



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**Κλινική Χειρουργικής Καρδιάς-Αγγείων-Θώρακος
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ / ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ κ. ΑΓΓΕΛΙΚΗΣ ΤΣΑΝΤΣΑΡΙΔΟΥ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ ΘΩΡΑΚΟΣ**

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΙΟΥΣ**

ΛΑΡΙΣΑ 2013

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ : 4/12/2007 #πρωτοκόλλου 5033

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :
12/3/2008 (συνεδρίαση)

ΕΝΑΡΞΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ : 4/4/2008

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, Καθηγητής

Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (επιβλέπων)

ΑΗΔΟΝΙΔΗ ΙΣΑΑΚ, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

ΠΟΥΡΝΑΡΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής ΠΘ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Δρ. Νικόλαος Β. Τσιλιμίγκας

2. Δρ. Ισαάκ Αηδονίδης

3. Δρ. Σπυρίδων Πουρνάρας

4. Δρ. Χρήστος Παπανδρέου

5. Δρ. Γεώργιος Συρογιαννόπουλος

6. Δρ. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης

7. Δρ. Βασίλειος Τζώρτζης

Η επταμελής επιτροπή αποφάσισε στις 31-1-2013 την αποδοχή της διατριβής με βαθμό ΑΡΙΣΤΑ. Το πρακτικό συνεδρίασης της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για την διδακτορική διατριβή κατατέθηκε στην Γραμματεία τμήματος Ιατρικής με αριθμό πρωτοκόλλου 408/1-2-2013.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ από την παρούσα διδακτορική διατριβή:

Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια

♥ «ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΙΟΥΣ»

Προφορική ανακοίνωση (Ο76) στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο, Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων στην Θεσσαλονίκη, 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ «ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ»

Προφορική ανακοίνωση στο Συνέδριο Καρκίνος Πνεύμονα στην Κέρκυρα 10-13 Ιουνίου 2010

♥ «ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΙΜΟΦΙΛΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ»

Προφορική ανακοίνωση στο Συνέδριο Καρκίνος Πνεύμονα στην Κέρκυρα 10-13 Ιουνίου 2010

♥ «Ο ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ»

Προφορική ανακοίνωση στο 37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο στην Αθήνα 17-21 Μαΐου 2011

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά (journals)

♥ Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples Journal of Cardiothoracic Surgery. 2011;6:137 PMID: PMC3212932

Έκδοση βιβλίων

♥ Η ΑΚΡΗ ΤΟΥ ΝΗΜΑΤΟΣ

ISBN 13: 978-960-387-906-0 Γκιούρδας Εκδοτική

♥ Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

ISBN 13: 978-960-387-928 2 Γκιούρδας Εκδοτική

♥ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΙΟΥΣ

ISBN 13: 978 960 387 853 7 Γκιούρδας Εκδοτική

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο	Αγγελική Τσαντσαρίδου
Ημερομηνία γεννήσεως	01 / 01 / 1961
Υπηκοότητα	Ελληνική
Διεύθυνση μόνιμης κατοικίας	Σωκράτους 113 Δραπετσώνα – Πειραιεύς Τ.Κ. 18648
Διεύθυνση προσωρινής κατοικίας	Νικολοπούλου & Παπαβασιλείου 1-3 Φιλιππούπολη – Λάρισα Τ.Κ.41334
Τηλέφωνο	6972167973 (κινητό) 2410-621180
e- Mail	atsantsaridou@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ ΣΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Αποφοίτησα από το Λύκειο Δραπετσώνας Πειραιώς τον Ιούνιο του 1978 με γενικό βαθμό απολυτηρίου Άριστα, λαμβάνοντας Έπαινο για την επίδοση αυτή.

Μεταξύ των συμμαθητριών μου ήμουν 1^η σε σειρά επιτυχίας από το 1972 έως το 1978, λαμβάνοντας κάθε χρόνο Έπαινο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

♥ Έλαβα το πτυχίο (BACHELOR OF SCIENCE) Βιοχημείας και Ψυχολογίας τον Μάιο του 1984 με βαθμό Άριστα του STATE UNIVERSITY OF NEW YORK UNIVERSITY CENTER AT BINGHAMTON-U.S.A., πού αναγνωρίστηκε από το Δ.Ι.Κ.Α.Τ.Σ.Α. σαν ισότιμο με τα απονεμόμενα από τις Σχολές Θετικών Επιστημών των Ελληνικών Ανώτατων Εκπαιδευτικών Ιδρυμάτων.

♥ Αποφοίτησα από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, τον Ιούνιο του 1994 με βαθμό Άριστα.

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

Εκπλήρωσα την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου ως Αγροτικός Ιατρός στο Κ.Υ. Γαλατά για το περιφερειακό Ιατρείο Μεθάνων, κατά το διάστημα 3. 10. 1994 έως 3. 10. 1995.

A. ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΕ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ

♥ Από τον Οκτώβριο 1994 έως και τον Οκτώβριο του 1995 εργάστηκα ως Αγροτικός Ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Μεθάνων Αττικής.

♥ Από τον Φεβρουάριο του 1999 μέχρι και τον Αύγουστο του 1999 υπηρέτησα στο Περιφερειακό Ιατρείο Καπλανίου με έδρα την Φοινικούντα Μεσσηνίας ως Αγροτικός Ιατρός.

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΩΡΑΚΟΣ

♥ Από τον Νοέμβριο του 1995 μέχρι τον Νοέμβριο του 1996 εργάστηκα ως ειδικευόμενη τής Γενικής Χειρουργικής στο Α΄ Χειρουργικό Τμήμα του Γ.Π. Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά – ΜΕΤΑΞΑ (Διευθυντής: Β. Λισσαίος).

♥ Από τον Νοέμβριο του 1996 έως τον Νοέμβριο του 1998 εργάστηκα ως ειδικευόμενη τής Γενικής Χειρουργικής στο Β΄ Χειρουργικό Τμήμα του Γ.Π. Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» (Διευθυντής: Σ. Δενδρινός).

♥ Από τον Αύγουστο του 1999 έως τον Αύγουστο του 2001 εργάστηκα ως ειδικευόμενη τής Χειρουργικής Καρδιάς και Μεγάλων Αγγείων στο Γ΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (Διευθυντής: Γ. Παλατιανός). Εκεί έμαθα καλά την σαφηνεκτομή, εκτομή κερκιδικής αρτηρίας, έσω μαστικής, στερνοτομή και συρραφή στέρνου, αναστομώσεις σε στεφανιαία παράκαμψη. Απέκτησα εμπειρίες πολλών περιστατικών, συμμετείχα σε εργασίες και συνέδρια

♥ Από τον Δεκέμβριο του 2001 έως τον Δεκέμβριο του 2003 εργάστηκα ως ειδικευόμενη τής Χειρουργικής Θώρακος στο Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος του Γ. Νοσοκομείου Νικαίας « Άγιος Παντελεήμων » (Διευθυντής :

Μ. Γεραζούνης), οπότε και συμπλήρωσα την απαιτούμενη εκπαίδευση για την απόκτηση τής ειδικότητας τής Θωρακοχειρουργικής. Στο Π.Κ. Νοσοκομείο Νίκαιας απέκτησα αρκετή εμπειρία στα τραύματα θώρακος, συμμετείχα σε χειρουργεία ως επί το πλείστον καρκίνου πνεύμονα και ξεκίνησα μία εργασία με τις ηπατίτιδες και την αιτιολογική - στατιστική τους συσχέτιση με τις πνευμονικές νεοεξεργασίες.

♥ Τον Ιούνιο τού 2004 απέκτησα κατόπιν εξετάσεων τον τίτλο τής Ειδικότητας τής Χειρουργικής Θώρακος – Καρδιάς και Μεγάλων Αγγείων.

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΜΕ ΒΑΘΜΟ ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑΣ Β

♥ Υπηρέτησα ως Επικουρική Ιατρός με ειδικότητα Χειρουργικής Θώρακος στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης από 12/ 11/ 2004 έως και 2/ 5/ 2005. Εκεί υπηρέτησα στην μονάδα εντατικής. Παραιτήθηκα για να εργασθώ στο ΕΚΑΒ Ιωαννίνων.

♥ Εργάσθηκα ως Επικουρική Ιατρός στο Ε.Κ.Α.Β Παράρτημα Ιωαννίνων από 9/ 5/ 2005 έως και 1/ 12/ 2005.

♥ Επίσης υπηρέτησα ως επικουρική Ιατρός στο τμήμα Χειρουργικής Θώρακος Καρδιάς και Αγγείων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από 20 Φεβρουαρίου του 2006 έως 19-2-2007 ,από 4–6-2007 έως και 3-6-2008, και 10 -7-2008 έως 9 – 7- 2009, και από 12-8-2009 μέχρι 11-8-2010.

♥ Σύμφωνα με την αριθ. Πρωτ. Υ10α/Γ.Π. 77656/4-8-2010 απόφαση του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, που δημοσιεύθηκε στο αριθ. 776/24-8-2010 ΦΕΚ(τ.Γ.) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, υπηρετώ σε θέση Επιμελήτριας Β κλάδου Ε.Σ.Υ. Χειρουργικής Θώρακος, από 14-9-2010.

♥ Σύμφωνα με την αριθ. Πρωτ. Υ10α/ 75090/ Σχετ:75092,74805 απόφαση του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, υπηρετώ σε βαθμό Επιμελήτριας Α κλάδου Ε.Σ.Υ. Χειρουργικής Θώρακος στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, από 28-9-2012

Β. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ:

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΟΥ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ

♥ 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος ,Καρδιάς και Αγγείων, Αθήνα, 1 – 4 Ιουνίου 2000.

♥ 2^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο, Νίκαια, 9-12 Νοεμβρίου 2000.

♥ 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο & 1ο Βαλκανικό Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος – Καρδιάς – Αγγείων, Κω, 5 – 8 Σεπτεμβρίου 2002.

♥ 3ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια, 13 – 16 Νοεμβρίου 2002.

- ♥ 29ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα, 20 έως 24 Μαΐου 2003. Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου παρακολούθησα επίσης ένα σεμινάριο με θέμα : Υπέρταση 2003. Νέα δεδομένα, Νέες Κατευθυντήριες Συστάσεις.
- ♥ Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς και Αγγείων, με θέμα « Εξελίξεις στην Θωρακο – Καρδιοχειρουργική ». Θεσσαλονίκη, 21 & 22. 11. 2003.
- ♥ 1^ο Συνέδριο της Πανεπιστημιακής Ιατρικής Εταιρείας – Ιωάννινα, 13 – 15 Οκτωβρίου 2005.
Εκεί στις 13/10/2005 εκπαιδεύτηκα ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση απειλητικών για τη ζωή οξέων συμβάντων, στην αυτόματη εξωτερική απινίδωση, στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και σε εξειδικευμένες μεθόδους διατήρησης αεραγωγού.
- ♥ 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Λάρισα, 5– 7 Μαΐου 2006.
- ♥ 9^ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα, 6-8 Οκτωβρίου 2006.
- ♥ 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος–Καρδιάς–Αγγείων, Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα, 20-22 Απριλίου 2007.
- ♥ 10^ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα, 11-14 Οκτωβρίου 2007.
- ♥ Συνέδριο «Ημέρες Επείγουσας Προνοσοκομειακής Φροντίδας» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 11-13 Απριλίου 2008.
- ♥ 14^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 2^ο Διεθνές Νέων Ιατρών Ελλάδος, Αθήνα 9-11 Μαΐου 2008.
- ♥ 11^ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα 9-12 Οκτωβρίου 2008
- ♥ 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος – Καρδιάς και Αγγείων, Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008
- ♥ 35^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 5-9 Μαΐου 2009.
Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου παρακολούθησα την Επιστημονική εκδήλωση Αιματολογίας και Αιμοδοσίας, καθώς επίσης και το κλινικό φροντιστήριο με θέμα «Καρδιακή ανεπάρκεια: Νεώτερα δεδομένα».
- ♥ 15^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και του 3^{ου} Διεθνούς Forum Φοιτητών Ιατρικής & Νέων Ιατρών Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, 8-10 Μαΐου 2009.
- ♥ Συνέδριο «Καρκίνος Πνεύμονα», Κέρκυρα, 10-13 Ιουνίου 2010.
Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου παρακολούθησα και το σεμινάριο διακοπής καπνίσματος, την 10^η Ιουνίου 2010.

- ♥ 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος – Καρδιάς – Αγγείων, Αθήνα, 18-20 Νοεμβρίου 2010. Εκεί παρουσίασα και μία ομιλία με θέμα ένα κλινικό περιστατικό από το Νοσοκομείο της Λάρισας.
- ♥ 5^ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Αθήνα, 10, 11, 12 Φεβρουαρίου 2011. Επίσης κατά την διάρκεια του συνεδρίου παρακολούθησα και το κλινικό φροντιστήριο «Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα» στις 10/2/2011.
- ♥ 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-21 Μαΐου 2011 Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου παρουσίασα το θέμα «Ο μικροβιόκοσμος της πνευμονικής νεοπλασίας»(18/5/2011)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- ♥ 2^ο Διεθνές Συνέδριο του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού κέντρου. Αθήνα, 7 – 9 Δεκεμβρίου 2000.
- ♥ EACTS / ESTS Joint Meeting : Λισσαβόνα – Πορτογαλίας 16 – 19 Σεπτεμβρίου 2001.
- ♥ 2^ο EACTS / ESTS Joint Meeting. Βιέννη Αυστρίας 12 – 15 Οκτωβρίου 2003.
- ♥ 1^ο Διεθνές Καρδιοχειρουργικό Συνέδριο « The Euro-Asian Bridge » Αθήνα, 16 – 17 Ιανουαρίου 2004.
- ♥ 11^ο Διεθνές Συνέδριο Καρκίνου Πνεύμονα. Βαρκελώνη Ισπανίας 2 – 6 Ιουλίου 2005.
- ♥ 3^ο ESTS Spring Meeting, Cluj – Napoca, Ρουμανία, 12-13 Μαΐου 2006

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΗΜΕΡΙΔΕΣ – ΣΥΜΠΟΣΙΑ

- ♥ European School of Oncology Course melanoma and soft tissue sarcomas
- ♥ « Advanced Trauma Life Support Course » Φεβρουάριος 1999 στο Λαϊκό Νοσοκομείο, και
- ♥ Φεβρουάριος 2003 στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών (refreshment course). Τα παρακολούθησα επιτυχώς
- ♥ Επείγουσα Προνοσοκομειακή και Νοσοκομειακή Ιατρική διάρκειας 300 ωρών στο Νοσοκομείο Νίκαιας « Άγιος Παντελεήμων ». Νίκαια Πειραιώς, 23 9 / 98 έως 30 / 1 / 99.
- ♥ Σεμινάριο : « Τεχνικές στην Χειρουργική [How I do it]. Αθήνα, 31 Μαρτίου 2000.

- ♥ 8^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Καρδιοχειρουργικής του Γ. Π. Νοσοκομείου « Ο Ευαγγελισμός ». Θέμα : Τα Ανευρύσματα της Αορτής. Αθήνα, 9/ 6 / 2001.
- ♥ Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Καλλιθέα, 13 και 14 Ιουνίου 2001.
- ♥ Μεταπτυχιακό Σεμινάριο για την Ευθανασία της Ιεράς Συνόδου της Εκκλησίας της Ελλάδος. Αθήνα, 27/11/ 2001 έως 5/2/ 2002.
- ♥ Μεταπτυχιακό Σεμινάριο για τις αναπαραγωγικές Τεχνικές και την Εμβρυική εξέλιξη της Ιεράς Συνόδου της Εκκλησίας της Ελλάδος. Αθήνα, 12 / 2 / 02 έως 12 / 3 / 2002.
- ♥ Επιστημονική Διημερίδα « Ιογενείς Ηπατίτιδες Β & C » στο Γ. Ν. Δυτικής Αττικής « Αττικό ». Χαϊδάρι, 28 / 2 και 1 / 3 / 2003.
- ♥ Εξελίξεις στην Καρδιοθωρακική Χειρουργική – Επιστημονικό Συμπόσιο. Πάτρα, 15 Μαρτίου 2003.
- ♥ 16^ο Εαρινό Προσυνεδριακό Σεμινάριο με θέμα : «ΥΠΕΡΤΑΣΗ 2003: Νέα Δεδομένα - Νέες Κατευθυντήριες Συστάσεις ». Αθήνα, 20 / 5 / 2003.
- ♥ Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας με θέμα : « Πρωτοπαθής Καρκίνος του Πνεύμονα » Αθήνα, 4 / 10 / 03
- ♥ 14^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Μονάδας Αιμοδυναμικής και Επεμβατικής Καρδιολογίας με θέμα : Η Ενδοαγγειακή Θεραπεία των Αγγειακών Βλαβών της Καρδιάς, Καρωτίδων - Νεφρικών και Περιφερειακών Αγγείων » στο Π. Γ. Ν. Νίκαιας Πειραιά, 21 – 22 Οκτωβρίου 2003.
- ♥ CARDIAC SURGERY LEVEL I – EUROPEAN SCHOOL
Ευρωπαϊκό Σχολείο Χειρουργικής Θώρακος – Καρδιάς και Αγγείων.
Bergamo Ιταλίας, 7 – 12 Μαρτίου 2005.
Εκεί παρακολούθησα και το σεμινάριο “ The Heart Valve Prostheses Manufacturing” της εταιρείας SORIN στις 9/3/2005.
- ♥ 4ο Διαπανεπιστημιακό Συμπόσιο Ουρογυναικολογίας, 25 Ιουνίου 2005, Μέτσοβο Ιωαννίνων
- ♥ 1^η Αγγειοχειρουργική Ημερίδα, Ιωάννινα, 12 Νοεμβρίου 2005.
- ♥ Συμπόσιο << Ovarian Stimulation>>, Λάρισα, 1-2 Απριλίου 2006
- ♥ Σεμινάριο << Μεθοδολογία Έρευνας>>, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα, 14-16 Απριλίου 2006.
- ♥ 1^ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 27-28 Μαΐου 2006.

- ♥ Ημέρες Πνευμονολογίας 2006, Λάρισα, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006.
- ♥ CARDIAC SURGERY LEVEL III – EUROPEAN SCHOOL
Ευρωπαϊκό Σχολείο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Bergamo Ιταλίας, 13-18 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ Ημερίδα: «Νοσοκομειακές Λοιμώξεις», 25 Μαΐου 2007,
Αργοστόλι Κεφαλληνίας.
- ♥ BLS/AED Course, Λάρισα 11 Απριλίου 2008
- ♥ Επιστημονική Ημερίδα : Καρκίνος του Μαστού,3 Μαΐου 2008, Λάρισα
- ♥ 1^{ος} Μετεκπαιδευτικός κύκλος Εξειδίκευσης
Αντιβιοτικά: Δράση-Αντοχή-Θεραπεία με βάση τις ενδείξεις,
Λάρισα 13 Μαΐου 2008.
- ♥ 3^ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας του Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας,23-25 Μαΐου 2008. Κατά τη διάρκεια του συμποσίου
παρακολούθησα τα κλινικά εργαστήρια με θέματα
«Τεχνικές Αγγειοχειρουργικής» (23/5/2008), «Αγγειακή Απεικόνιση με
Υπερηχογραφία» (24/5/2008), «Θεραπεία φλεβικών κίρσων με laser»
(24/5/2008), «Η τέχνη της δημοσίευσης και παρουσίασης στην Ιατρική»
(25/5/2008)
- ♥ 20^η Ετήσια Ειδική Σύνοδος της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής
Εταιρείας, Ιωάννινα 6-7 Ιουνίου 2008.
- ♥ “Infertility and Art Update”, Λάρισα, 28-29 Μαρτίου 2009
- ♥ Ημερίδα « Η Αιμοεπαγρύπνηση στην Περιφέρεια, η συμβολή του Μοριακού
Ελέγχου στην Ασφάλεια του Αίματος», Βόλος 19 Ιουνίου 2009.
Εκεί παρουσίασα την ομιλία με θέμα «Βέλτιστη χρήση του αίματος. Η άποψη
του Καρδιοχειρουργού»
- ♥ 4^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο με θέμα «ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΚΑΡΔΙΟΘΩΡΑΚΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ», Πάτρα, 12 και 13/12/2009
- ♥ Α Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του Χειρουργικού Τομέα, Ιατρικού
Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με θέμα «Λοιμώξεις στην Χειρουργική»
ΒΙΟΠΟΛΙΣ, 15 Δεκεμβρίου 2009.
- ♥ Παρακολούθησα τον κύκλο Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του Χειρουργικού
Τομέα Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με θέμα «Φλεβική
Θρομβοεμβολική Νόσος και Επούλωση ιστών», ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα,
16 Μαρτίου 2010.
- ♥ Ημερίδα «Πρόληψη στη Γυναικολογία. Καρκίνος – Αντισύλληψη» της
Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
16 αρτίου 2010.

