medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med* 2018;40:232-238.
94. Institute for health metrics and evaluation(IHME), Global Burden of Disease. Available at: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>. Accessed: 31/08/23.
95. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7. Accessed: 31/08/23.
96. Licu M, Ionescu CG, Paun S. Quality of Life in Cancer Patients: The Modern Psycho-Oncologic Approach for Romania-A Review. *Curr Oncol.* 2023;30:6964-75.
97. Daly LE, Dolan RD, Power DG, Ní Bhuachalla É, Sim W, Cushen SJ, et al. Determinants of quality of life in patients with incurable cancer. *Cancer.* 2020;126(12):2872-2882.
98. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(2):137-150.
99. COVID-19 mental disorders collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398:1700-12.

100. Santos JV, Padron-Monedero A, Bikbov B, Grad DA, Plass D, Mechili EA, et al. GBD 2019 EU State of Health Collaborators; Freitas A, Devleesschauwer B. The state of health in the European Union (EU-27) in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1374.
101. Watkins ER, Mullan E, Wingrove J, Rimes K, Steiner H, Bathurst N, Eastman R, Scott J. Rumination-focused cognitive-behavioural therapy for residual depression: phase II randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011;199(4):317-322.
102. Yankg C, Lv J, Kong X, Chu Feng, Li Zb, Lu W et al. Global, regional and national burdens of depression in adolescents and young adults aged 10-24 years, from 1990 to 2019: findings from the 2019 Global Burden of Disease study. *Br J Psychiatry*. 2024;25:1-10.