- ♥ Παρακολούθησα τις εργασίες του Συμποσίου Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος – Καρδιάς – Αγγείων, Λάρισα, 19-20 Μαρτίου 2010.
Κατά τη διάρκεια τους συμποσίου παρουσίασα μία ομιλία με θέμα τις Αιμορραγίες
- ♥ Παρακολούθησα τον κύκλο Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του Χειρουργικού Τομέα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «Ογκολογία-Χειρουργική Αποκατάσταση», ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα, 2 Νοεμβρίου 2010
Κατά τη διάρκεια των μαθημάτων παρουσίασα το θέμα «Χειρουργική Αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα»
- ♥ Ημέρες Πνευμονολογίας που οργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Τσαγκαράδα Πηλίου, 9-11 Σεπτεμβρίου 2011
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «Εισαγωγή στις βασικές αρχές εκπαίδευσης και έρευνας στη Χειρουργική», ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα, 27 Σεπτεμβρίου 2011
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος με θέμα «Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος», ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα, 8 Νοεμβρίου 2011
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος με θέμα «Χειρουργική Ογκολογία», ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα, 13 Δεκεμβρίου 2011
- ♥ Διημερίδα Όγκοι Βλαστικών Κυττάρων: Νεότερα Δεδομένα στην Αντιμετώπιση της Νόσου και των Επιπλοκών της Θεραπείας, Λάρισα, 16 και 17 Ιανουαρίου 2012
- ♥ 2^η Συνεδρίαση Ομάδας Εργασίας Χειρουργικής Θώρακος, Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας, 20 Ιανουαρίου 2012
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «Λοιμώξεις στη Χειρουργική», ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα, 24 Ιανουαρίου 2012
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «Ηθική-δεοντολογία,εκπαίδευση και έρευνα στη Χείρουργική» 25 Σεπτεμβρίου 2012, ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα,
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: «Χειρουργικά προβλήματα της τρίτης ηλικίας» 6 Νοεμβρίου 2012, ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα
- ♥ Κύκλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «Χειρουργική Ογκολογία» 11 Δεκεμβρίου 2012, ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα
- ♥ Συνολικά παρακολούθησα Κύκλο Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας 30 ωρών

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Plasma Levels of TGF b1, in healthy blood donors and patients with and without distant metastases.

A. Chloraki, N. Myllonakis, C. Farfarelos, M. Kalkouni, Tsantsaridou, B. Lisseos, P. Kosmidis, I. Thoua
8th Congress of the European Society of Surgical Oncology.
Dublin, September 4 – 7, 1996.
- Off – Pump Coronary Artery is associated with reduced early postoperative morbidity.

S. Prapas, G. Palatianos, M. Panagiotou, E. Papadakis, C. Triantafillou, Th. Karaikos, A. Tsantsaridou, N. Zarbis, M. Vassili, P. Stratigi.
2nd International Meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, December 7- 9, 2000.
- Cardiac Surgery in very old patients

C. Triantafillou, A. Tsantsaridou, A. Guika, G. Palatianos
2nd International Meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center. Athens, December 7- 9, 2000.
- Early Clinical Experience with the On – X mechanical valve.

A. Tsantsaridou, G. M. Palatianos, O. Daligarou, J. Paraskevaidis.
2nd International Meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center. Athens, December 7 – 9, 2000.
- Sputum Cytology Examination as a follow-up control method for operatively treated lung cancer patients.

Desimonas Nikolaos, Tagarakis Georgios, Tsantsaridou Angeliki, Hevas Athanasios, Chnaris Asterios, Kalafati Georgia, Alvanos Asterios, Liouras Vassilios, Vardouli Eleftheria, Tsantilas Apostolos, Konstantinou Marios, Tsilimingas Nikolaos B.
18th World Congress, World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Kos Island, Greece, April 30-May3,2008.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- ♥ Μ. Παναγιώτου, Γ. Αστράς, Σ. Πράπας, Α. Τσαντσαρίδου, Ε. Παπαδάκης, Γ. Παλατιανός.

Στεφανιαία παράκαμψη χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία.
Πρώιμα κλινικά αποτελέσματα και σύγκριση με την κλασική τεχνική.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς και Αγγείων. Αθήνα, 1 – 4 Ιουνίου 2000.

- ♥ Α. Τσαντσαρίδου.

Σκέψεις προς συζήτηση στη νέα χιλιετία.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς και Αγγείων. Αθήνα, 1 – 4 Ιουνίου 2000.

- ♥ Ε. Γ. Παπαδάκης, Γ. Μ. Αστράς, Σ. Ν. Πράπας, Κ. Δ. Τριανταφυλλου, Μ. Σ. Παναγιώτου, Δ. Πρωτόγερος, Α. Τσαντσαρίδου, Ι. Παρασκευαΐδης Γ. Μ. Παλατιανός.

Διορθωτικές Επεμβάσεις Μιτροειδικής Ανεπάρκειας. Εξαετής εμπειρία και παρακολούθηση.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς και Αγγείων. Αθήνα, 1 – 4 Ιουνίου 2000.

- ♥ Α. Τσαντσαρίδου, Γ. Αστράς, Σ. Πράπας, Μ. Παναγιώτου, Κ. Τριανταφύλλου, Ε. Παπαδάκης Ο. Δαληγγάρου, Ι. Παρασκευαΐδης Γ. Παλατιανός.

Ενας χρόνος εμπειρία με τις βαλβίδες On – X.
Πρώιμα αποτελέσματα από τη χρήση της βαλβίδος.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς και Αγγείων. Αθήνα, 1 – 4 Ιουνίου 2000.

- ♥ Μ. Ι. Γεραζούνης, Ευστ. Μεταξάς, Μ. Μουστάρδας, Ν. Τζατζαδάκης, Αγγελική Τσαντσαρίδου.

Επίκτητο τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο : Επιπλοκή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο & 1^ο Βαλκανικό Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς, & Αγγείων.
Κώς, 5 – 8 Σεπτεμβρίου 2002.

- ♥ Α. Τσαντσαρίδου.

Ηπατίτις και καρκίνος Πνεύμονος.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο & 1^ο Βαλκανικό Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων.
Κως, 5 – 8 Σεπτεμβρίου 2002.

- ♥ X. Δρακούλης και Αγγελική Τσαντσαρίδου, Ο. Τσαντσαρίδου,
Λ. Καρασαββίδου, Λ. Φουντουλάκη, Μ. Μηναδάκη, Μ. Γεραζούνης.
- Επιπολασμός Ηπατίτιδος Β & C σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος.
29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο.
Αθήνα, 20 – 24 Μαΐου 2003.
- ♥ A. Τσαντσαρίδου, Γ.Καλαφάτη, Ν.Δεσιμόνας,Α.Χέβας,
Δ.Κυπαρισσόπουλος, Γ. Φιλιππακόπουλος, Χ.Φορούλης, Β.Λιούρας,
Ν.Τσιλιμίγκας
- Όγκοι μεσαυλίου: εξαετής εμπειρία.
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς& Αγγείων
Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ A. Τσαντσαρίδου, Γ. Καλαφάτη, Ν. Δεσιμόνας, Α. Χέβας,
Δ. Κυπαρισσόπουλος, Γ. Φιλιππακόπουλος, Χ. Φορούλης, Β.Λιούρας,
Θ.Κερενίδου, Ν. Τσιλιμίγκας.
- Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου πνεύμονος : αναδρομική μελέτη στη
Θεσσαλία.
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς& Αγγείων
Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ Γ.Καλαφάτη, Ν.Δεσιμόνας, Α.Χέβας, Β.Λιούρας, Α.Τσαντσαρίδου,
Δ.Κυπαρισσόπουλος, Γ.Φιλιππακόπουλος,Χ.Φορούλης, Ν.Τσιλιμίγκας
- Χειρουργική αντιμετώπιση περικαρδιακών συλλογών
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς& Αγγείων
Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ Β.Λιούρας, Α.Χέβας, Γ.Καλαφάτη,Ν.Δεσιμόνας,Α.Τσαντσαρίδου,
Δ.Κυπαρισσόπουλος, Ν.Τσιλιμίγκας.
- Πρωτοπαθές σεμίνωμα μεσαυλίου με πρώτη εκδήλωση σύνδρομο άνω κοίλης
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς& Αγγείων
Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ Ν.Δεσιμόνας, Α.Χέβας, Γ.Καλαφάτη, Α.Τσαντσαρίδου,
Δ.Κυπαρισσόπουλος, Γ.Φιλιππακόπουλος, Χ.Φορούλης, Β.Λιούρας,
Ν.Τσιλιμίγκας
- Η εξωυπεζωκοτική τοποθέτηση σωλήνα ως επιπλοκή θωρακικής
παροχέτευσης
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς& Αγγείων
Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.
- ♥ Β.Λιούρας, Α.Χέβας, Γ.Καλαφάτη, Ν.Δεσιμόνας, Α.Τσαντσαρίδου,
Δ.Κυπαρισσόπουλος,Χ.Φορούλης, Ν.Τσιλιμίγκας.

Επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση των θωρακικών κακώσεων
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη, 9-11 Νοεμβρίου 2006.

- ♥ Ευάγγελος Παπαναστασίου, Αγγελική Τσαντσαρίδου, Νικόλαος Β. Τσιλιμίγκας

Χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα.
Αναδρομική μελέτη στο Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων
του Π..Γ.Ν.Λάρισας
14^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ελλάδος και 2^ο Διεθνές Forum
Φοιτητών Ιατρικής & Νέων Ιατρών Ελλάδος
Αθήνα, 9-11 Μαΐου 2008.

- ♥ Ευάγγελος Παπαναστασίου, Αγγελική Τσαντσαρίδου, Νικόλαος Β. Τσιλιμίγκας

Μεταμόσχευση καρδιάς
14^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ελλάδος και 2^ο Διεθνές Forum
Φοιτητών Ιατρικής & Νέων Ιατρών Ελλάδος
Αθήνα, 9-11 Μαΐου 2008.

- ♥ Ευάγγελος Παπαναστασίου, Αγγελική Τσαντσαρίδου, Νικόλαος Β. Τσιλιμίγκας

Παρουσίαση 4 περιστατικών όγκων μεσαυλίου που αντιμετώπιστηκαν
στη θωρακοχειρουργική κλινική του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας
14^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ελλάδος και 2^ο Διεθνές Forum
Φοιτητών Ιατρικής & Νέων Ιατρών Ελλάδος
Αθήνα, 9-11 Μαΐου 2008.

- ♥ Τσαντσαρίδου Α., Πετεινάκη Ε., Κλάψα Δ., Χέβας Α., Καλαφάτη Γ., Δεσιμόνας Ν., Σανταϊτίδης Η., Ταγαράκης Γ., Στρούμπος Χ., Τσιλιμίγκας Ν.

Επιστράτευση της PCR στην διαγνωστική προσέγγιση των βαλβιδοπαθειών
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

- ♥ Τσαντσαρίδου Α., Χέβας Α., Δεσιμόνας Ν., Καλαφάτη Γ., Σανταϊτίδης Η., Ταγαράκης Γ., Στρούμπος Χ., Σιμόπουλος Β., Τσιλιμίγκας Ν.

Πρωτοπαθής πνευμοθώρακας: ο ρόλος της PCR στην θεραπευτική
Αντιμετώπιση
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

- ♥ Τσαντσαρίδου Α., Πετεινάκη Ε., Χέβας Α., Δεσιμόνας Ν., Καλαφάτη Γ., Σανταϊτίδης Η., Λιούρας Β., Ταγαράκης Γ., Στρούμπος Χ., Τσιλιμίγκας Ν.

Συσχέτιση του καρκίνου του πνεύμονα με διάφορους ιούς
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Τσαντσαρίδου Α.

Σύγχρονες αντιλήψεις για τη βιολογία της αθηρωματικής πλάκας
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Λιούρας Β., Ταγαράκης Γ., Μπαντούρ Α., Χνάρης Α., Σιμόπουλος Β., Τσαντσαρίδου Α.,
Δεσιμόνας Ν., Τσιλιμίγκας Ν.

Παρουσίαση περιστατικού σεμινώματος πρόσθιου μεσοθωρακίου
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Μπαντούρ Α., Ταγαράκης Γ., Στρούμπος Χ., Χνάρης Α., Λιούρας Β., Τσαντσαρίδου Α., Καροτσάκη
Θ., Τσιλιμίγκας Ν.

Ο ρόλος της CRP-MB και της τροπονίνης Ι στην παρακολούθηση μετεγχειρητικής μυοκαρδιακής
βλάβης
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Τσαντσαρίδου Α., Δεσιμόνας Ν., Καλαφάτη Γ., Χνάρης Α., Σανταϊτίδης Η., Ταγαράκης Γ.,
Στρούμπος Χ., Μπαντούρ Α., Στραβέλα Σ., Τσιλιμίγκας Ν.

Πλευροδεσία με δοξκυκλίνη : Θεραπεία ασθενούς με εμμένοντα πνευμοθώρακα σε έδαφος
πνευμονικής ίνωσης
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Ταγαράκης Γ., Χέβας Α., Μπαντούρ Α., Δασκαλόπουλος Μ., Στρούμπος Χ., Τσαντσαρίδου Α.,
Καλαφάτη Γ., Σιμόπουλος Β., Τσιλιμίγκας Ν.

Πλευρόδεση σε κακοήθεις πλευριτικές συλλογές με μπλεομυκίνη: ετήσια αποτελέσματα
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Καλαφάτη Γ., Ταγαράκης Γ., Χέβας Α., Μπαντούρ Α., Σιμόπουλος Β., Στρούμπος Χ., Αντωνόπουλος
Ν., Δεσιμόνας Ν., Τσιλιμίγκας Ν.

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού μυοϊνοβλαστικού σαρκώματος
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Τσαντσαρίδου Α., Καλαφάτη Γ., Ταγαράκης Γ., Δεσιμόνας Ν., Σανταϊτίδης Η., Αντωνόπουλος Ν.,
Στρούμπος Χ., Γαρούφας Κ., Τσαντίλας Α., Αυξωνίδης Γ., Τσιλιμίγκας Ν.

Χειρουργική αντιμετώπιση ενός σπάνιου όγκου διαφράγματος

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων
Θεσσαλονίκη 28-30 Νοεμβρίου 2008.

♥ Αγγελική Τσαντσαρίδου

Εχινόκοκκος κύστη: 8ετής εμπειρία Καρδιο-Θωρακοχειρουργικής κλινικής
35^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 5-9 Μαΐου 2009

- ♥ 1) Σπάνιο περιστατικό εχινόκοκκου κύστης καρδιάς
- 2) Μύξωμα
- 3) Θύμωμα παρουσιάσθηκαν προφορικά μαζί με φοιτητές στο

15^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής & Νέων Ιατρών Ελλάδος,
Θεσσαλονίκη 8-10 Μαΐου 2009.

- ♥ Στην ημερίδα « Η Αιμοεπαγρύπνηση στην Περιφέρεια, η συμβολή του Μοριακού Ελέγχου στην Ασφάλεια του Αίματος» (Βόλος 19 Ιουνίου 2009) παρουσίασα την ομιλία με θέμα «Βέλτιστη χρήση του αίματος. Η άποψη του Καρδιοχειρουργού»

♥ Αγγελική Τσαντσαρίδου

- 1) Βακτηριολογική ανάλυση νεοπλασματικού ιστού σε ασθενή με καρκίνο του πνεύμονα και
- 2) Συσχέτιση του καρκίνου του πνεύμονα με τον αιμόφιλο της γρίπης προφορικές ανακοινώσεις στο Συνέδριο «Καρκίνος Πνεύμονα», Κέρκυρα 10-13 Ιουνίου 2010

- ♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Γ. Καλαφάτη, Α. Τσαντσαρίδου, Ν. Δεσιμόνας, Ν. Μιχαήλ, Σ. Καρακολίδης, Α. Σχορειανίτη, Κ. Κοντοθανάση, Β. Σιμόπουλος, Γ. Αυξωνίδης, Ν.Β. Τσιλιμίγκας
Τραχειοστομία στη Μονάδα Καρδιοθωρακοχειρουργικής. Παρουσίαση αποτελεσμάτων ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

- ♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Α. Μπαντούρ, Φ. Τσολάκη, Α. Τσαντσαρίδου, Β. Λιούρας, Ν. Μιχαήλ, Μ. Δασκαλόπουλος, Β. Σιμόπουλος, Β. Μήτηλης, Ν. Δεσιμόνας, Ν.Β. Τσιλιμίγκας
Σύνδρομο Horner μετά από επέμβαση Bentall- μία ασυνήθιστη επιπλοκή
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

- ♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Ν. Μιχαήλ, Δ. Καραγγέλης, Α. Χέβας, Α. Τσαντσαρίδου, Ν. Δεσιμόνας, Γ. Καλαφάτη, Χ. Σουλειμάνης, Κ. Γαλλής, Α. Ντέφα, Ν. Τσιλιμίγκας
Περικαρδιακά παράθυρα με πρόσθια θωρακοτομή-Αποτελέσματα ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

- ♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Β. Λιούρας, Ν. Μιχαήλ, Α. Τσαντσαρίδου, Α. Μπαντούρ,

Ν.Δεσιμόνας, Γ. Καλαφάτη, Μ. Δασκαλόπουλος, Η. Τσαγγαλάς, Ν. Τσιλιμίγκας
Ενδαγγειακή αντιμετώπιση παθήσεων θωρακικής αορτής-αποτελέσματα ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Γ. Καλαφάτη, Β. Λιούρας, Α. Τσαντσαρίδου, Γ. Σκουμής,
Δ. Καραγγέλης, Α. Μπαντούρ, Ν. Δεσιμόνας, Ε. Αρσενάς, Ν.Β. Τσιλιμίγκας
Άμεση θωρακοσκοπήση-παρουσίαση αποτελεσμάτων ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Ν. Δεσιμόνας, Γ.Σκουμής, Αγγελική Τσαντσαρίδου, Βασίλειος
Λιούρας, Αθανάσιος Χέβας, Δήμος Καραγγέλης, Αστερινός Χνάρης, Νικόλαος
Μιχαήλ, Μάριος Ε. Δασκαλόπουλος, Ν.Β. Τσιλιμίγκας
Υποξιφοειδικό περικαρδιακό παράθυρο-αποτελέσματα ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Αθανάσιος Χέβας, Αγγελική Τσαντσαρίδου, Ν. Δεσιμόνας, Ε. Σδούκου, Α. Χαπίτα,
Α. Ρεντζούλας, Π. Σπανού, Π. Διαμαντή, Ε. Κουτσομιχάλη,
Ν.Β. Τσιλιμίγκας
Πρόσθια μεσοθωρακοτομή-παρουσίαση αποτελεσμάτων ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

♥ Γ.Ι. Ταγαράκης, Ν. Δεσιμόνας, Α. Τσαντσαρίδου, Δ. Καραγγέλης, Α. Χνάρης,
Α.Χέβας, Γ. Καλαφάτη, Ν. Μιχαήλ, Ε. Βαιλείου, Γ. Αυξωνίδης, Ν.Β. Τσιλιμίγκας
Τραχηλική μεσοθωρακοσκοπήση-παρουσίαση αποτελεσμάτων ενός έτους
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων,
Αθήνα 18-20 Νοεμβρίου 2010

♥ Α.. Τσαντσαρίδου, Ι. Παπασωτηρίου, Μ. Παλαμούτη, Ο. Τσαντσαρίδου
Ο μικροβιόκοσμος της πνευμονικής νεοπλασίας
Προφορική ανακοίνωση στο
37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-21 Μαΐου 2011

ΑΡΘΡΑ – ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ σε ξένα περιοδικά

- 1) V.K. Kouritas, [A. Tsantsaridou](#), K. Tepetes, N. Tsilimingas, K.I. Gourgoulianis, P.A. Molyvdas, C. Hatzoglou
Effect of histamine on electrophysiology of human parietal pleura
Molecular and Cellular Endocrinology 332 (2011) 271-276
- 2) Georgios Tagarakis, Dimos Karangelis, Andony J Baddour, Nicholas Desimonas, [Angeliki Tsantsaridou](#), Marios E Daskalopoulos, Dimitrios Papadopoulos, Nikolaos B. Tsilimingas
Coronary artery surgery in a man with achondroplasia: a case report
Journal of Medical Case Reports 2010, 4:348
- 3) George D Katopodis, Ioanna N Grivea, [Angeliki J Tsantsaridou](#), Spyros Pournaras, Efi Petinaki, George A Syrogiannopoulos
Fucidic acid and clindamycin resistance in community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections of Central Greece
BMC Infectious Diseases 2010, 10:351
- 4) Dimos Karangelis, Georgios I Tagarakis, Serapheim Chlapoutakis, Dimitrios Papadopoulos, Apostolos Roubelakis, Athanasios Hevas, Marios E Daskalopoulos, [Angeliki Tsantsaridou](#), Stefania Lampoura and Nikolaos B Tsilimingas
How many lobes do you see?
Journal of Cardiothoracic Surgery 2011, 6:145
- 5) Georgios I Tagarakis, Dimos Karangelis, [Angeliki Tsantsaridou](#), Fani Tsolaki, Marios E Daskalopoulos, Athanasios Hevas, Katerina Kyriakaki, Konstantinos Stamoulis, Stefania Lampoura, Nikolaos Tsilimingas.
Poland' s syndrome and recurrent pneumothorax: is there a connection?
Journal of Cardiothoracic Surgery 2011, 6:32
- 6) Dimos Karangelis, Georgios I Tagarakis, [Angeliki Tsantsaridou](#), Nikolaos Tsilimingas.
Computerized tomographic coronary angiography in diagnostics of cardiac echinococcus.Annals of Cardiac Anaesthesia Vol 14:1 Jan-Apr-2011
- 7) Panagiotis Apostolou, [Aggeliki Tsantsaridou](#), Ioannis Papasotiriou, Maria Toloudi, Marina Chatzioannou and Gregory Giamouzis.
Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples. Journal of Cardiothoracic Surgery 2011, 6:137
- 8) N.A. Desimonas, [A. Tsantsaridou](#), A. Tsantilas, N.B. Tsilimingas.
Simultaneous Chest Tube Drainage and Minimally Invasive Pleural Biopsy How I Do It. Hellenic Journal of Surgery 2012;84:3
- 9) Spiliopoulos K., Chnaris A., [Tsantsaridou A.](#), Tsilimingas N.B.
The route of a bullet through the chest and its minimal effect: a report of a "lucky" case sustained gunshot-induced penetrating thoracic injury and review of the literature. Chirurgia 2012 April;25:125-7
- 10) Kyriakos Spiliopoulos, [Angeliki Tsantsaridou](#), Rodula Papamichali, Konstantina Kimpouri, Nikolaos S. Salemis, George K. Koukoulis, Nikolaos B. Tsilimingas.
Recurrent Spontaneous Pneumothorax in a 42 Years Old Woman With Pulmonary Lymphangioidomatosis: Insights and Pitfalls of the Surgical Treatment. Journal of Clinical Medicine Research, Vol 5, No 1, February 2013

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Δίδαξα στα Ι.Ε.Κ. – Σχολή Ε.Κ.Α.Β. Ιωαννίνων επείγουσα Ιατρική, κατά την περίοδο 2^{ου} εξαμήνου του έτους 2005.
- Παρουσίασα εκπαιδευτικό έργο στην Κλινική Χειρουργική Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κάνοντας μαθήματα στους φοιτητές, στο νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό.
- Συμμετείχα σε ημερίδα ενημέρωσης ατόμων τρίτης ηλικίας αναφορικά με Καρδιαγγειακά προβλήματα στα ΚΑΠΗ Λάρισας, 4 Ιουνίου 2008.
- Συμμετείχα σε κύκλο εκπαιδευτικών μαθημάτων με παρουσίαση ομιλίας για τον καρκίνο του πνεύμονα στις 2-11-2010, Βιόπολις, Λάρισα
- Δίδαξα το μάθημα «Χειρουργικές Παθήσεις Καρδιάς» σε νοσηλευτικό προσωπικό το έτος 2010 και 2011 και το μάθημα «Μεταμοσχεύσεις» το έτος 2011, 2012 στο πρόγραμμα παθολογικής και χειρουργικής νοσηλευτικής ειδικότητας

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- ♥ Αγγλικά
- ♥ Γερμανικά σε μικρό επίπεδο γνώσης

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

- ♥ Ιατρικός Σύλλογος Λάρισας.
- ♥ Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Θώρακος – Καρδιάς και Αγγείων.
- ♥ Membership of the European Society of Thoracic Surgeons.Pulmona
- ♥ Membership of the World Lung Cancer Society.
And a member of good standing of the international association for the study of lung cancer. May 1, 2006.
- ♥ Membership of the Swedish Society of Thoracic Surgeons in
Stockholm. (Δεκέμβριος 2004)
- ♥ Membership Ιατρικός Σύλλογος Αγγλίας

ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

♥ Κάτοχος ECDL Progress Certificate (κάτοχος 6/11/2004), CAMBRIDGE-WORD και INTERNET (2012,2013)

♥ Κάτοχος ATLS, BLS/AED

♥ Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής με θέμα :

“Συσχέτιση του καρκίνου του πνεύμονα με διάφορους ιούς» πού ξεκίνησε το έτος 2008 και παρουσιάστηκε στις 30-1-2013 στην επταμελή επιτροπή αξιολόγησης

♥ Είμαι συγγραφέας πέντε βιβλίων:

- 1) Η ΑΚΡΗ ΤΟΥ ΝΗΜΑΤΟΣ
ISBN 13: 978-960-387-906-0 ,Γκιούρδας Εκδοτική
- 2) Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ
ISBN 13: 978 960 387 928 2 , Γκιούρδας Εκδοτική
- 3) Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΙΟΥΣ
ISBN 13: 978 960 387 853 7, Γκιούρδας Εκδοτική
- 4) ΘΩΡΑΚΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ
ISBN 13: 978 -960-387-926-8, Γκιούρδας Εκδοτική
- 5) ΑΘΑΝΑΤΟΙ
ISBN 978-618-80202-0-7 , «Η κατ ανατολάς πύλη» Εκδόσεις

♥ Συμμετείχα στην συγγραφή του βιβλίου «ΕΠΙΤΟΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ-ΘΩΡΑΚΟΣ», ιδιαίτερα τα κεφάλαια παθήσεις αορτικής, μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας (ISBN 978-960-93-2015 3)

Πρόλογος.....	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	5
Εισαγωγή	5
Human Papilloma Virus (HPV) Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων	7
Hepatitis B Virus (HBV) Ιός Ηπατίτιδας Β	11
Human Herpes Virus (HHSV) Ιός του Απλού Έρπητα	13
Epstein Barr Virus (EBV) Ιός Epstein Barr	17
Cytomegalovirus (CMV) Κυτταρομεγαλοϊός	21
Βακτήρια και Μύκητες	23
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
Σκοπός της διατριβής αυτής	27
Υλικό – μέθοδοι	27
Ασθενείς στο πρώτο πείραμα.....	28
Ασθενείς στο δεύτερο πείραμα.....	31
Μεθοδολογία στο πρώτο πείραμα.....	35
Μεθοδολογία στο δεύτερο πείραμα	38
Αποτελέσματα	45
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	73

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα και βαρύτητα των νεοπλασματικών νοσημάτων τόσο στις Δυτικές όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες καθιστά την ανάγκη για συντονισμένες ερευνητικές προσπάθειες παγκοσμίως στον τομέα αυτό ολοένα και πιο επιτακτική. Η έρευνα της πολυπαραγοντικού τύπου αιτιολογίας των νεοπλασιών έχει οδηγήσει στη συσχέτιση των καρκινικών νοσημάτων, τόσο σε κλινικό-επιδημιολογικό, όσο και σε πειραματικό-εργαστηριακό επίπεδο, με διάφορους μικροοργανισμούς, τόσο της κατηγορίας των ιών όσο και των βακτηρίων. Παρότι δεν υπάρχει γενικευμένη συμφωνία μεταξύ των επιστημόνων σχετικά με το ποιοί μικροοργανισμοί και υπό ποιές συνθήκες οδηγούν στην καρκινογένεση συγκεκριμένου τύπου, φαίνεται ότι η προαναφερθείσα συσχέτιση έχει βάσιμο υπόβαθρο.

Ορμώμενοι από τα παραπάνω, κατευθυνθήκαμε προς την εκπόνηση της παρούσης έρευνας αναφορικά με τον καρκίνο του πνεύμονα και την πιθανή αιτιολογική συσχέτισή του με συγκεκριμένους, συχνά ενοχοποιούμενους ιούς (ιό ηπατίτιδας Β, Human papilloma virus, Epstein-Barr virus, Human Herpes Virus, Cytomegalovirus). Επιπλέον, και πέρα από τα στενά όρια της διατριβής (πρώτο πείραμα), προχωρήσαμε και στον έλεγχο παρόμοιας συσχέτισης και για τα βακτήρια (δεύτερο πείραμα) καθόσον μας δόθηκε η αντίστοιχη πρακτική δυνατότητα.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνεισέφεραν στην διεξαγωγή της μελέτης, και ιδιαίτερα τον διευθυντή και επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Νικόλαο Τσιλιμίγκα, τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, κ. Αηδονίδη Ισαάκ Επ. Καθηγητή Τμήματος Ιατρικής ΠΘ, κ. Πουρνάρα Σπυριδωνα, Επ. Καθηγητή Μικροβιολογίας, κ. Παπανδρέου Χρήστο, Καθηγητή Ογκολογίας, κ. Συρογιαννόπουλο Γεώργιο, Καθηγητή Παιδιατρικής, κ. Μακαρίτση Κωνσταντίνο, Επ. Καθηγητή Παθολογίας, κ. Τζώρτζη Βασίλειο, Επ. Καθηγητή Ουρολογίας, που με το ενδιαφέρον, τη στήριξη και τις συμβουλές τους συνέβαλαν στην βελτίωση του παρόντος πονήματος.

Ευχαριστώ την κυρία Πετεινάκη Ευθυμία Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, τον κ. Παπασωτηρίου Ιωάννη, ογκολόγο – γενετιστή – μικροβιολόγο του Ερευνητικού Κέντρου Καρκίνου στον Φιλώτα Νομού Φλώρινας, τον κ. Αποστόλου Παναγιώτη, βιολόγο του ιδίου κέντρου στην Φλώρινα, την κ. Παλαμούτη Μαρία, επιμελήτρια Μικροβιολογίας στο Νοσοκομείο Βέροιας για την συμμετοχή τους στις εργαστηριακές εξετάσεις των νεοπλασματικών ιστικών δειγμάτων και την χρηματοδότηση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους ιατρούς για την βοήθειά τους στην προσπάθεια πραγματοποίησης αυτού του ερευνητικού έργου – διατριβή, την συμπαράσταση, συμβουλές, υποδείξεις.

Ευχαριστώ τους ασθενείς για την συμμετοχή τους, με την συγκατάθεση των οποίων αποθηκεύθηκαν και επεξεργάστηκαν τμήματα ιστών από τις πνευμονικές τους νεοπλασίες.

Αφορμή της συγγραφής του βιβλίου ήταν ο καρκίνος τραχήλου μήτρας και η ανακάλυψη του Human Papilloma Virus (HPV).

Ευχαριστώ όλους όσους ανέβασαν πληροφορίες και εικόνες για το θέμα αυτό στο διαδίκτυο. Πολλές από αυτές υπάρχουν στο βιβλίο.

Ευχαριστώ τους ιατρούς για τις παρουσιάσεις τους στα συνέδρια.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι 1.35 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζονται ετησίως. Είναι η πιο συχνή μορφή κακοήθειας και η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως.¹

Σε ποσοστό 99% οι κακοήθεις όγκοι ξεκινούν από το αναπνευστικό επιθήλιο. Διακρίνονται σε α) μικροκυτταρικού τύπου (**Small Cell Lung Cancer**) 15% και β) μη μικροκυτταρικού τύπου (**Non Small Cell Lung Cancer**) που περιλαμβάνει τρεις κυρίως υπότυπους, το πλακώδες, το αδενοκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα.

Παρ' όλες τις θεραπευτικές παρεμβάσεις δηλαδή την χειρουργική εξαίρεση των χωροκατακτητικών εξεργασιών, την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, η πρόγνωση παραμένει πτωχή.

Μέχρι σήμερα δεν έχουμε κατανοήσει πλήρως την παθοφυσιολογία της καρκινογένεσης. Θεωρούμε ότι οφείλεται σε πολλούς ενδογενείς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Τα κριτήρια με τα οποία συμπεραίνεται η αιτιοπαθογένεια του καρκίνου είναι επιδημιολογικά και μοριακά. Βασίζονται κυρίως σε μελέτες των κυτταρικών σειρών σε πειραματόζωα και στους ανθρώπους.²

Το κάπνισμα είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του πνευμονικού καρκίνου.¹ Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν την εμπλοκή των λοιμώξεων και χρόνιων φλεγμονών στην δημιουργία νεοπλασιών ανεξάρτητα ή συνεργικά με το κάπνισμα.^{3,4,5,6}

Σε ποσοστό 10-20% διάφοροι ιοί ενοχοποιούνται για καρκινογένεση. Οι ογκογόνοι ιοί χρησιμοποιούν τον κυτταρικό μηχανισμό – εξοπλισμό του ξενιστή για να επιβιώσουν

και να πολλαπλασιασθούν, ενώ ταυτόχρονα επάγουν γονιδιακές αλλαγές, ανώμαλη ανάπτυξη διαταράσσοντας τους κυτταρικούς κύκλους.⁷ Το γονιδίωμα των ιών αυτών ανιχνεύεται στους νοσούντες. Ο αποικισμός και η λοίμωξη οδηγεί σε μεταλλάξεις. Η ογκογένεση είναι ταυτόσημη με το αυξημένο ιϊκό φορτίο ή/και με την ανοσοκαταστολή του ξενιστή.⁸

Οι ογκογόνοι ιοί κατηγοριοποιούνται σε DNA και RNA με υποδιαιρέσεις σε ηπατοDNA ιούς, ερπητο-ιοούς, παπιλόμα-ιοούς, ρετρο-ιοούς και φλαβο-ιοούς (RNA).⁹

Παραδείγματα τέτοιων ιών είναι: α) ιοί ηπατίτιδας B (HBV) και C (HCV) που προξενούν ηπατώματα, β) ο ιός HTLV-1 που οδηγεί σε λευχαιμίες, γ) ο ιός Epstein Barr (EBV) που συσχετίζεται με λέμφωμα Burkitt, Hodgkin και ρινοφαρυγγικό καρκίνο, δ) ο Human Papilloma Virus (HPV) υπεύθυνος για τον καρκίνο τράχηλου μήτρας, ε) ο Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 υπότυπος σε ασθενείς με AIDS που προκαλεί ευκαιριακές κακοήθειες. Συνήθως εμφανίζονται στη μέση ηλικία. Άλλοι ένοχοι ιοί είναι ο Human Herpes Virus (HHSV) 8 (: ανθρώπινος ερπητο-ιός), SV-40 (Simian).^{10,11}

Το ιϊκό στοιχείο ενδέχεται μαζί με άλλους παράγοντες να συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου. Για παράδειγμα, ο ιός SV40 σε συνδυασμό με έκθεση στον αμίαντο υποθάλπει την δημιουργία μεσοθηλιώματος. Σε άλλες κακοήθειες ο ιός προσδιορίζει τον φαινότυπο του ήδη εγκατεστημένου όγκου, συμμετέχοντας στην ανάπτυξη και όχι στην έναρξή του. Σε αυτήν την ομάδα ανήκει ο ιός EBV ένοχος για τον καρκίνο του μαστού, στομάχου και για τη νόσο Hodgkin, όπως επίσης και οι πολυόμα-ιοί.

Αντίθετα οι αδενο-ιοί δεν σχετίζονται με τους ανθρώπινους καρκίνους, καθώς μερικά μόνο στελέχη τους διαθέτουν ογκογονικές ιδιότητες. Το ίδιο ισχύει και για τους πολυόμα-ιοούς των οποίων η κακοήθης συμπεριφορά διερευνάται. Παράλληλα μελετώνται και άλλοι παράγοντες.²

Human Papilloma Virus (HPV) Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων

Ο HPV μετά το κάπνισμα, θεωρείται η δεύτερη αιτία πνευμονικού καρκίνου. Οι υπότυποι 16, 18, 31 και 33 είναι οι πιο επικίνδυνοι, ενώ οι 6 και 11 λιγότερο ζημιογόνοι και αφορούν τον πλακώδη καρκίνο.

Παρατηρούνται διαφορές στη συχνότητα εμφάνισής τους μεταξύ χωρών και γεωγραφικών περιοχών. Σε μία έρευνα 4.508 ασθενών από 53 δημοσιεύσεις σημειώθηκε μέση επίπτωση HPV στους πνευμονικούς καρκίνους 24.5% με κατανομή : στην Ευρώπη 17%, στην Αμερική 15%, στην Ασία 35.7%, στην Ιαπωνία και στην Ταιβάν 80%.¹²

HPV εντοπίσθηκαν σε δυσπλασίες και γυναικολογικούς καρκίνους, σε καρκίνο πρωκτού, αιδοίου, κόλπου, τραχήλου μήτρας. Επιπρόσθετα ανιχνεύθηκε σε καρκίνο του πέους, μαστού (σε ποσοστό 74%), του τραχήλου, της κεφαλής, των αμυγδαλών, του πνεύμονα (80%) και του παχέος εντέρου (97%).¹³ Επίσης βρέθηκαν στην καρδιά, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στις ωοθήκες, στην ουροδόχο κύστη, στον προστάτη, στο δέρμα, στην στοματική κοιλότητα, στον λάρυγγα, στο στομάχι, στον οισοφάγο.

Πρώτος ο Syrjanen το 1979 αναφέρθηκε στον HPV και την συμμετοχή του στις πνευμονικές κακοήθειες. Περιέγραψε τις αλλαγές των βρογχικών επιθηλίων που έμοιαζαν με αυτές των εξωφυτικών περιγεννητικών κονδυλωμάτων όπου υπάρχει και η λοίμωξη με τον ιό.¹⁴ Υπέθεσαν ότι ο ιός επηρεάζει τους πνεύμονες αιματογενώς, δηλαδή μεταναστεύει από διάφορες εστίες όπως ο τράχηλος της μήτρας.¹⁵

Οι λοιμώξεις από τους υπότυπους 16, 18, 31, 33 και 35 έχουν συσχετισθεί με πλακώδη και αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα.¹⁶

Περισσότερο επικίνδυνοι είναι οι 16, 18, 31, 33, ενώ οι 6 και 11 θεωρούνται χαμηλού κινδύνου τύποι HPV.¹⁷

Ενώ ο HPV εντοπίσθηκε σχεδόν σε όλους τους καρκίνους τραχήλου μήτρας, το DNA του βρέθηκε μόνο σε ποσοστό 24.5% του NSCLC.¹⁸

Τα HPV θετικά καρκινώματα έχουν συγκεκριμένο μορφολογικό φαινότυπο, αυξημένη ευαισθησία στην ακτινοθεραπεία και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Οι αναφορές εύρεσης του ιού μέσα στις νεοπλασματικές εξεργασίες, αν και είναι αμφιλεγόμενες, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι HPV αποτελούν βιοδείκτες στη διαγνωστική των όγκων. Πρόκειται για DNA ιούς χωρίς περίβλημα που προκαλούν κυρίως καλοήθεις υπερπλασίες όπως π.χ. μυρμηγκιές, θηλώματα, με δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής σε χαμηλό ποσοστό μετά την πρωτολοίμωξη.¹⁶

Οι μεταλλάξεις, όπως π.χ. των λαρυγγοτραχειακών θηλωμάτων, δεν συνδέονται πάντα με το κάπνισμα. Τα φάρμακα, οι φλεγμονές, η μειωμένη άμυνα του ξενιστή, η προηγηθείσα ακτινοθεραπεία και η λοίμωξη από HPV υπότυπο 11 πρέπει να συμπεριληφθούν στην δημιουργία του καρκίνου.¹⁹

Ο HPV έχει απομονωθεί στην πλειοψηφία του σε Ca (cancer) τραχήλου της μήτρας. Για την πρόληψη παρασκευάσθηκε και εφαρμόσθηκε το εμβόλιο HPV που προστατεύει από γυναικολογικούς καρκίνους. Ωστόσο, ο ρόλος του στην κάλυψη από εξωγεννητικούς καρκίνους παραμένει αδιευκρίνιστος.²⁰

Ο ιός HPV εγκαθίσταται στον γυναικείο τράχηλο με την σεξουαλική επαφή και με την αιματική κυκλοφορία μεταφέρεται στους πνεύμονες. Μετά από ανώμαλη ερωτική επαφή ενδέχεται να αποικήσει την στοματική κοιλότητα και μεταγενέστερα να μεταναστεύσει στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.

Έχει τεκμηριωθεί ότι πρωκτογεννητικές κακοήθειες και πνευμονικά αδενοκαρκινώματα στις γυναίκες συνδέονται με τον HPV. Βέβαια, το γεγονός αυτό εξαρτάται από την ποσότητα του ιϊκού φορτίου και ορισμένους υπότυπους.²¹ Εντούτοις, οι μέχρι τώρα μελέτες είναι περιορισμένες και τα αποτελέσματα διφορούμενα.

Μητέρες με λοίμωξη HPV, ιδίως τύπου 11, εμφάνισαν κονδυλώματα και τραχηλικές δυσπλασίες και τελικά υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή. Παράλληλα τα παιδιά τους, και ιδιαίτερα τα πρώτα, στην εφηβική ή ενήλικη ζωή τους εκδήλωσαν υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση, που αντιμετωπίστηκε με χειρουργική επέμβαση και χορήγηση άλφα-ιντερφερόνης.²² Σε μερικές περιπτώσεις η υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση των πνευμόνων ενδέχεται να καταλήξει σε κακοήθεια.²³

Ο ρόλος του HPV στον βρογχοπνευμονικό καρκίνο παραμένει ασαφής. Νεοπλασματικοί πνευμονικοί ιστοί διερευνήθηκαν για την ύπαρξη του ιού με διαφορετικές εργαστηριακές μεθόδους, όπως την Roche line blot assay, τεχνικές ανοσοϊστοχημείας, in situ υβριδισμό, PCR (Polymerase Chain Reaction), Hybrid Capture II assay, NISH, Southern blot υβριδισμό και με m RNA έκφραση της E6 ογκοπρωτεΐνης του ιού. Τα αποτελέσματα συνηγορούν ότι ο HPV διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις κακοήθειες. Άλλες όμως έρευνες αναιρούν το γεγονός αυτό, με αποτέλεσμα να εξακολουθεί το ερώτημα εάν ο ιός είναι η αιτία του καρκίνου.

Κυρίως ο HPV 16 και 18 παρατηρήθηκαν σε πλακώδη και αδενοκαρκινώματα πνεύμονα αλλά και σε καρκίνο από μεγάλα κύτταρα.²⁴ Συνολικά τα αποτελέσματα είναι πτωχά και δεν συνηγορούν υπέρ της καρκινογόνου δράσης του HPV στον πνεύμονα.²⁵

Εκτός από τους ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο, εξετάσθηκαν και ασθενείς με καρκίνο του λάρυγγα και υποτροπιάζουσα πνευμονική θηλωμάτωση. Οι έρευνες ανέδειξαν τον HPV- 11 σαν κύριο δράστη. Οι HPV 6 και 11 δεν φαίνεται να εμπλέκονται στους γεννητικούς καρκίνους και είναι λιγότερο επικίνδυνοι σε αυτούς, ενώ οι 16 και 18 είναι πολύ επιθετικοί.²⁶

Ανακοινώθηκε η περίπτωση ενός άνδρα 25 ετών με θηλώματα του στοματοφάρυγγα, τα οποία εξελίχθηκαν σε πλακώδες καρκίνωμα. Ακολούθησε

χειρουργική εξαίρεσή τους. Μετά από 8 χρόνια εμφανίσθηκε πλακώδες καρκίνωμα στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό, όπου ανιχνεύθηκε HPV τύπου 11.²⁷

Οι 6, 11, 16, 18 υπότυποι του ιού απομονώθηκαν σε κύτταρα που γεινιάζουν με αδενοκαρκινώματα και αδenoπλακώδες Ca πνεύμονα. Πιθανολογείται ότι ο HPV μετασχηματίζει τα υγιή κύτταρα σε κακοήγη.²⁸

Ψηλότερο ποσοστό των HPV 16 και 18 ανιχνεύεται στο αίμα καρκινοπαθών συγκριτικά με τα υγιή και ελεύθερα καρκίνου άτομα. Επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρείται σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο III και IV της νόσου παρά σε όσους βρίσκονται στο στάδιο I και II και συχνότερα στις γυναίκες. Η ύπαρξη HPV DNA στο περιφερικό αίμα μπορεί να αποβεί χρήσιμος δείκτης κινδύνου για τους αρρώστους με πνευμονικές νεοπλασίες.²⁹

Οι HPV και Merkel cell πολυόμα ιοί μολύνουν το δέρμα, τις αμυγδαλές και στη συνέχεια τους πνεύμονες. Προξενούν πλακώδη καρκινώματα δέρματος, Merkel cell καρκίνωμα και μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα (NSCLC).³⁰

Η HPV λοίμωξη συμβάλλει στην απενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που έχουν προσβληθεί και στην απόπτωσή (: θάνατο) τους. Η ογκοπρωτεΐνη E6 εκφράζεται σε ορισμένους HPV 16 και 18 θετικούς πνευμονικούς όγκους.^{31,32}

Η ύπαρξη του HPV-DNA σε καρκινικό ιστό δεν έχει σχέση με το κάπνισμα ή τον ιστολογικό τύπο, το οποίο σημαίνει ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου.³³

Στην πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, οι υπότυποι 6, 11, 16, 18 και 33 δεν συμμετέχουν στην ανάπτυξη των όγκων.³⁴

Επειδή ο ιός μετρήθηκε σε χαμηλό ποσοστό στους καρκινικούς ιστούς, μπορεί να θεωρηθεί ως περιβαλλοντικός παράγοντας στην ανάπτυξή τους και όχι ως κύριο αίτιο της έναρξής τους. Ίσως να ευθύνεται για την δημιουργία νεοπλασιών στους καπνιστές,

καθώς στοιχεία επιβεβαιώνουν την χαμηλή επίπτωση του HPV στις πνευμονικές κακοήθειες.^{35,35,37} Οι HPV 16, 18 και 33 φαίνεται να παίζουν περιορισμένο ρόλο στην καρκινογένεση.³⁸

Σε άλλη έρευνα δεν βρέθηκαν οι HPV 16, 18, 31, 33, 51 αλλά ούτε και οι ιοί EBV (Epstein Barr Virus), CMV (CytoMegalovirus), SV40, ερπητοϊός-8. Συμπερασματικά, φαινόταν απίθανο οι αναφερθέντες τύποι ιών να συμμετείχαν στην καρκινοανάπτυξη.³⁹ Ωστόσο, στα πειραματόζωα ο HPV-16 προκαλεί πλακώδη μεταπλασία και νέκρωση των πνευμονικών κυττάρων.⁴⁰

Hepatitis B Virus (HBV) Ιός Ηπατίτιδας Β

Ο ιός ηπατίτιδας είναι διάσημος ιός με διάφορες υποκατηγορίες του. Αναφέρονται πέντε γνωστοί ιοί ηπατίτιδας: A, B, C, D, E. Ο ιός ηπατίτιδας B και C είναι καρκινογόνος.

Μεταδίδεται με την σεξουαλική επαφή, την μετάγγιση αίματος (στα παλαιότερα έτη όταν δεν ελεγχόταν με PCR το αίμα), μέσω της διασποράς του στην οικογένεια, από την μητέρα στο παιδί κατά τον τοκετό, μέσω της αιμοκάθαρσης στους νεφροπαθείς, από τις σύριγγες στους τοξικομανείς και σε ένα ποσοστό είναι άγνωστος ο τρόπος μετάδοσης.

Έχει αποδειχθεί ότι ευθύνεται για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Ο ιός ηπατίτιδας B είναι πολύ μικρός διαμέτρου 42nm. Αποτελείται από ένα κάλυμμα που περιέχει πρωτεΐνες συγκόλλησης σε ξένα κύτταρα (αντιγόνα : HBsAg) και λιπίδια. Στο εσωτερικό του υπάρχουν άλλες πρωτεΐνες (αντιγόνα : HBcAg) και μια διπλή έλικα DNA. Τα γονίδιά του, δηλαδή η σειρά των νουκλεοτιδίων του DNA, ελέγχουν την παραγωγή των πρωτεϊνών (αντιγόνων) του, όπως είναι οι HBcAg, HBeAg, HBsAg. Ωστόσο, ορισμένα γονίδιά του είναι άγνωστο πώς λειτουργούν.

Ο ιός μεταφέρεται με το αίμα όπου υπάρχουν πρωτεΐνες και αντισώματα και με τα αντιγόνα του προσκολλάται σε υποδοχείς του κυττάρου-ξενιστή και εισέρχεται με ενδοκύτωση. Έπειτα, το DNA του ιού μεταφέρεται με πρωτεΐνες του ξενιστή στον πυρήνα και εκεί μεταφράζεται σε mRNA και μετά επιστρέφει στο κυτταρόπλασμα όπου με το ένζυμο ανάστροφη τρανσκριπτάση μεταφράζεται σε DNA. Παράλληλα, χρησιμοποιεί τα ένζυμα και τον ξενιστή τον ίδιο για τον πολλαπλασιασμό του, έχοντας κύκλους πολλαπλασιασμού και κύκλους ανάπαυσης. Κατά κύριο λόγο προσβάλλει τα ηπατοκύτταρα, απορυθμίζοντας τη λειτουργία του ήπατος, αλλά και όργανα όπως ο νεφρός (σπειραματονεφρίτιδα), τα αγγεία κ.λπ.

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης κινητοποιούνται τα Τ-λεμφοκύτταρα και συσσωρεύονται στο ήπαρ. Εκεί σκοτώνουν τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα και παράγουν αντι-ιικές κυτοκίνες. Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προς την πλευρά της λοίμωξης καταλήγουν σε ηπατική βλάβη, ενώ έχει βρεθεί ότι η χρόνια ηπατίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και καρκίνο.

Η διάγνωση της ηπατίτιδας τεκμηριώνεται με την ανίχνευση των αντιγόνων του ιού (HBsAg, HBcAg, HBeAg) ή των αντισωμάτων που παράγονται από τον ξενιστή (anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe). Με τον καιρό ο οργανισμός αποβάλλει το αντιγόνο του ιού και αποκτά αντισώματα εναντίον του, δηλαδή γίνεται αρνητικός στο αντιγόνο HBsAg. Εάν παραμείνει θετικός στο αντιγόνο HBsAg για τουλάχιστον έξι μήνες, τότε θεωρείται χρόνια η ηπατίτιδα Β.

Με την εξέταση PCR είναι δυνατόν να προσδιορισθεί το ιϊκό φορτίο που κυκλοφορεί στους πάσχοντες, ενώ θεραπεία μπορεί να υπάρξει χρησιμοποιώντας εμβόλια και αντί-ιικά φάρμακα.

Ο ιός ηπατίτιδας Β και οι αφλατοξίνες στο γάλα και τις τροφές ξεκινούν την καρκινογένεση στο ήπαρ.^{41,42}

Μέχρι πρόσφατα δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση του HBV με τον καρκίνο του πνεύμονα εκτός από μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών που εκδήλωσαν ηπατίτιδα Β λόγω ανοσοκαταστολής σαν παρενέργεια της χημειοθεραπείας.⁴³

Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β και C ανάμεσα στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι σημαντικά ψηλότερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β και C στους καρκινοπαθείς (:HbsAg+, αντι-HCV+) κυμαίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό (4%) συγκριτικά με το γενικό ελληνικό πληθυσμό (<1%).^{44,45}

Ο ιός είναι ογκογόνος όχι μόνο στο ήπαρ αλλά και σε άλλα σημεία του σώματος εφόσον κυκλοφορεί. Η ηπατίτις και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι τελικά διαφορετικά ή ταυτόσημα νοσήματα; Εκκρεμούν οι απαντήσεις.

Human Herpes Virus (HHSV) Ιός του Απλού Έρπητα

Οι ιοί του απλού έρπητα 1 και 2 (HSV-1, HSV-2) ανήκουν στην οικογένεια των ερπητοϊών που μολύνουν τους ανθρώπους, όπως οι κυτταρομεγαλοϊοί, ο Epstein-Barr και ο Varicella-Zoster.

Οι ερπητοϊοί αποτελούνται από ένα γονιδίωμα με διπλή έλικα DNA που περικλείεται σε καψίδιο σχηματιζόμενο από πέντε πρωτεΐνες. Αυτό ενώνεται με ένα υμένιο και με μια διπλή στοιβάδα λιπιδίων που λέγεται περίβλημα. Όλα μαζί αποτελούν το βίριο, δηλαδή ένα πλήρες ιικό σωματίο που βρίσκεται εξωκυτάρια και μπορεί να επιβιώνει και να μολύνει ζωντανά κύτταρα.

Οι HSV-1 και HSV-2 μεταδίδονται με άμεση επαφή, σεξουαλικά και περιγεννητικά κατά τον τοκετό. Τα συμπτώματα της λοίμωξης είναι φουσαλιδώδη-ορώδη εξανθήματα στο δέρμα και στους βλεννογόνους και έλκη στα γεννητικά όργανα. Οι ιοί κρύβονται στα

νευρικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να ξεφεύγουν από τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος. Παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση και ενεργοποιούνται κατά διαστήματα. Μεταφέρονται μέσα από τους νευράξονες στο δέρμα, προκαλώντας επώδυνες δερματικές βλάβες (έρπητς ζωστήρ). Έχει αναφερθεί ότι ο HSV-1 προκαλεί βλάβες στο νευρικό σύστημα και νόσο Alzheimer, σάρκωμα Kaposi.

Οι HSV-1, HSV-2 περικλείουν πάνω από 74 γονίδια, τα οποία εκφράζουν όλα τα συστατικά τους (:τις πρωτεΐνες του καψίδιου, το υμένιο και το περίβλημα), τη μολυσματικότητα και την αναπαραγωγή του ιού. Η μετάφραση των γονιδίων επιτυγχάνεται με την παρουσία του ενζύμου RNA πολυμεράση II του κυττάρου-ξενιστή. Η έκφραση των γονιδίων συνεπάγεται σύνθεση ενζύμων που εμπλέκονται στην αναπαραγωγή DNA, γλυκοπρωτεϊνών του περιβλήματος και πρωτεϊνών των βίριων.

Οι γλυκοπρωτεΐνες του ιϊκού περιβλήματος ενώνονται με τις γλυκοσαμινογλυκάνες (:υποδοχείς στην επιφάνεια του ξενιστή) και η συγχώνευσή τους δημιουργεί μια σπή μέσα από την οποία ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο-ξενιστή. Μεταφέρεται δηλαδή ενδοκυττάρια προς τον πυρήνα, όπου το καψίδιο συγχωνεύεται και δημιουργείται άλλο άνοιγμα μέσα από το οποίο εισάγεται το DNA του ιού. Με τον τρόπο αυτό ο ιός και οι πρωτεΐνες του αναπαράγονται. Στη λανθάνουσα περίοδο ο ιός και οι πρωτεΐνες του δεν ανιχνεύονται. Εντοπίζονται μόνο στη φάση της λύσης.⁴⁶

Ο ιός ενεργοποιεί τα T-κύτταρα και προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα με τα αντιγόνα του.⁴⁷

Τα εμβόλια ευλογιάς παρέχουν προστασία και τα αντι-ιϊκά φάρμακα, όπως η ασυκλοβίρη, παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Ο HSV-2 προκαλεί καρκίνο στα ζώα. Συγκεκριμένα, καρκίνο του νεφρού στους βατράχους, κακοήθειες του λεμφικού ιστού στα πουλερικά και τα κουνέλια και καρκίνο του πνεύμονα στα πρόβατα. Στους ανθρώπους οι ερπητοϊοί προκαλούν λέμφωμα

Burkitt και καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Επιδημιολογικά ο HSV-2 συνδέεται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και με τον προστάτη. Σε μια μελέτη κυττάρων που προέρχονταν από καρκίνο του τραχήλου βρέθηκε με υβριδισμό το DNA του HSV-2 μόνο στο 40% ενώ από το υπόλοιπο 60% απουσίαζε. Βάσει έρευνας, στις κότες η χρησιμοποίηση εμβολίων εξάλειψε τον καρκίνο του λεμφικού ιστού.⁴⁸

Στον παγκόσμιο ιστό υπάρχουν διάφορα θέματα και άρθρα σχετικά με τους ερπητοϊούς. Ενώ για άλλους ιούς έχει τεκμηριωθεί η αιτιολογική τους συσχέτιση με ειδικές μορφές καρκίνου, για τους ερπητοϊούς δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις όσον αφορά την συμμετοχή τους στην παθογένεια του πνευμονικού καρκίνου.

Ο Rafferty το 1973 επιβεβαίωσε τον πιθανό ρόλο της ερπητικής λοίμωξης στα πρόβατα στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα.⁴⁸ Πιο πρόσφατες γενετικές μελέτες ασχολήθηκαν με αυτό το θέμα. Έμμεση σύνδεση των δύο (: 1.λοίμωξη, 2.καρκίνος) μπορεί να υποτεθεί με την χρησιμοποίηση του ερπητικού γονιδιώματος σε μορφή πλασμίδιου ή φορέα που τροποποιεί την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η έρευνα του Ebright και συνεργατών του ασχολήθηκε με την εφαρμογή του γενετικού υλικού HHV (NV1020) σε μια κυτταρική σειρά NSCLC πλευριτικού υγρού σε ποντίκια. Ανέδειξαν ότι η ιϊκή παράμετρος επέδρασε σαν ισχυρός κυτταροτοξικός παράγοντας εναντίον των πνευμονικών καρκινικών κυττάρων. Τα αποτελέσματα έδωσαν ελπίδα για την ανάλογη επίδραση στους ανθρώπους.⁴⁹

Ο ερπητοϊός NV 1020 έχει την ικανότητα να σκοτώσει όγκους μέσω της λύσης τους. Χρησιμοποιήθηκε *in vivo* σε ποντίκια με ενδοϋπεζωκοτική έγχυση και πολλαπλασιάσθηκε. Με ανοσοϊστοχημεία αποδείχθηκε ότι μείωσε τα ογκοκύτταρα. Πρόκειται για κυτταροτοξικό ιό, ο οποίος θεράπευσε αποτελεσματικά τους καρκίνους που παρουσίασαν διήθηση του υπεζωκότα στα πειραματόζωα.⁴⁹

Ο Ribas και οι συνάδελφοί του πρότειναν το 2005 την χρησιμοποίηση του HHV μαζί με άλλους ιούς σαν ανοσορρυθμιστές. Με την μεταφορά κλάσματος DNA (όντας λοιμογόνιοι παράγοντες) διεγείρεται η αμυντική απάντηση του οργανισμού, επιφέροντας ιαματικά αποτελέσματα κατά διαφόρων μορφών καρκίνου.⁵⁰

Παρομοίως οι Wang με άλλους επιστήμονες το 2007, ανακοίνωσαν τα δικά τους στοιχεία. Απέδειξαν ότι η είσοδος του ερπητοϊού στον ξενιστή τροποποιεί την δραστηριότητα των T- κυττάρων πλευριτικού υγρού ασθενών με Ca πνεύμονα και αναστέλλει την παραγωγή ιντερφερόνης IFN-γ, όπως επίσης και των ιντερλευκινών IL 2, 4, 10.⁵¹

Οι ιοί μπορούν να συμβάλουν στην ενεργοποίηση του αμυντικού μας συστήματος. Η χρήση πλασμιδίων, λιποσωμάτων και ιών ερευνάται για μελλοντική γονιδιακή θεραπεία στην ογκολογία. Η μεταφορά γονιδίων που εκφράζονται σε παραγωγή κυτοκινών ή σε ενεργοποίηση παραγόντων του ανοσοποιητικού, η μεταφορά γονιδίων-φονιάδων, γονιδίων καταστολής όγκων, ολιγονουκλεοτιδίων που διορθώνουν γονιδιακές ανωμαλίες, γονιδίων αντοχής σε φάρμακα, γονιδίων που οδηγούν σε καλοήγη φαινότυπο, μπορεί να επιτευχθεί με τη βοήθεια αδενοϊών, ρετροϊών και ερπητοϊών. Αυτοί βοηθούν τη μεταφορά τμημάτων DNA σε συγκεκριμένους στόχους. Στις πειραματικές μελέτες σε ποντίκια αντιμετωπίζεται η δυσκολία της μοριακής ετερογένειας των βρογχικών όγκων και η ποικιλία των ογκογονιδίων. Απαιτούνται πιο εκτεταμένες μελέτες για την εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας.⁵²

Τα δενδριτικά κύτταρα προωθούν την ενεργοποίηση του αμυντικού μας συστήματος εναντίον των αντιγόνων των όγκων και η γονιδιακή τους τροποποίηση είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με τους ιούς-φορείς. Έτσι, λοιπόν, οι DNA ή RNA ιοί μεταφέρουν ξένα γονίδια στα δενδριτικά κύτταρα και αυτά με τη σειρά τους εκφράζουν ογκογονικά αντιγόνα και προκαλούν την αντίδραση των T-κυττάρων. Τέλος, τα τροποποιημένα

δενδριτικά κύτταρα ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό μας σύστημα. Ερευνητικά προγράμματα έχουν χρησιμοποιήσει αδenoϊούς, ερπητοϊούς και ευλογοϊούς για να μεταφέρουν γονίδια. Πρόκειται για ιούς που έχουν δοκιμασθεί στον καρκίνο του προστάτη, του μαστού, του παγκρέατος, σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σε μελάνωμα με σκοπό τη βελτίωση της υγείας των καρκινοπαθών.⁵⁰

Ο Simian ιός SV40 και ο ερπητοϊός HHV-8 δεν συμμετέχουν στην παθογένεση του μεσοθηλιώματος που προέρχεται από την περιβαλλοντική έκθεση σε παράγοντες όπως για παράδειγμα ο αμίαντος.⁵³

Όλες οι προσπάθειες σε ερευνητικό πεδίο ερπητοϊών παρέμειναν στη φάση in vivo πειραμάτων σε ζώα ή στην καλύτερη φάση in vitro κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους, αφήνοντας ανοικτό το θέμα για μελλοντικές έρευνες.

Epstein Barr Virus (EBV) Ιός Epstein Barr

Ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών και είναι υπεύθυνος για τη λοιμώδη μονοκυττάρωση. Προσβάλλει κυρίως τα Β-λεμφοκύτταρα και το λεμφικό-αιμοποιητικό σύστημα.⁵⁴ Οι αντιδράσεις του ξενιστή, η έκκριση χημικών ουσιών και οι κυτοκίνες επάγουν τη φλεγμονή. Προξενεί αγγειίτιδα και κοκκιωματώδη νόσο, ενώ οι λεμφοϊστικές διηθήσεις προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων μορφών καρκίνου καθώς και λεμφωμάτων.^{55,56}

Επιστρατεύονται ποικίλες εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο του φαρυγγικού επιχρίσματος, του ορού και των ιστών των ασθενών.⁵⁷ Το γονιδίωμα (DNA) του ιού ανιχνεύεται με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), ενώ με υβριδισμό, ανοσοϊστοχημεία και ανοσοφθορισμό εντοπίζεται το σήμα mRNA του, η πρωτεΐνη του, το επίσωμα και το αντιγόνο-1.⁵⁸

Αρχικά ο ιός εγκαθίσταται στο ρινοστοματοφάρυγγα και μετά την πρωτολοίμωξη κυκλοφορεί και εγκαθίσταται σε άλλες τοποθεσίες. Προτιμά να αποικήσει στο ανώτερο πεπτικό, στο λεμφικό υπόστρωμα και στο αιμοποιητικό σύστημα, ενώ πολλαπλασιάζεται σε ασυμπτωματικούς φορείς κυρίως στους λεμφαδένες.⁵⁹

Ο Zygiarou με την ομάδα του πρώτοι διερεύνησαν το 1990 την πιθανότητα εμπλοκής της EBV λοίμωξης στον καρκίνο του πνεύμονα. Ολοκλήρωσαν μία σημαντική επιδημιολογική μελέτη που βασίστηκε σε 450 ασθενείς με Ca πνεύμονα, μη ειδικές χρόνιες πνευμονικές παθήσεις και υγιή άτομα. Στους συμμετέχοντες μετρήθηκαν αντισώματα κατά του καψιδιακού αντιγόνου EBV. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο και με άλλα νοσήματα του πνεύμονα είχαν υψηλό τίτλο αντισωμάτων, συνδέοντας έμμεσα τον EBV με τις παθολογικές αυτές καταστάσεις.⁶⁰

Δέκα χρόνια αργότερα Xia H και άλλοι επιστήμονες βασίσθηκαν σε ένα σημαντικό δείγμα 48 ασθενών με Ca πνεύμονα, 2 ασθενών με μεταστατικό λειομυοσάρκωμα, 1 ασθενή με φυμάτωμα, 18 με παρανεοπλασματικό βρογχικό βλεννογονικό όγκο και 14 άτομα με φυσιολογικό πνεύμονα και μελέτησαν την έκφραση των p53, Bcl-2, C-myc γονιδίων που σχετίζονται με τον EBV. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, οι ασθενείς με Ca πνεύμονα και ιδίως πλακώδες είχαν στατιστικά μεγαλύτερη έκφραση αυτών των γονιδίων.⁶¹

Πιο πρόσφατα, οι Li CM, Ham GL, Zhang SJ, ανέλυσαν την συχνότητα του EBV κωδικοποιημένου RNA-1 (EBER1) σε 108 αρρώστους με πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα και σε 22 περιπτώσεις υγιών ατόμων. Περίπου το 1/3 των παθολογικών πνευμόνων είχαν σαφή έκφραση του EBER, ενώ το ποσοστό έκφρασης στους φυσιολογικούς πνεύμονες ήταν ελάχιστο. Αυτά τα δεδομένα υποστήριζαν την πιθανή σχέση του EBV με τον καρκίνο του πνεύμονα.⁶²

Σε άλλη γενετική μελέτη 290 ατόμων, ο Koshiol μαζί με άλλους εστίασαν στην εξέταση miRNA (miRNA), εφαρμόζοντας τεχνικές microarray και real-time PCR. Επίσης έλεγξαν το EBV DNA και την ιική πρωτεΐνη σε ιστούς όγκων. Εάν εξαιρέσουμε μερικές διαφορές στην έκφραση miRNA μεταξύ των αδενοCa και πλακώδους Ca, η συνολική ύπαρξη γενετικού υλικού (: miRNA, DNA και ιικές πρωτεΐνες) σε πνευμονικούς καρκινικούς ιστούς δεν υποστήριξε τον αιτιολογικό ρόλο του EBV στον καρκίνο του πνεύμονα.⁶³

Hjalgrim και η ομάδα του στην δική τους μεγάλη σειρά μελέτης πού περιελάμβανε πάνω από 30.000 ασθενείς με λοιμώδη μονοπυρήνωση (προκαλείται από EBV) στη Δανία και Σουηδία, διερεύνησαν το πηλίο επίπτωσης Ca πνεύμονα, νόσου Hodgkin και Ca δέρματος. Σε αντίθεση με άλλες μορφές καρκίνου, οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ EBV, λοιμώδους μονοπυρήνωσης και καρκίνου του πνεύμονα.⁶⁴

Επιβεβαιώθηκε η ύπαρξή του σε λεμφώματα, σε λεμφοεπιθηλιακά πνευμονικά καρκινώματα, στις νεοπλασματικές βλάβες του ρινοφάρυγγα, των σιελογόνων αδένων, του θύμου, του στομάχου και του οισοφάγου, σε καρκίνους του τραχήλου, της μήτρας των ωοθηκών, των όρχεων, του εντέρου, του παγκρέατος, σε λεμφώματα του νεφρού, σε λειομυοσάρκωματα, σε λειομύματα της χοληδόχου κύστης, του ήπατος και του σπλήνα. Αν και δεν απομονώθηκε στον μυελοειδή, εντοπίστηκε σε άλλες μορφές καρκίνου του μαστού. Σπάνια εξακριβώνεται στους βρόγχους, στα επινεφρίδια, στο μυελό των οστών και σε υποδόρια λεμφοματοειδή κοκκιωμάτωση.^{65,66,67,68,69,70,71,72}

Το γεγονός ότι καταμετρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός EBV στους νεοπλασματικούς ιστούς συγκριτικά με τους φυσιολογικούς, επιβεβαιώνει την άποψη ότι ο ιός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση.^{73,74,75}

Ορισμένοι θεωρούν ότι η ανεύρεση του EBV στις χωροκατακτητικές εξεργασίες αποτελεί ένδειξη επιλοίμωξης-επιπλοκής της νόσου και όχι δυναμικής συσχέτισής του

με τον καρκίνο.⁷⁶ Η εκρίζωση των στελεχών του ιού δεν εξασφαλίζει την ίαση, καθώς εισβάλλει στους πυρήνες των κυττάρων του ξενιστή, εκφράζοντας το γενετικό υλικό του και έχοντας τη δυνατότητα να μεταλλάσσεται.

Μερικά στελέχη του διαφέρουν όσον αφορά τα αμινοξέα και συνδυάζονται με ορισμένους τύπους και στάδια καρκίνου. Το στέλεχος F παρατηρείται σε καρκίνο του ρινοφάρυγγα, ενώ άλλα στελέχη σε πρωτοπαθή καρκινώματα διάφορων οργάνων και μεταστατικά.^{77,78,79}

Ενεργοποίηση ογκογονιδίων, χρωμοσωμιακές μετατοπίσεις και διαγραφή του τμήματος p21 στο χρωμόσωμα 3 παρατηρείται στους καρκίνους του νεφρού, του πνεύμονα, του μαστού, της μήτρας, των όρχεων και των ωθηκών.⁸⁰ Οι EBV θετικοί όγκοι διαφέρουν από τους EBV αρνητικούς όγκους ως προς το χρωμόσωμα 11.⁸¹

Οι καλοήθεις όγκοι δεν περικλείουν τον ιό. Αντίθετα, ο EBV υπάρχει σε δυσπλασίες που προηγούνται της εκδήλωσης του καρκίνου. Παρατηρείται στα αδιαφοροποίητα, από μεγάλα κύτταρα, πλακώδη, αδενικά, μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα. Συνολικά εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια των πνευμονικών νεοπλασιών (ιδίως λεμφοεπιθηλιακού τύπου) και σε λεμφώματα.^{82,83,84,85,86,87}

Ο ιός ανιχνεύεται στα λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα των ιστών, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, στα κακοήθη κύτταρα (άτυπα, πιο μεγάλα από τα συνηθισμένα) και στους λεμφαδένες.

Η ποσοτική μέτρηση του EBV στο περιφερικό αίμα των ασθενών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης κλινικής σημειολογίας, ανταπόκρισης στα χημειοθεραπευτικά σχήματα/ακτινοθεραπεία και υποτροπής της νόσου.^{88,89}

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ατόμων που ανέπτυξαν ποικίλους όγκους μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων, καθώς επίσης και περιπτώσεις ασθενών με AIDS.

Δηλαδή, παρουσίασαν πολυμορφική υπερπλασία Β-κυττάρων, κοκκιωματώδεις βλάβες, πνευμονικούς όγκους, πολλαπλά λειομυοσαρκώματα, λεμφοματοειδή κοκκιωμάτωση και πολυποειδή λεμφοδιηθητική νεοπλασία τυφλού. Επιπλέον, και στις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις εξακριβώθηκε EBV λοίμωξη. Παράλληλα, είναι πολύ πιθανό ο ιός να επιταχύνει την κεραυνοβόλο ανάπτυξη κακοηθειών στους ανοσοκατασταλμένους.^{90,91,92,93,94}

Επιπροσθέτως, υπάρχουν καταγεγραμμένες και άλλες μεμονωμένες περιπτώσεις λοίμωξης EBV. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με φυματίωση και πυοθώρακα ο EBV εξελίχθηκε σε λέμφωμα Β-κυττάρων, ενώ ένα παιδί με υπολειπόμενη υπόφυσης και επινεφριδίων εκδήλωσε μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια και λέμφωμα πνευμόνων και νεφρών. Στους παραπάνω καρκίνους ο γονότυπος του ιού ταυτοποιήθηκε με PCR και υβριδισμό.^{95,96}

Όλες οι αναφερθείσες εργασίες επισημαίνουν ότι ακόμη η συσχέτιση του EBV με την πνευμονική καρκινογένεση χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση για να τεκμηριωθεί ή να δικαιολογηθεί.

Cytomegalovirus (CMV) Κυτταρομεγαλοϊός

Η ανίχνευση του ιού CMV γίνεται με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR). Επιπρόσθετα, άλλες εργαστηριακές τεχνικές που επιστρατεύονται είναι ο υβριδισμός (In Situ Hybridization), η ανοσοϊστοχημεία και ο προσδιορισμός του ιϊκού αντιγόνου. Όλες οι παραπάνω μέθοδοι εφαρμόζονται στους ιστούς, στον ορό και στο BAL, επιτρέποντας την ποσοτική μέτρηση του ιϊκού φορτίου στη συστηματική κυκλοφορία και σε διάφορες θέσεις. Ξεπερνώντας τις κλασικές καλλιέργειες, οι μοριακές

τεχνικές εξακριβώνουν καλύτερα τις λοιμώξεις, την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία καθώς και την αντοχή τους στα φάρμακα.⁹⁷

Ο ιός διεισδύει στα κύτταρα και έπειτα στους πυρήνες τους. Στη φάση της μόλυνσης ο CMV φαίνεται να αυξάνει τη διεισδυτικότητα και την ικανότητα συγκόλλησης των βακτηρίων. Σε μια έρευνα βρέθηκε ότι ο ιός βοήθησε τη *Salmonella typhimurium* να εισβάλει στα βακτηριοδιαπερατά κύτταρα. **Δηλαδή, ο ένας μικροοργανισμός προσελκύει και βοηθάει τη δράση του άλλου.**⁹⁸

Ο κυτταρομεγαλοϊός έχει εντοπισθεί σε πνευμονική κυψελιδική πρωτεΐνωση και σε πνευμονίες διάμεσου τύπου, κυρίως ανοσοκατασταλμένων ατόμων, ασθενών με AIDS, μετά από προηγηθείσα μεταμόσχευση οργάνων ή ιστών, σε αιματολογικές κακοήθειες, σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο Hodgkin ή από λευχαιμία.⁹⁹

Η προσπάθεια απομόνωσης του ιού πάνω σε όγκους διάφορων ιστολογικών τύπων και σταδίων έδειξε ότι αυτός δεν εντοπίστηκε σε καρκινώματα του μαστού, του εντέρου και του πνεύμονα, αλλά ούτε και σε σαρκώματα ή γλοιώματα του εγκεφάλου. Πιθανότατα έχει ογκογονικά χαρακτηριστικά, κάτι που όμως ακόμα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.¹⁰⁰

Οι πνευμονικές βλάβες που προξενεί ο ιός μοιάζουν με καρκινώματα. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται το περιστατικό ενός άνδρα που εμφάνισε κοιλοτική χωροκατακτητική εξεργασία διαμέτρου 3,5cm, η ιστική ανάλυση της οποίας αποκάλυψε ότι επρόκειτο για φλεγμονώδη μάζα εξαιτίας του CMV.¹⁰¹

Επίσης, υπάρχει αναφορά σε μια περίπτωση πνευμονίας, όπου, μετά από λοβεκτομή λόγω καρκίνου, ελήφθη ένα βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και διαγνώσθηκε λοίμωξη CMV, για την αντιμετώπιση της οποίας χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή και ganciclovir με θετικά αποτελέσματα.¹⁰²

Σε ορισμένες περιπτώσεις πνευμονίας μετά από χημειοθεραπεία ανιχνεύθηκαν ιοί CMV και *Pneumocystis carinii*, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια και ακόμα και στο θάνατο.¹⁰³

Σύμφωνα με ευρήματα ερευνών, πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις CMV είναι τα άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι στην εν λόγω περίπτωση η προληπτική χορήγηση ganciclovir μειώνει τον κίνδυνο νοσήματος λόγω CMV.¹⁰⁴

Bruchet και οι συνεργάτες του σε μία σειρά μελέτης που αποτελείτο από 122 ασθενείς με NSCLC καρκίνο του πνεύμονα, διερεύνησαν την παρουσία ιϊκού φορτίου. Ποικίλοι ιοί συμπεριλαμβανομένων των HPV (16, 18,31,33,51 υπότυποι), HHV (HHV-8), CMV, EBV και Simian Virus 40 εξετάστηκαν με PCR. Οι αναλύσεις ήταν αρνητικές όσον αφορά τις ιογενείς λοιμώξεις και τον πνευμονικό καρκίνο.¹⁰⁵

Giuliani και άλλοι σε μία μεταγενέστερη γονιδιακή έρευνα 78 ασθενών, εξέτασαν ιστούς για ύπαρξη ιών και τελικά δημοσίευσαν αποτελέσματα που αναδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ πνευμονικού καρκίνου, CMV και SMV-40.¹⁰⁶

Όλα τα παραπάνω αμφιλεγόμενα και αλληλοαναιρούμενα αποτελέσματα οδηγούν σε συγχυτικά συμπεράσματα και γεννούν περισσότερα ερωτηματικά. Ο πιθανός ρόλος των ιών στην έναρξη πνευμονικών νεοπλασιών είναι αμφιλεγόμενος.

ΒΑΚΤΗΡΙΑ και ΜΥΚΗΤΕΣ

Τελευταία πειραματικά και κλινικά στοιχεία συνδέουν την καρκινοανάπτυξη με την παρουσία ορισμένων παθογόνων μικροοργανισμών, ανεξάρτητα από την λευκοπενία των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία.^{107,108,109}

Το μυκόπλασμα είναι το πιο συχνό παθογόνο που απαντάται στις πνευμονικές νεοπλασίες.¹¹⁰ Τα μολυσμένα κύτταρα έχουν μεγαλύτερη ικανότητα να προκαλούν μεταστάσεις in vivo συγκριτικά με τα μη προσβεβλημένα.¹¹¹

Το βακτήριο *Chlamydia pneumoniae*, σύνηθες αίτιο της πνευμονίας της κοινότητας, φαίνεται να συμμετέχει στην πνευμονική καρκινογένεση.^{112,113,114,115,116,117}

Διάφοροι τύποι σταφυλόκοκκων συναντώνται σε περιπτώσεις ασθενών με Ca πνεύμονα.^{107,108,118,119,120}

Αποικίες μικροοργανισμών αποκαλύπτονται στο αναπνευστικό δένδρο των καρκινοπαθών.¹²⁰

Ο *Haemophilus influenzae* και η *Candida albicans* έχουν βρεθεί στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα ασθενών με κακοήθειες.^{107,108,120-123}

Επίσης σε καρκινοπαθείς έχουν ανευρεθεί *Legionella pneumophila*, τύποι βάκιλων, λιστέρια και στρεπτόκοκκοι.^{124,107,108,118,120,125,126}

Αξίζει να σημειωθεί ότι, προηγούμενες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες προσανατολίζονταν σε ορολογική τεκμηρίωση χρόνιων βακτηριακών και μυκητιασικών φλεγμονών.¹¹⁵ Για πρώτη φορά και μάλιστα σε αυτήν την εργασία διερευνώνται καρκινικοί πνευμονικοί ιστοί όσον αφορά την επικράτηση μικροβίων μέσα σε αυτούς. Οι προηγούμενες ορολογικές αναλύσεις προσδιορισμού χρόνιων βακτηριακών ή μυκητιασικών λοιμώξεων οδήγησαν σε ασύμφωνα αποτελέσματα με πολλές διακυμάνσεις και λάθη.^{115,116,127-130} Η ασυμφωνία ερευνών εξηγείται από τον μικρό αριθμό των δειγμάτων, την λανθασμένη ρύθμιση σχετικά με συνυπάρχοντες συγχυτικούς παράγοντες και το γεγονός ότι οι μελέτες ήταν αναδρομικές.¹¹⁵

Νέες εργαστηριακές τεχνικές, όπως η PCR-RFLP, MALDI-TOF MS (:Matrix – Assisted – Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry) και μέθοδοι

«μικροαποικίας» επιτρέπουν την ανίχνευση και ανάλυση μικροβιακών συγκεντρώσεων.^{131,132}

Κατανοώντας την σύσταση των βιολογικών μεμβρανών ή υμένιων και αποικιών των μικροοργανισμών που ενοχοποιούνται για τις πνευμονικές κακοήθειες, ενδέχεται να βοηθηθούμε στο να ανακαλύψουμε καινούργιες στρατηγικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ο καρκίνος του πνεύμονα θεωρείται παγκοσμίως η πρώτη αιτία θανάτου. Η χρόνια φλεγμονή και οι λοιμώξεις αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.³⁻⁶

Πρόσφατες έρευνες ανέδειξαν μυκόπλασμα, candida, haemophilus influenza, staphylococcus, legionella pneumophila, bacillus, listeria, chlamydia pneumonia σε πνευμονικές λοιμώξεις ή άλλες παθολογικές καταστάσεις. Όλα έχουν συνδυασθεί/ταυτοποιηθεί με καρκινογένεση.

Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι μία μετα-ανάλυση από τους Zhan και άλλους. Αφορά 12 μελέτες, που συμπεριλάμβαναν περιπτώσεις 2595 ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και 2585 ατόμων σαν ομάδα ελέγχου από 4 προοπτικές και 8 αναδρομικές εργασίες. Ανέλυσαν την συσχέτιση λοίμωξης από Chlamydia pneumonia με τον πνευμονικό καρκίνο. Συνοπτικά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, τα άτομα που εκτέθηκαν στα χλαμύδια είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης Ca πνεύμονα.¹¹⁷

Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν την ιδέα ότι **ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μορφή χρόνιας βιο-υμενικής φλεγμονής.**

Οι βιολογικοί υμένες=αποικίες είναι συναθροίσεις μικροοργανισμών σε οργανωμένη δομή με εξωκυτάρια μήτρα-καλούπι. Στην πλειοψηφία τους οι μικρο-«αποικιστές» υφαίνουν τις μεμβράνες τους σε κάθε αδρανή ή παθολογική βιολογική επιφάνεια. Συγκολλούνται μεταξύ τους, διαιρούνται, συνεργάζονται και προοδευτικά η βιολογική τους μάζα αυξάνεται και τελικά διασπείρεται. Η συμπεριφορά της βιο-αποικίας τους

παρομοιάζει με τις κακοήθεις νεοπλασματικές εξεργασίες. Δηλαδή οι όγκοι αποτελούνται από καρκινικά κύτταρα και στρωματικά κύτταρα (:μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, μικροαγγείωση) που τελικά μεθίστανται.

Πολλοί ερευνητές υπονοούν ότι οι χωροκατακτητικές εξεργασίες είναι κοινότητες διαφορετικών παθογόνων με αντίσταση στα αντιβιοτικά, γιατί τα φάρμακα αυτά δεν μπορούν να διεισδύσουν μέσα σε αυτές.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ διαφόρων ιών αλλά και βακτηρίων/μυκήτων με τον καρκίνο του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικού τύπου), με βάση τον εργαστηριακό έλεγχο παρασκευασμάτων πνευμονικού παρεγχύματος ασθενών με καρκίνο βασιζόμενο στη μέθοδο της PCR (polymerase chain reaction-αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης).

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά το διάστημα Αύγουστος 2007- Αύγουστος 2010 εξετάστηκαν δύο ομάδες ασθενών.

Στο πρώτο πείραμα συμπεριλήφθησαν 35 ασθενείς (30 άνδρες και 5 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας τους 68 έτη. Όλοι διαγνώστηκαν με NSCLC (μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα). Κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και με άσηπτο τρόπο εξαιρέθηκαν τμήματα απ' ευθείας από το καρκίνωμα και στη συνέχεια αναλύθηκαν με PCR για τον εντοπισμό ιών EBV, CMV, HPV, HBV, HHSV.

Σε δύο ασθενείς από την ομάδα αυτή έγινε ταυτόχρονα έλεγχος και μικροβίων με τη μέθοδο PCR βάσει του γονιδίου 16SRNA.

Στο δεύτερο πείραμα εξετάστηκαν 31 ασθενείς (29 άνδρες και 2 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας 64 έτη. Όλοι έπασχαν από NSCLC. Ιστοτεμάχια καρκίνου αφαιρέθηκαν κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, αποθηκεύθηκαν σε ειδικό διάλυμα και μετά αναλύθηκαν με την μέθοδο reverse –transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) για τον προσδιορισμό βακτηρίων και μυκήτων.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑ

30 άνδρες, 5 γυναίκες

Ηλικίες τους : 69, 83, 51, 62, 73, 72, 73, 69, 52, 74, 61, 66, 68, 77, 70, 62, 42, 74, 53, 57, 80, 71, 58, 70, 65, 68, 64, 68, 64, 68, 75, 78, 60, 73, 71

Μέσος όρος ηλικίας τους = 66,89

Median = 68

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ από το ιστορικό τους

Κάπνισμα = 34

Στεφανιαία νόσος = 5

Αρτηριακή υπέρταση = 10

Υπερλιπιδαιμία = 7

Περιφερική αγγειοπάθεια = 2

Αγγειακή εγκεφαλοπάθεια = 2

Ανεύρυσμα αορτής = 2

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια = 7

Βρογχεκτασίες = 1

Βρουκέλλωση = 1

Διαβήτης = 5

Υπερουρικαιμία = 2

Κατάχρηση αλκοόλ = 3

Χρήση τοξικών ουσιών = 1

Αμυγδαλεκτομή = 1

Θυρεοειδεκτομή = 1

Σκωληκοειδεκτομή = 5

Χολολιθίαση = 1

Χολοκυστεκτομή = 1

Σιγμοειδεκτομή λόγω Ca = 1

Κολοστομία λόγω Ca, μετεγχειρητικά χορηγήθηκε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία = 1

Πολυποδίαση εντέρου = 2

Πολύποδες, θηλώματα ουροδόχου κύστης = 2

Αιμορροϊδοπάθεια = 1

Παραμορφωτική οστεοαρθροπάθεια = 1

Οστεοπώρωση = 1

Νόσος μεσοσπονδύλιου δίσκου = 1

Οστεομυελίτις = 1

Κύστη κόκκυγος χειρουργηθείσα = 1

Υπερτροφία προστάτη = 5

Προστατεκτομή λόγω Ca, μετεγχειρητικά έλαβε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία = 1

Νεφρολιθίαση = 5

Νεφρική ανεπάρκεια = 1

Ινομύωμα μήτρας = 1

Χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg +) = 2

Ηπατίτις C = 1

Βουβωνοκήλη = 4

Κατάθλιψη = 2

Προεγχειρητική διάγνωση NSCLC

ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ NSCLC

IA 5

IB 10

IIA 1

IIB 11

IIIA 8

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Δεξιά mini θωρακοτομή και βιοψία όγκου = 1

Δεξιά άνω λοβεκτομή = 9

Δεξιά μέση λοβεκτομή = 3

Δεξιά μέση και κάτω διλοβεκτομή = 3

Δεξιά κάτω λοβεκτομή = 3

Δεξιά κάτω λοβεκτομή και τμηματεκτομή άνω λοβού = 1

Δεξιά πνευμονεκτομή = 3

Αριστερή άνω λοβεκτομή = 5

Αριστερή κάτω λοβεκτομή = 3

Αριστερή πνευμονεκτομή = 4

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Πλακώδες = 17

Αδενοκαρκίνωμα = 8

Πλακώδες και αδενοκαρκίνωμα = 3

Αδενοκαρκίνωμα και βρογχοκυψελιδικό Ca = 2

Καρκινοειδές = 1

Άτυπο καρκινοειδές = 1

Καρκινοειδές και νευροενδοκρινικό Ca = 1

Νευροενδοκρινικό = 1

Πλακώδες και νευροενδοκρινικό Ca = 1

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΟ ΔΕΥΤΕΡΟ ΠΕΙΡΑΜΑ

29 άνδρες και 2 γυναίκες

Ηλικίες τους = 52, 65, 74, 68, 76, 66, 49, 71, 64, 77, 70, 56, 73, 74, 63, 60, 62, 65, 46,
78, 59, 66, 61, 63, 51, 69, 70, 74, 50, 46, 71

Μέσος όρος ηλικίας = 64,16

Median = 65

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ από το ιστορικό τους

Κάπνισμα = 24

Αιθουλισμός = 5

Ετερόζυγος β- μεσογειακή αναιμία = 1

Αφαίρεση αδενοειδών εκβλαστήσεων = 1

Υπέρταση = 7

Χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg+) = 4

Διαβήτης = 2

Διάτρηση στομάχου, μερική γαστρεκτομή = 1
ΑδενοCa στομάχου χειρουργηθέν και μετά χημειοθεραπεία = 1
Θυρεοειδεκτομή = 1
Σκωληκοειδεκτομή = 4
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια = 4
Αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή = 2
Αμυγδαλεκτομή = 1
Κιρσοκήλη χειρουργηθέν = 1
Χολοκυστεκτομή = 1
Στεφανιαία νόσος = 2
Έμφραγμα μυοκαρδίου = 2
Υπερλιπιδαιμία = 5
Υπερουρικαιμία = 2
Ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια = 2
Περιφερική αγγειοπάθεια = 1
Νεφρολιθίαση = 1
Χολολιθίαση = 1
Υπερτροφία προστάτη με αποτιτανώσεις = 4
Ca λάρυγγα ακτινοβοληθέν = 1
Πολύποδες εντέρου αφαιρεθέντες = 1
Κατάθλιψη, ψύχωση = 2
Νόσος Parkinson = 1
Προεγχειρητική χημειοθεραπεία λόγω Ca πνεύμονα = 7
Οζώδης βρογχοκήλη = 1
Παρασίτωση εντέρου = 1

Κύστη κόκκυγα χειρουργηθείς = 1

Γαστρορραγία, έλκος στομάχου = 2

Οσχεοκήλη = 1

Αδενώματα επινεφριδίων = 1

Βουβωνοκήλη = 3

Νόσος Hodgkin = 1

Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής = 1

Προεγχειρητική διάγνωση : NSCLC

ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ NSCLC

IA 3

IB 2

IIA 5

IIB 10

IIIA 8

IIIB 1

IV 2

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Αριστερή πνευμονεκτομή 5

Αριστερή άνω λοβεκτομή 5

Αριστερή άνω λοβεκτομή με συναφαίρεση τμημάτων 3 πλευρών = 1

Αριστερή κάτω λοβεκτομή 5

Δεξιά πνευμονεκτομή 1

Δεξιά άνω λοβεκτομή 2

Δεξιά κάτω λοβεκτομή 4

Δεξιά κάτω λοβεκτομή και συναφαίρεση όγκου με τμήμα διαφράγματος, πλαστική με πλέγμα = 1

Δεξιά μέση και κάτω διλοβεκτομή 3

Δεξιά μέση λοβεκτομή 2

Θωρακοτομή και σφηνοειδής εκτομή και βιοψία 1

FNA μάζας 1

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Πλακώδες 17

ΑδενοCa 7

Μονήρης ινώδης όγκος 1

NSCLC 1

Καρκινοειδές 1

Αδενο+πλακώδες 1

Αδενο+Νευροενδοκρινικό 3

Πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν ένα έντυπο συγκατάθεσης για την αφαίρεση τμήματος της νεοπλασίας τους. Έτσι δεν θα προέκυπτε νομικό θέμα λήψης και διατήρησης ανθρώπινου πνευμονικού ιστού για ερευνητικό σκοπό.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ στο πρώτο πείραμα

Κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ο νεοπλασματικός όγκος εξαιρείται. Ιστοτεμάχιο από αυτόν, περίπου 1cm σε διάμετρο, αποκόπτεται και φυλάσσεται σε

αποστειρωμένο υγροbox. Στη συνέχεια τοποθετείται σε ψυγείο στους μείον 80 βαθμούς κελσίου μέχρι να ξεκινήσει η διαδικασία εξέτασης.

Ακολουθεί η διαλυτοποίηση του ιστού με ειδικό λυτικό διάλυμα και την χρήση ενζύμου πρωτεϊνάσης K.

Το λυτικό διάλυμα περιέχει :

α) 2.5ml Tris 1M (p H=7), αυτό είναι ήδη έτοιμο

β) 0.5ml Triton – X -100 και αυτό είναι εμπορικά έτοιμο

γ) 250ml EDTA 0.5 M (p H=8)

δ) νερό (H₂O)

Μετά προστίθεται το ένζυμο πρωτεϊνάση K

Σε αυτό το συνολικό διάλυμα εισάγουμε το ιστικό τεμάχιο.

Στη συνέχεια θερμαίνεται για 1 ώρα στους 60 βαθμούς κελσίου και μετά στους 100 βαθμούς κελσίου για 1 ώρα ώστε να απενεργοποιηθεί η πρωτεϊνάση K.

Λαμβάνονται 200 μικρόλιτρα για να γίνει η εξαγωγή του DNA. Για τον σκοπό αυτόν χρησιμοποιείται το μηχάνημα MAGTRATION.

Μετά λαμβάνονται 100 μικρόλιτρα από αυτό το υλικό που περιέχει το DNA.

Έπεται η χρησιμοποίηση του θερμικού κυκλοποιητή και η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (polymerase chain reaction). Με την τεχνική αυτήν μελετάται το γονιδίωμα μικροοργανισμών.

Αρχικά σε 5 μικρόλιτρα ελέγχεται η ύπαρξη β2-σφαιρίνης. Όλα τα ανθρώπινα κύτταρα έχουν το γονίδιο της β2 σφαιρίνης. Εάν αυτό απουσιάζει, τότε το δείγμα θεωρείται ακατάλληλο και λανθασμένο για περαιτέρω αναλύσεις.

Εφόσον η καταλληλότητα του DNA έχει ελεγχθεί με βάση το γονίδιο της β2 σφαιρίνης, ξεκινά η ανάλυση με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης χρησιμοποιώντας διάφορα εμπορικά KITS.

Συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται τα

BIORON Γερμανίας για έλεγχο ιών Epstein Barr, Ηπατίτιδας Β, Κυτταρομεγαλοϊού.

MAXIM BIOTECH. Inc. Αμερικής για έλεγχο απλού ερπητοϊού τύπου 1, 2

BIOTOOLS Ισπανίας BIOTYPAP Kit για έλεγχο HPV DNA. Με αυτό ελέγχονται οι υπότυποι 6, 11, 16, 18, 33 ιού ανθρώπινων θηλωμάτων

Για την ανίχνευση βακτηριακού DNA χρησιμοποιούνται εκκινητές που στοχεύουν στο γονίδιο 16SRNA (:προκαρυωτικό γονίδιο).

Εφαρμόζονται οι οδηγίες των εμπορικών σκευασμάτων για τις αναλύσεις στο Ινστιτούτο Βιοϊατρικής Έρευνας και Τεχνολογίας IBET στη Λάρισα.

Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία σαν εργαστηριακή μέθοδος ανίχνευσης ιών σε καρκινικούς ιστούς. Σημαντικό ρόλο παίζει η επιλογή εκκινητών (primers) και εάν ο ιστός είναι φρέσκος ή κατεψυγμένος. Οι εκκινητές μπορούν να μεγεθύνουν περιοχές γονιδιώματος κοινές για όλους τους τύπους του ιού ή ειδικές για έναν τύπο του ιού. Με ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας (sequencing) ταυτοποιείται ο ιός. Οι πιο ένοχοι HPV υπότυποι είναι οι 16, 18, 31, 33, 35.

Η απομόνωση του ιϊκού DNA (: νουκλεϊκά οξέα) προϋποθέτει την διάσπαση των κυτταρικών και πυρηνικών μεμβρανών με ειδικά διαλύματα.

Η PCR βασίζεται στην ιδιότητα των DNA πολυμερασών να αντιγράφουν το DNA in vitro.

Η αντίδραση περιλαμβάνει τρία στάδια:

A) 1^ο στάδιο – μετουσίωση του DNA : αποδιάταξη δίκλωνου DNA

B) 2^ο στάδιο – υβριδισμός των εκκινητών : οι εκκινητές αναγνωρίζουν συμπληρωματικές θέσεις μονόκλωνου DNA όπου και υβριδίζονται

Γ) 3^ο στάδιο – επιμήκυνση των αλυσίδων DNA : σύνθεση νέων αλυσίδων DNA, συμπληρωματικών προς αυτές του αρχικού DNA με την βοήθεια του ενζύμου DNA πολυμεράση.

Η επαναδιάταξη ή υβριδισμός του DNA (:σχηματισμός δίκλωνου DNA) μπορεί να συμβεί μεταξύ μορίων DNA/DNA, DNA/RNA και RNA/RNA από διαφορετικούς οργανισμούς.

Για την εξέταση βακτηριακού DNA σε δύο ασθενείς του πρώτου πειράματος, χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί εκκινητές που στοχεύουν στο γονίδιο 16SRNA στο εργαστήριο IBET.

Περιληπτικά, το DNA εξάγεται με το QIAmp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών.

Για την πλήρη ενίσχυση του γονιδίου 16SRNA η PCR διεξήχθη με εκκινητές 5'-AGAGTTTGATCATGGCTCA-3' (μπροστά τοποθετημένα στις θέσεις 8 μέχρι 27) και 5'-ACGGCGACTGCTGCTGGCAC-3' (ανάποδα θέσεις 531 μέχρι 514)

Πέντε μικρόλιτρα του πρότυπου, που ισοδυναμεί με 200ng συνολικού DNA, εξετάσθηκε για την ύπαρξη βακτηριακού DNA. Ο PCR όγκος φιλτράρεται με τις QIAquick Spin Columns στήλες για να αποβληθούν οι εκκινητές και τα νουκλεοτίδια. Τα διηθημένα παράγωγα (5μl) εξετάζονται σε 1.5% άγαρ με χρώση ethidium bromide. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν μία ζώνη 520 bp που αντιστοιχούσε σε άμβλυνση του προκαρυωτικού 16S r RNA.

Οι PCR amplicons τέθηκαν σε αλληλουχία σε αμφότερες κατευθύνσεις με ζεύγη εκκινητών που προσδιορίζονται από το ABI PRISM BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit και ABI PRISM 310 automated Sequencer Kit σύμφωνα με βιομηχανικές οδηγίες.

Η αλληλουχία που ελήφθη (περίπου 460 bp) συγκρίθηκε με την αλληλουχία των 16S r RNA των διαθέσιμων στο Ribosomal Database Project και GenBank and EMBL databases από το Εθνικό Κέντρο Πληροφορίας Βιοτεχνολογίας προχωρημένων BLAST ερευνών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ στο δεύτερο πείραμα

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Εργαστήριο Research Genetic Cancer Centre (RGCC Lab) στον Φιλώτα νομού Φλώρινας.

Τα δείγματα που ελήφθησαν από το χειρουργικό τραπέζι με αποστειρωμένο τρόπο, διατηρήθηκαν αρχικά σε RPMI διάλυμα καλλιέργειας της εταιρείας Sigma, R0883 (Germany) μέχρι να ξεκινήσει η ανάλυση των ιστών.

Ο ιστός διαχωρίστηκε στα επί μέρους συστατικά του και διάλυμα 2ml Trypsin – 0.25% EDTA (Invitrogen, 25200-072, California) προστέθηκε για να αποσπάσει τα κύτταρα.

Η θρυψίνη απενεργοποιήθηκε με FBS (Invitrogen, 10106 – 169, California) και τα κύτταρα φυγοκεντρήθηκαν σε 1.200 κύκλους το λεπτό για 10 λεπτά.

Ακολούθησε κυτταρική επώαση σε 25cm² flasks (Orange Scientific, 5520200, Belgium) σε 37 βαθμούς Κελσίου και 5% CO₂ ατμόσφαιρα μέχρι να αναπτυχθούν ικανοποιητικά.

Εξαγωγή RNA πραγματοποιήθηκε με TRIZOL (Invitrogen, 15596 -026, California) και μετά χρησιμοποιήθηκε σαν καλούπι δημιουργίας c DNA με First Strand c DNA Synthesis Kit (Fermentas, K 1612, Canada).

Η πρώτη έλικα c DNA χρησίμευσε σαν μήτρα για την Gradient – PCR αντίδραση, η οποία πραγματοποιήθηκε με GoTaqFlexi polymerase (Promega, M8305, USA). Οι εκκινητές σχεδιάστηκαν με την Gene Expression 1.1 Software.

Οι συνθήκες PCR ήταν ως εξής: αρχικά μετουσίωση στους 95 βαθμούς κελσίου για 10 λεπτά για να ενεργοποιηθεί η πολυμεράση, 35 κύκλοι μετουσίωσης στους 94 βαθμούς κελσίου για 45 δευτερόλεπτα και ακολουθούσε θέρμανση στους 52-58 βαθμούς κελσίου για 45 δευτερόλεπτα και επί πλέον θέρμανση στους 72⁰C για 60min. Τελικό βήμα θέρμανση στους 70⁰C για 10min.

Μετά τα παράγωγα από την PCR διαχωρίστηκαν σε άγαρ 1.5% (Merck, 1012360500, USA) με χρώση Gel-Green (Gentaur, 41005, Belgium) και τελικά παρατηρήθηκαν με UV light. Για σήμανση χρησιμοποιήθηκε 100-bp ladder (Promega, G2101, USA).

Εκκινητές στην PCR στο δεύτερο πείραμα				
Organism	Species	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')	PCR Product (bp)
Treponema	pallidum	AATGCGGTGGCGT AGCGATAC	TTTTGCGGTTTGC TCCACTTC	275

Treponema	denticola	AGGGATATGGCAG CGTAGCAATA	CGTCCTCCCTTAC GGGTTAGACT	453
Treponema	vincentii	GCGGTATGTAAGC CTGGTGTGAA	TTTGCTTTGGCAC TGAAGCTCTT	277
Neisseria	meningitidis	AAGTCGGACGGCA GCACAGA	TCAGCCGCTGATA TTAGCAACAG	421
Legionella	pneumophila	AAGATTAGCCTGC GTCCGATTAG	AACCCTCCTCCCC ACTGAAAGT	232
Borrelia	burgdorferi	CATGCAAGTCAAAC GGGATGTA	GACCTTCTTCATT CACGCAGTG	361
	americana			
	Valaisiana			
	garinii			
	recurrentis			
	hispanica			
	duttonii			
	lusitaniae			
spielmanii				
Listeria	grayi	TCTTGACATCCTTT GACCACTCTG	TGCACCGGCAGT CACTTTAGAG	157
	innocua			
	monocytogenes			
	welshimeri			
Helicobacter	pylori	GATTGGCTCCACTT CGCAGTA	GGCGACCTGCTG GAACATT	560
	pullorum			

	equorum			
	canadensis			
Staphylococcus	aureus	AGGCGACTTTCTG GTCTGTAAGT	CCGAAGGGGAAG GCTCTATCT	307
Haemophilus	parasuis	CCTTGGGAAAATAC TGACGCTCAT	TCCCGAAGGCAC ACTCTCAT	297
Chlamydia	muridarum	TGTTTAGTGGCGG	CCGTCCATTGCGA	304
	trachomatis	AAGGGTTAG	AAGATTC	
Bacillus	pumilus	TGCAAGTCGAGCG GACAGA	TCCCAGTCTTACA GGCAGGTTAC	91
	aerophilus			
	licheniformis			
	amyloliquefaciens			
	subtilis			
Bacillus II	anthracis	CGGCTTCGGCTGT CACTTATG	TCAGCACTAAAGG GCGGAAAC	655
	cereus			
	thuringiensis			
Mycoplasma	pneumoniae	GAGGCGAACGGGT GAGTAACA	CGCGACTGCTGG CACATAGT	441
	pirum			
	gallicepticum			
	genitalium			
	amphoriforme			
Leptospira	borgpeterseni i	GGATAGCCCCGAG AGGTCATA	CCATCATCACATC GCTGCTTAT	299

Leptospira	meyeri	CGAATGTGACGGT	TTCGCCCATTTGAG	210
	biflexa	TCCTGGTAG	CAAGATT	
Staphylococcus	epidermidis	GTGAAAGACGGTTT	CGGATAACGCTTG	359
		TGCTGTCAC	CCACCTAC	
Streptococcus	mitis	GGAGCTTGCTCTTC	GAGCCGTTACCC	197
		TGGATGAG	CACCAACT	
Leptospira	interrogans	CAGCCTGCACTTG	ATAGTCCCCAGG	266
		AAACTATGTG	CGGTCTACT	
Brachyspira	hyodysenteriae	TGCCGTAGAGTGG	CCGCAGGCTCAT	109
	aalborgi			
	intemedia			
	alvinipulli			
	innocens			
	suanatina			
GGGATAA	CGTAAAG			
Haemophilus	influenzae	CTTGCTTTCTTGCT	TCTCAGTCCCGCA	129
		GACGAGTG	CTTTCATC	
Candida I	albicans	CCAGCCGAGCCTT	TACCCCCGACCG	187
	parapsilosis			
	dubliensis			
		TCCTTCT	TCCCTATT	
Candida	tropicalis	CGGTCGGGGGTAT	ATACTCGCTGGCT	622
		CAGTATTC	CCGTCAGT	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο πρώτο πείραμα, όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά για ιούς. Σε έναν ασθενή απομονώθηκε αιμόφιλος της γρίπης και σε έναν δεύτερο corynebacterium jeikeium, corynebacterium amycolatum, streptococcus suis και streptococcus uberis.

Στο δεύτερο πείραμα, όλα τα δείγματα ήταν θετικά για βακτήρια με κυρίαρχο το μυκόπλασμα, που ανιχνεύτηκε στο 100% των δειγμάτων.

Παρακάτω παρατίθενται με λεπτομέρειες τα αποτελέσματα και η στατιστική ανάλυσή τους.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΙΡΑΜΑ ΠΡΩΤΟ

Συνολικά για ιούς

Έγινε έλεγχος σε 35 άτομα εκ των οποίων οι 30 ήταν άντρες και οι 5 γυναίκες. Οι προς ανίχνευση ιοί ήταν οι εξής:

EBV	Ερstein Barr ιός
HCMV	Κυτταρομεγαλοϊός
HPV	Παπίλομα-ιός
HBV	Ηπατίτιδα Β
HSV	Ερπητοϊός

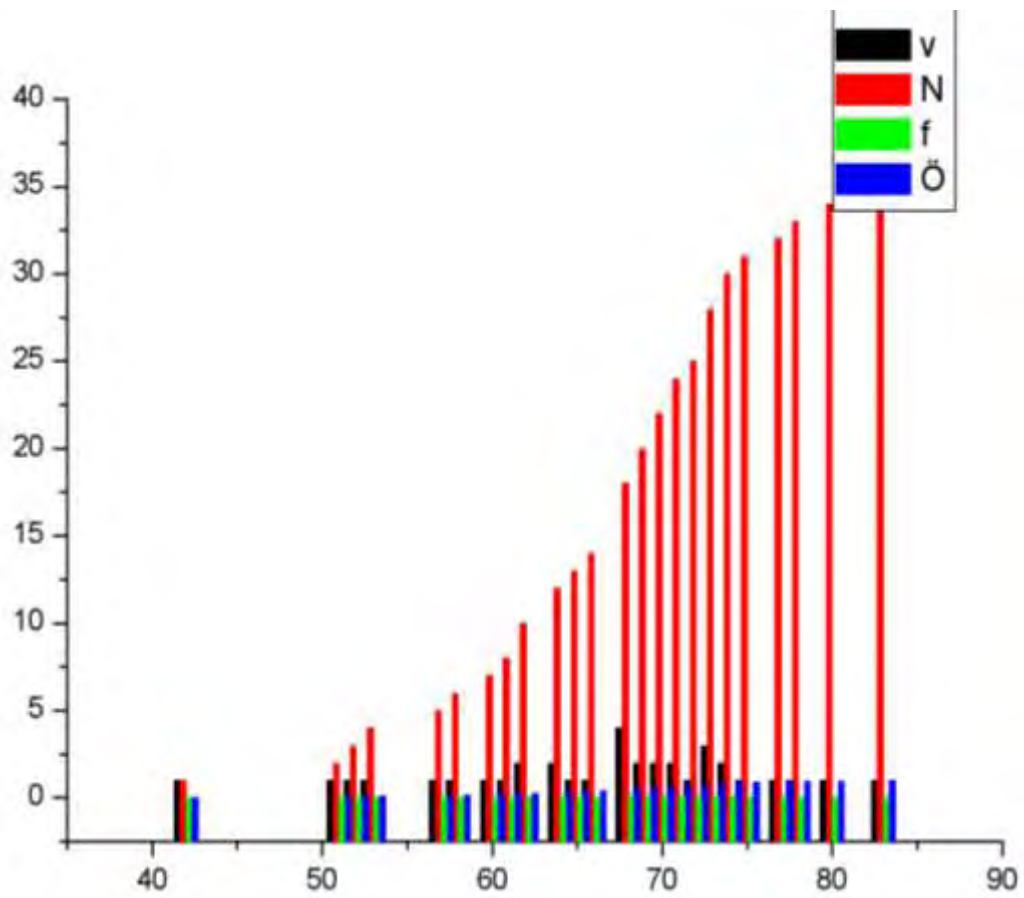
Όλα τα υποκείμενα του δείγματος βρέθηκαν αρνητικά στους παραπάνω ιούς. Οι ηλικίες του δείγματος ταξινομήθηκαν συχνοτικά και παρουσιάζονται:

Χρησιμοποιείται η στατιστική μεταβλητή x για την ηλικία, το σύμβολο v για τη συχνότητα εμφάνισης της τιμής x στο δείγμα, το N για την αντίστοιχη αθροιστική συχνότητα, το f για τη σχετική συχνότητα και το O για την αθροιστική σχετική συχνότητα.

x	v	N	f	O
42	1	1	0,02857	0,02857
51	1	2	0,02857	0,05714
52	1	3	0,02857	0,08571
53	1	4	0,02857	0,11429
57	1	5	0,02857	0,14286
58	1	6	0,02857	0,17143

60	1	7	0,02857	0,2
61	1	8	0,02857	0,22857
62	2	10	0,05714	0,28571
64	2	12	0,05714	0,34286
65	1	13	0,02857	0,37143
66	1	14	0,02857	0,4
68	4	18	0,11429	0,51429
69	2	20	0,05714	0,57143
70	2	22	0,05714	0,62857
71	2	24	0,05714	0,68571
72	1	25	0,02857	0,71429
73	3	28	0,08571	0,8
74	2	30	0,05714	0,85714
75	1	31	0,02857	0,88571
77	1	32	0,02857	0,91429
78	1	33	0,02857	0,94286
80	1	34	0,02857	0,97143
83	1	35	0,02857	1
Άθροισμα	35			

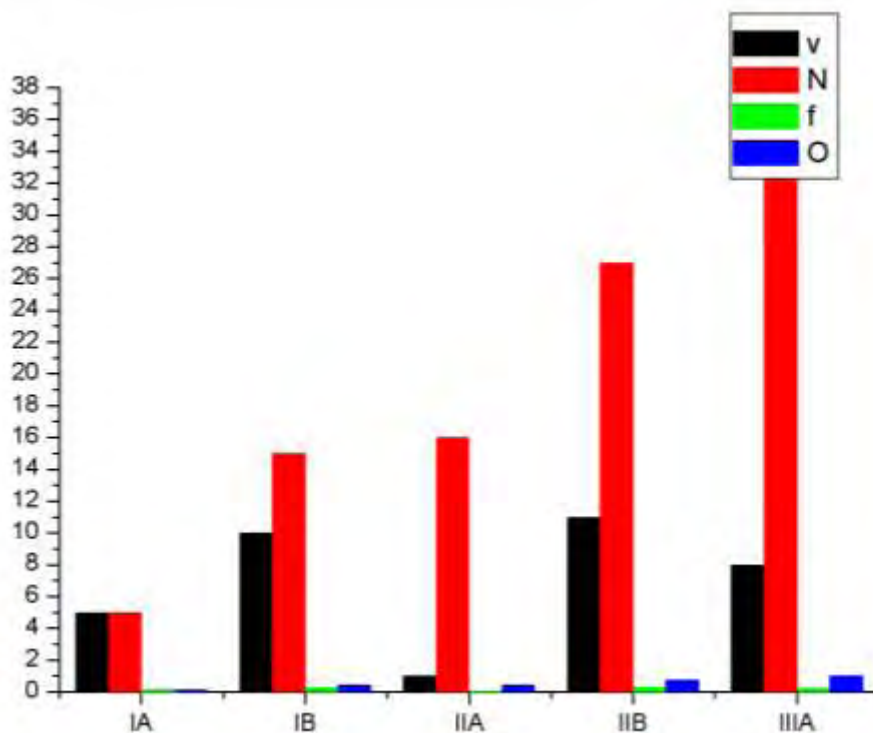
ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ



ΗΛΙΚΙΑ

Ακολουθεί ο πίνακας συχνοτήτων για τα στάδια του καρκίνου στα οποία αποδίδουμε τη μεταβλητή y :

y	v	N	f	O
IA	5	5	0,14286	0,14286
IB	10	15	0,28571	0,42857
IIA	1	16	0,02857	0,45714
IIB	11	27	0,31429	0,77143
IIIA	8	35	0,22857	1
Άθροισμα	35		1	

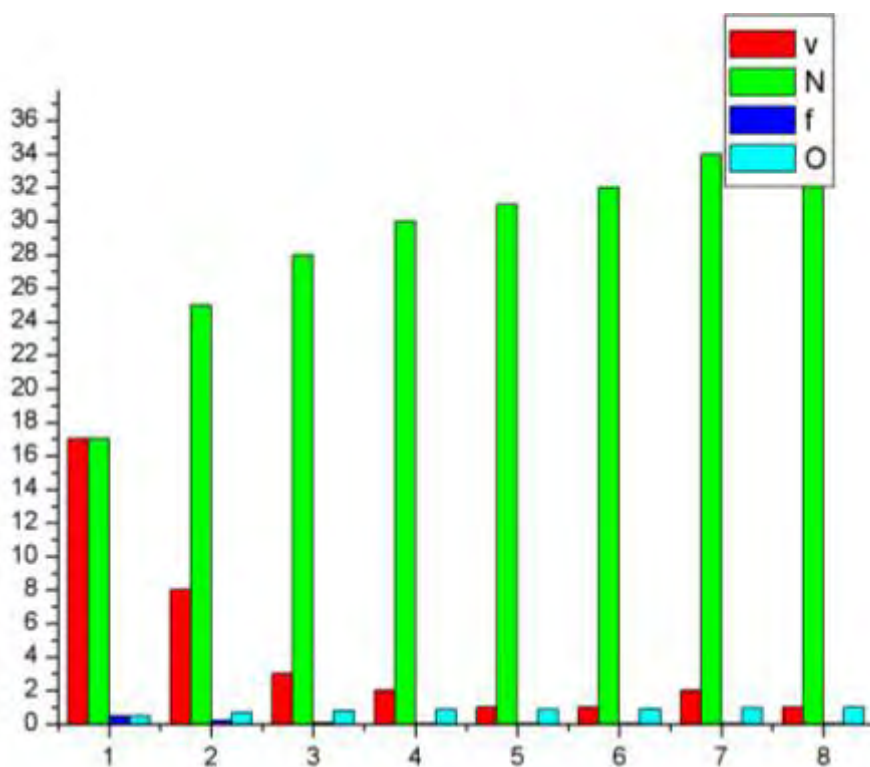


ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Εισάγοντας τη στατιστική μεταβλητή z για τους ιστολογικούς τύπους έχουμε :

z	v	N	f	O
Πλακώδες (1)	17	17	0,48571	0,48571
ΑδενοCa (2)	8	25	0,22857	0,71429
Πλακώδες και Αδενικό (3)	3	28	0,08571	0,8
Αδενικό και Βρογχοκυψελιδικό (4)	2	30	0,05714	0,85714
Πλακώδες και Νευροενδοκρινικό (5)	1	31	0,02857	0,88571
Καρκινοειδές και Νευροενδοκρινικό (6)	1	32	0,02857	0,91429
Καρκινοειδές (7)	2	34	0,05714	0,97143
Νευροενδοκρινικό (8)	1	35	0,02857	1
Άθροισμα	35		1	

ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ



ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ

Σε έναν ασθενή η PCR ανάλυση ανέδειξε αιμόφιλο της γρίπης, ενώ σε δεύτερο απομονώθηκαν *corynebacterium jeikeium*, *corynebacterium amycolatum*, *streptococcus suis*, *streptococcus uberis* .

ΠΕΙΡΑΜΑ ΔΕΥΤΕΡΟ

Συνολικά για βακτήρια:

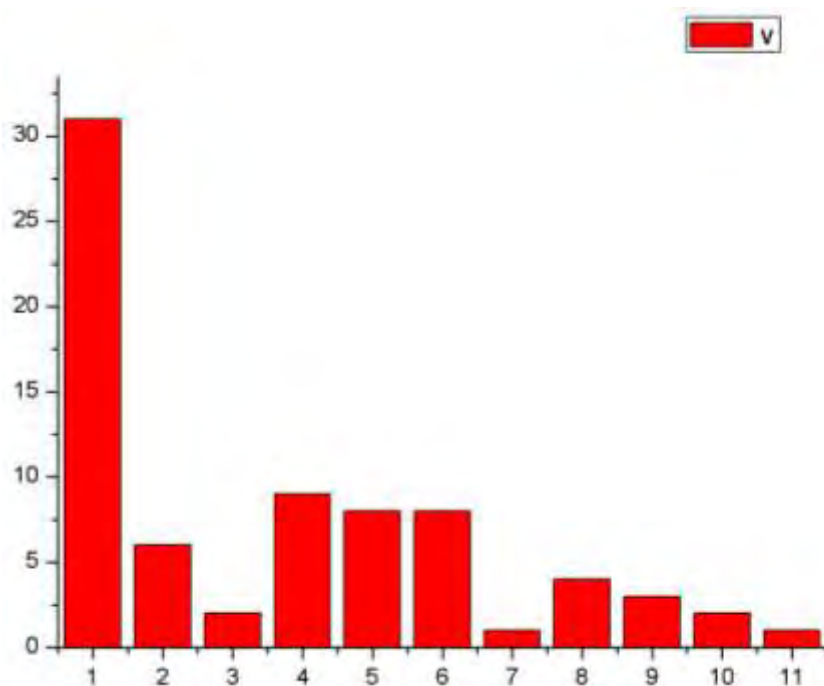
Και εδώ μελετήθηκε ένα δείγμα 31 ατόμων, 29 ανδρών και 2 γυναικών.

Εισάγονται και εδώ 4 μεταβλητές x1 για τον τύπο του βακτηρίου, x2 για τις ηλικίες, x3 για το στάδιο του καρκίνου και x4 για τον ιστολογικό τύπο.

X_1	v
Μυκόπλασμα (1)	31
Κάντιντα (2)	6
Τροπική κάντιντα (3)	2
Σταφυλόκοκκος επιδερμίδος (4)	9
Στρεπτόκοκκος mitis (5)	8
Βάκιλλος I (6)	8
Βάκιλλος (7)	1
Χλαμύδια (8)	4

Λιστέρια (9)	3
Αιμόφιλος της γρίπης (10)	2
Λεγιονέλλα pneumophila (11)	1

ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ

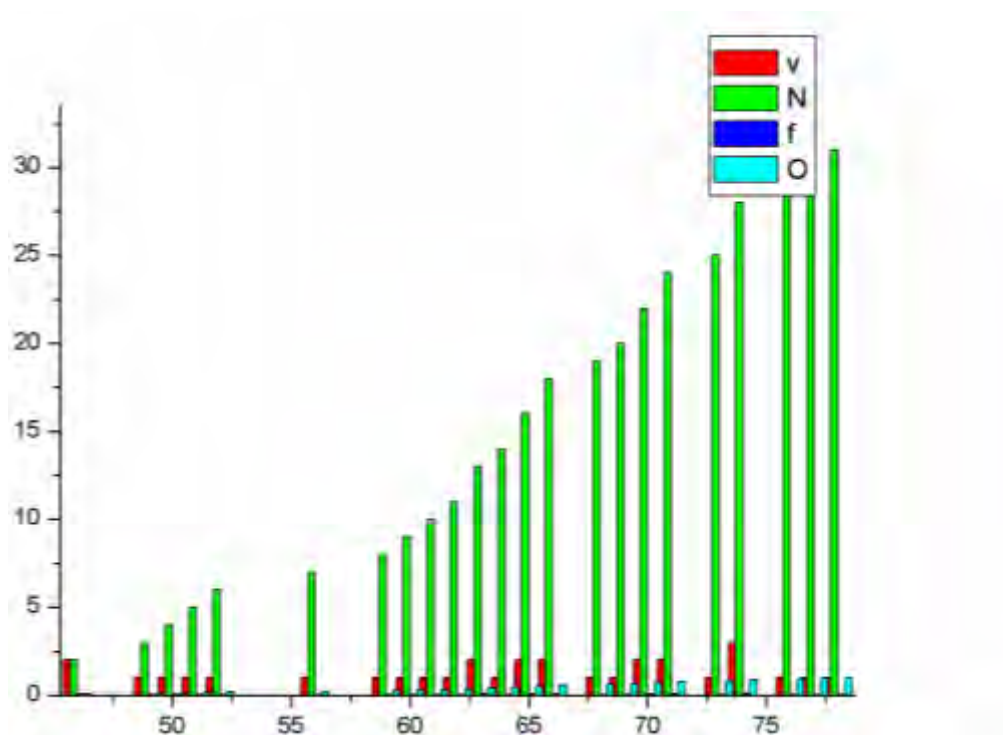


ΒΑΚΤΗΡΙΑ

X_2	v	N	f	O
46	2	2	0,06452	0,06452
49	1	3	0,03226	0,09677
50	1	4	0,03226	0,12903
51	1	5	0,03226	0,16129
52	1	6	0,03226	0,19355

56	1	7	0,03226	0,22581
59	1	8	0,03226	0,25806
60	1	9	0,03226	0,29032
61	1	10	0,03226	0,32258
62	1	11	0,03226	0,35484
63	2	13	0,06452	0,41935
64	1	14	0,03226	0,45161
65	2	16	0,06452	0,58065
66	2	18	0,06452	0,6129
68	1	19	0,03226	0,64516
69	1	20	0,03226	0,70968
70	2	22	0,06452	0,77419
71	2	24	0,06452	0,80645
73	1	25	0,03226	0,80645
74	3	28	0,09677	0,90323
76	1	29	0,03226	0,93548
77	1	30	0,03226	0,96774
78	1	31	0,03226	1
Άθροισμα	31			

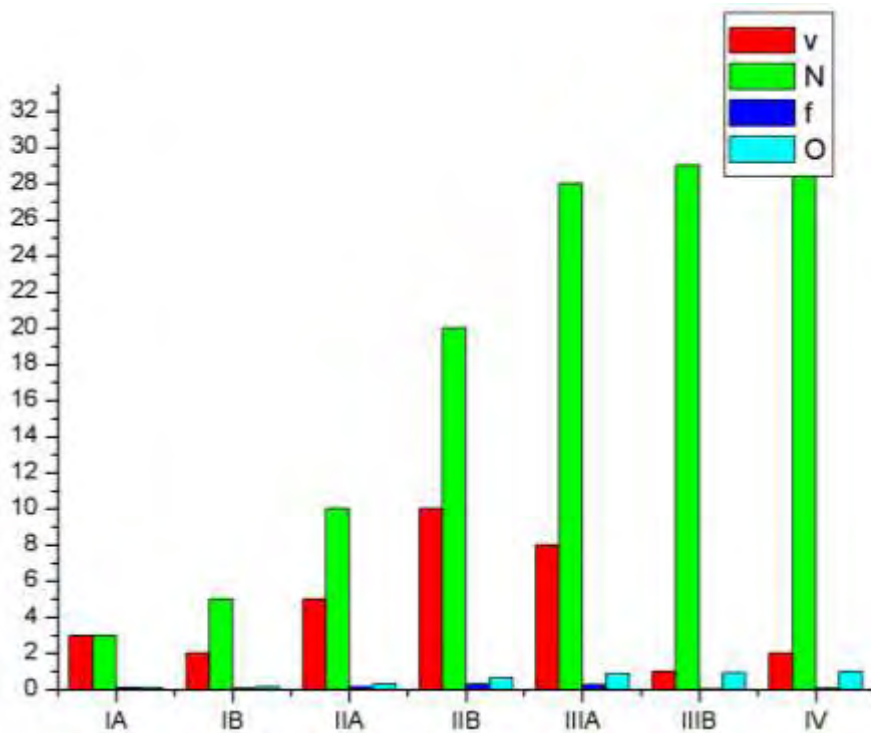
ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ



ΗΛΙΚΙΕΣ

X_3	v	N	f	O
IA	3	3	0,09677	0,09677
IB	2	5	0,06452	0,16129
IIA	5	10	0,16129	0,32258
IIB	10	20	0,32258	0,64516
IIIA	8	28	0,25806	0,90323
IIIB	1	29	0,03226	0,93548
IV	2	31	0,06452	1
Άθροισμα	31			

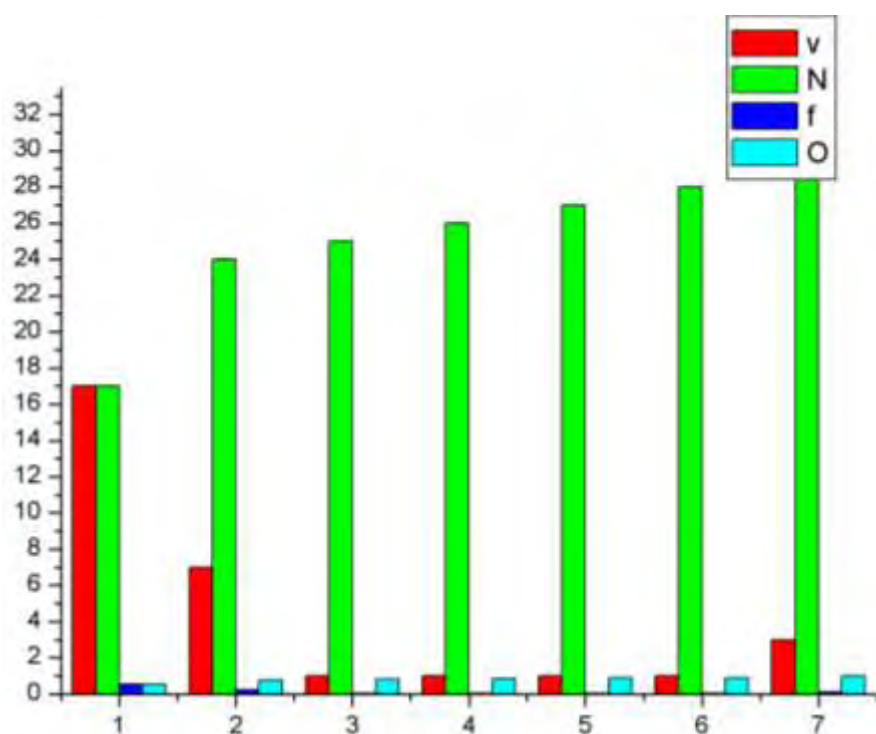
ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ



ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

X_4	v	N	f	O
Πλακώδες (1)	17	17	0,54839	0,54839
ΑδενοCa (2)	7	24	0,22581	0,77419
Μονήρης ινώδης όγκος (3)	1	25	0,03226	0,80645
NSCLC (4)	1	26	0,03226	0,83871
Καρκινοειδή	1	27	0,03226	0,87097
Αδενικό – Πλακώδες (5)	1	28	0,03226	0,90323
Αδενικό - Νευροενδοκρινικό (6)	3	31	0,09677	1
Άθροισμα	31			

ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ

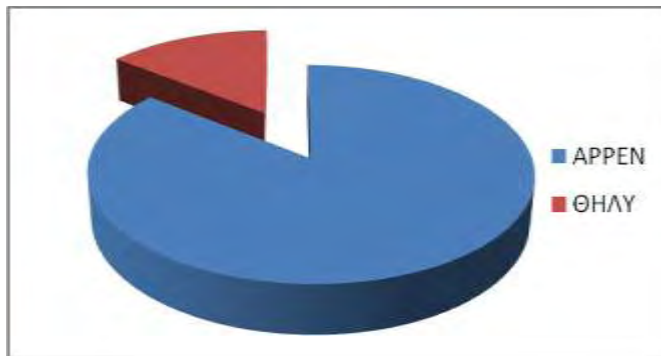


ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

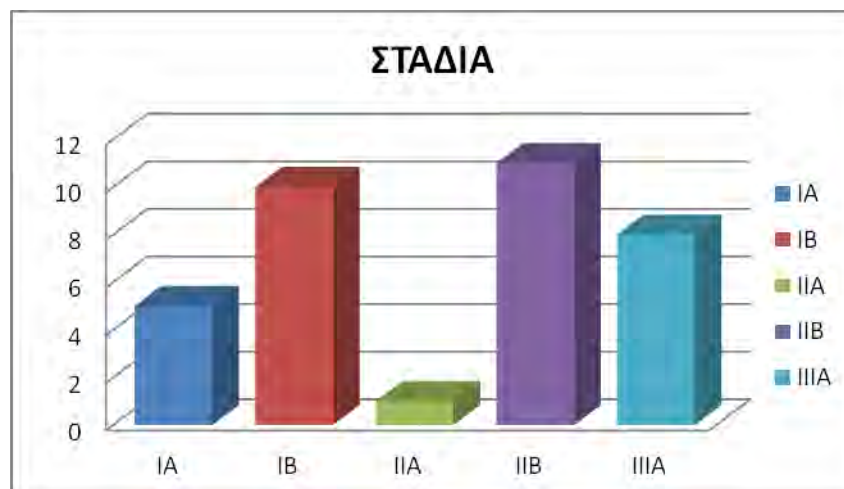
Όσον αφορά τη συσχέτιση των παραπάνω εμπλεκόμενων μεταβλητών, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την ανάλυση σε κύριες συνιστώσες, αφού πρώτα υιοθετήσουμε κατάλληλα κριτήρια ποσοτικοποίησης των ποιοτικών μεταβλητών. Μόλις προσδιορίσουμε τον πολυδιάστατο πίνακα συσχέτισης, θα χρησιμοποιήσουμε κατάλληλους ελέγχους για την εκτίμηση (σημειακή ή διαστηματική) των παραμέτρων και την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Συνοπτικά για ιούς

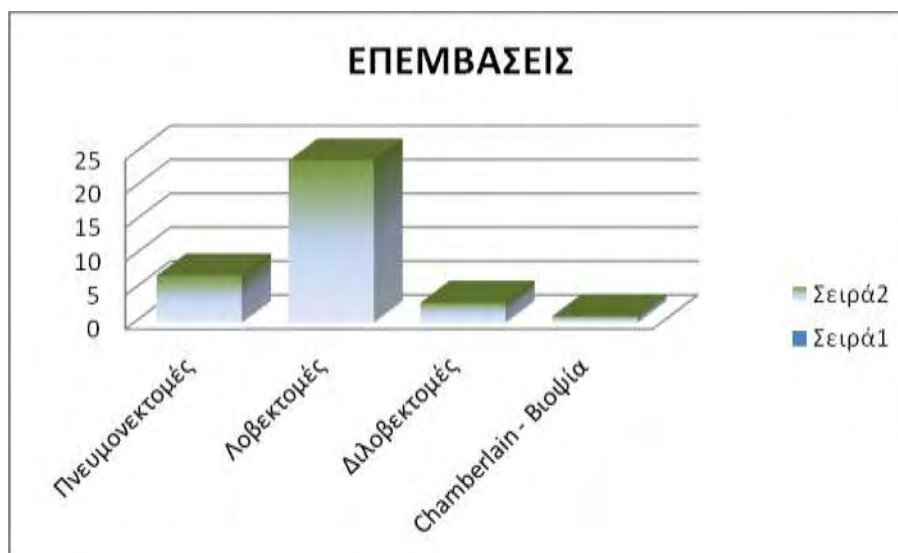
EBV	ΟΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ
HCMV	ΟΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ
HPV	ΟΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ
HBV	ΟΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ
HSV	ΟΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ



APPEN	30
ΘΗΛΥ	5

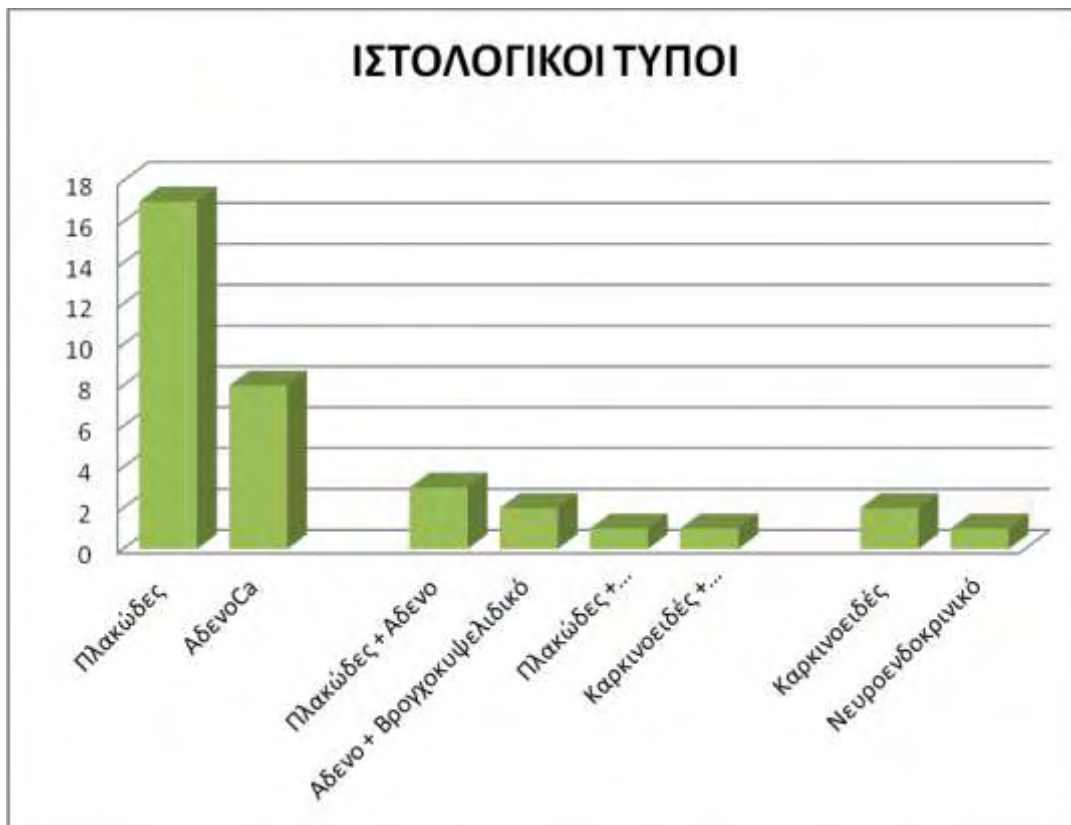


I _A	5
I _B	10
II _A	1
II _B	11
III _A	8



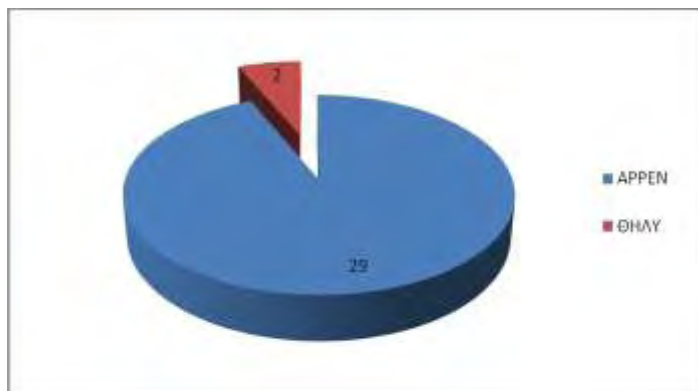
Πνευμονεκτομές	7
Λοβεκτομές	24
Διλοβεκτομές	3
Chamberlain - Βιοψία	1

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

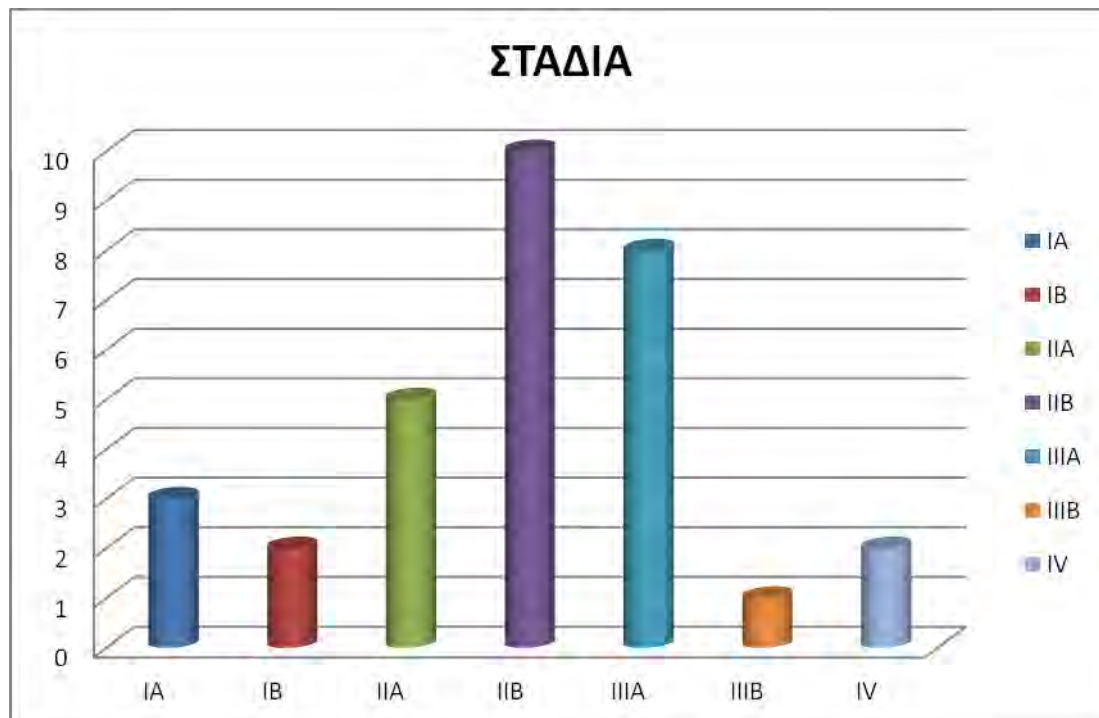


Πλακώδες	17
ΑδενοCa	8
Πλακώδες + Αδενικό	3
Αδενικό + Βρογχοκυψελιδικό	2
Πλακώδες + Νευροενδοκρινικό	1
Καρκινοειδές + Νευροενδοκρινικό	1
Καρκινοειδές	2
Νευροενδοκρινικό	1

Συνοπτικά για βακτήρια

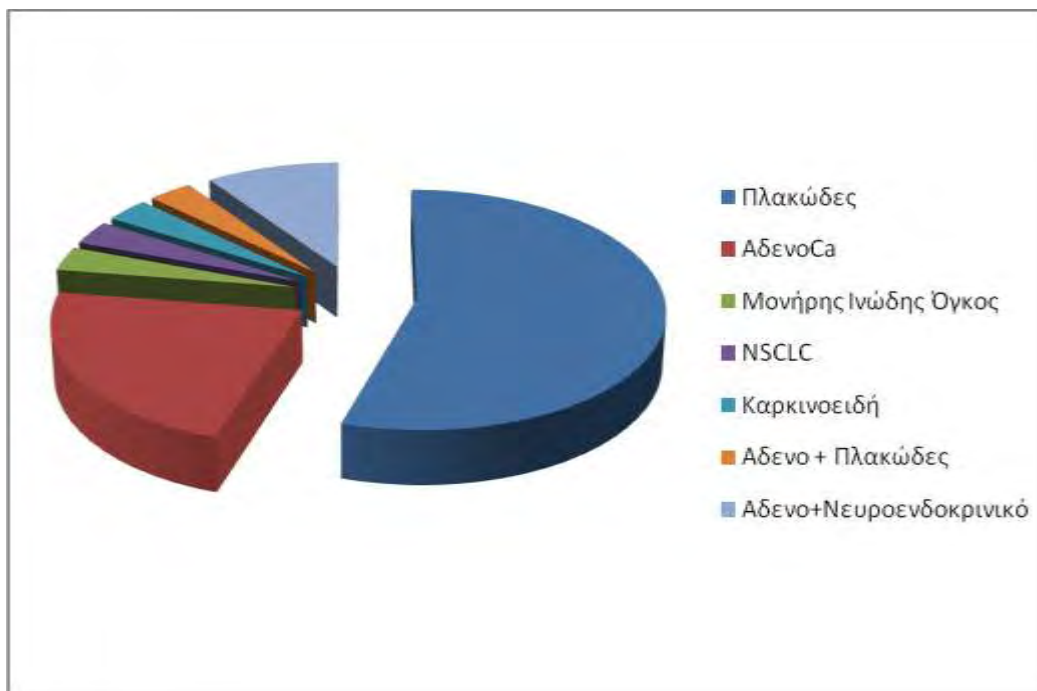


APPEM	29
ΘΗΛΥ	2

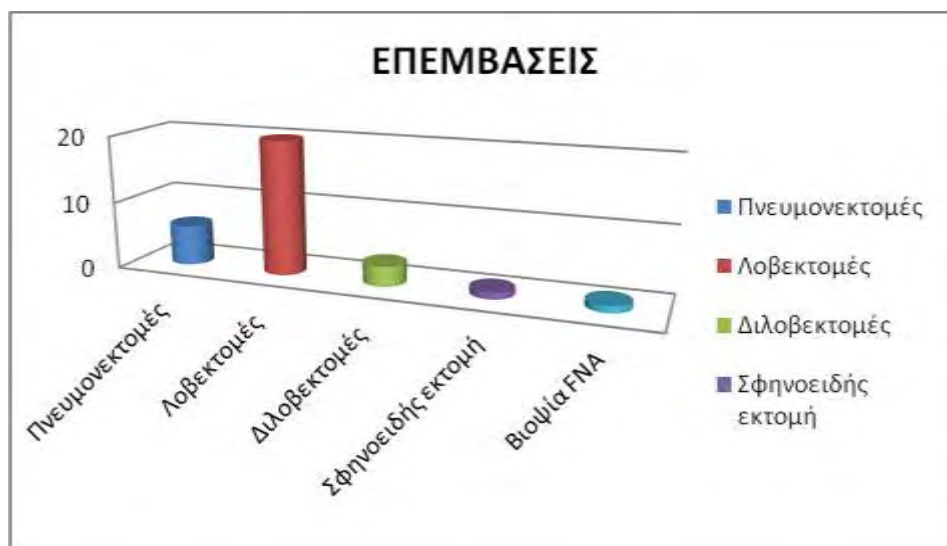


IA	3
IB	2
IIA	5
IIB	10
IIIA	8
IIIB	1
IV	2

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

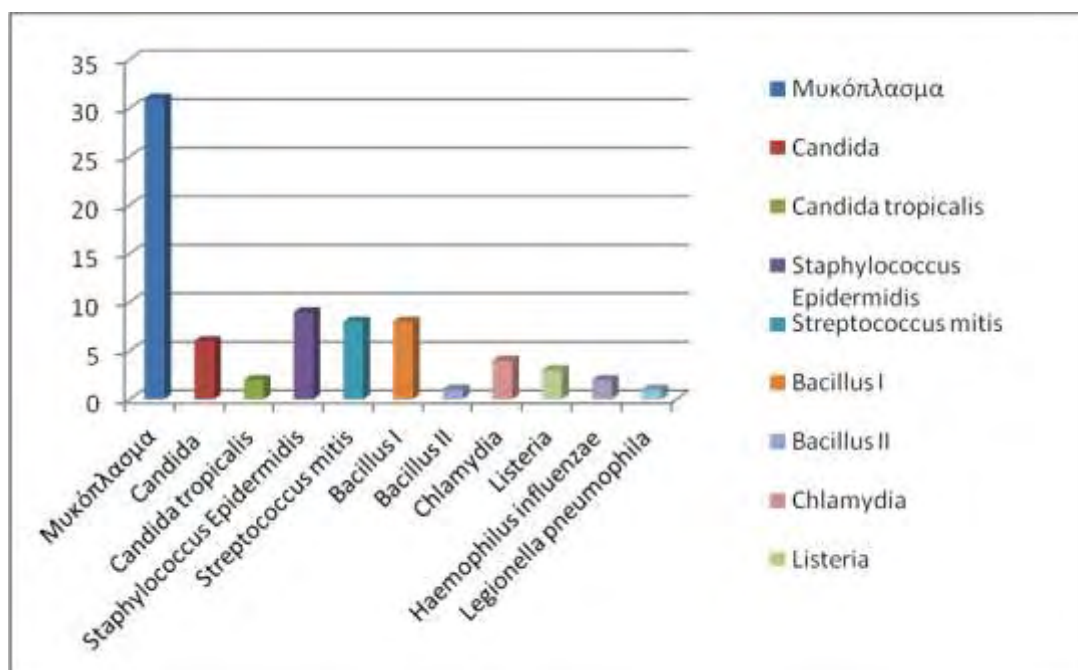


Πλακώδες	17
ΑδενοCa	7
Μονήρης Ινώδης Όγκος	1
NSCLC	1
Καρκινοειδή	1
Αδενο + Πλακώδες	1
Αδενο+Νευροενδοκρινικό	3



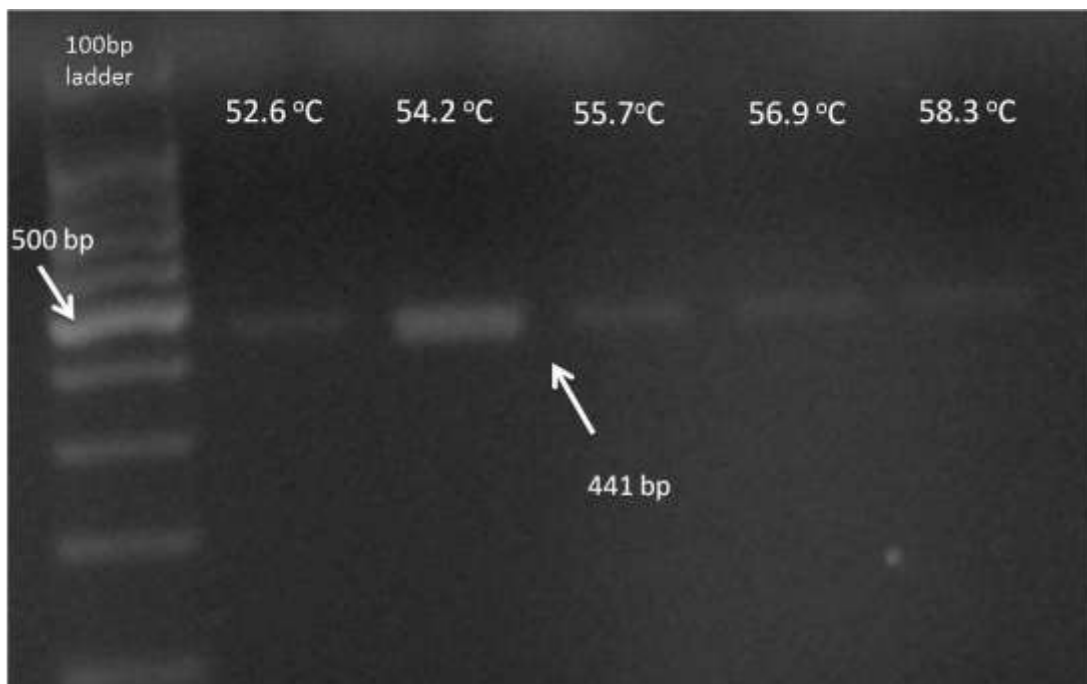
Πνευμονεκτομές	6
Λοβεκτομές	20
Διλοβεκτομές	3
Σφηνοειδής εκτομή	1
Βιοψία FNA	1

ΜΙΚΡΟΒΙΑ



Μυκόπλασμα	31
(Candida) κάντιντα	6
Candida tropicalis τροπική κάντιντα	2
Staphylococcus Epidermidis	9
Streptococcus mitis	8
Bacillus I(βάκιλος)	8
Bacillus II	1
Chlamydia(χλαμύδια)	4
Listeria(λίστέρια)	3
Haemophilus influenzae(αιμόφιλος)	2
Legionella pneumophila	1
Επιπολασμός παθογόνων (%)	
Pathogen	Strain
	Prevalence (%)

Legionella	pneumophila	3.125
Listeria	grayi	9.375
	innocua	
	monocytogenes	
	welshimeri	
Chlamydia	muridarum	12.5
	trachomatis	
Bacillus	pumilus	28.125
	aerophilus	
	licheniformis	
	amyloliquefaciens	
	subtilis	
Staphylococcus	epidermidis	25
Streptococcus	mitis	21.875
Haemophilus	influenzae	6.25
Mycoplasma	pneumonia	100
	pirum	
	gallicepticum	
	genitalium	
	amphoriforme	
Candida	albicans	12.5
	parapsilosis	
	dubliensis	
Candida	tropicalis	3.125



Εικόνα: Αποτελέσματα ηλεκτροφόρησης για είδη μυκοπλάσματος

Εν κατακλείδι, όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά για ιούς και θετικά για βακτήρια, με κυρίαρχο το μυκόπλασμα

Τα υπόλοιπα ευρήματα ήταν μύκητες (κάντιντα, τροπική κάντιντα), σταφυλόκοκκος επιδερμίδας, στρεπτόκοκκος mitis, βάκιλλοι, χλαμύδια, λιστέρια, λεγιονέλλα pneumophila, αιμόφιλος της γρίπης.

Επομένως, η μελέτη δεν υποστηρίζει τον πρωταγωνιστικό ρόλο ιών στην εμφάνιση κακοήθων πνευμονικών νεοπλασιών, ενώ αντίθετα, τα βακτήρια και ιδίως το μυκόπλασμα, φαίνεται να ξεκινούν τους μηχανισμούς καρκινογένεσης/καρκινοανάπτυξης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης παρατίθενται παρακάτω:

1. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στον καρκίνο του πνεύμονος και στους ιούς που εξετάστηκαν, με βάση τον έλεγχο των παρασκευασμάτων πνευμονικού ιστού ασθενών με καρκίνο.
2. Βρέθηκε αντίθετα συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονος και βακτηρίων/μυκήτων, και ιδιαίτερα με το μυκόπλασμα, υλικό του οποίου ήταν ανιχνεύσιμο σε όλα τα δείγματα ασθενών με καρκίνο πνεύμονος.
3. Η ανάλυση του παραπάνω ευρήματος επιδέχεται δύο ερμηνείες: αποτελεί η παρουσία των μικροοργανισμών αυτών τον κύριο ή έναν από τους αιτιολογικούς παράγοντες για την ανάπτυξη του καρκίνου ή πρόκειται περί μεταγενέστερης επιμόλυνσης των ήδη σαθρών καρκινικών ιστών; Η προσωπική μας άποψη, που βασίζεται στην καθολική παρουσία του μυκοπλάσματος σε όλα τα παρασκευάσματα είναι ότι είναι ο μικροοργανισμός που προηγείται και δρα αιτιολογικά στην καρκινογένεση. Οι πιθανοί μηχανισμοί, που έχουν προταθεί και από άλλους ερευνητές, είναι η συσσώρευση μικροοργανισμών σε υγιείς, μη καρκινικούς ιστούς και η δημιουργία βιο-υμένων (biofilms), η ενσωμάτωσή τους στο γενετικό υλικό των κυττάρων του ξενιστή, το οποίο χρησιμοποιούν για τον πολλαπλασιασμό τους, και η πρόκληση μεταλλάξεων που συνεπάγεται απώλεια του ελέγχου κυτταρικής αναπαραγωγής για τα κύτταρα ξενιστές, που συνεπάγεται την ογκογένεση.
4. Η στατιστική ισχύς των αποτελεσμάτων και το γεγονός ότι αυτά βασίστηκαν σε απευθείας έλεγχο καρκινικού πνευμονικού παρεγχύματος και όχι απλώς σε

ορολογικές μεθόδους προσδίδει στα αποτελέσματα μας έναν ικανοποιητικό βαθμό εγκυρότητας. Παρ'όλα αυτά και ιδιαίτερα σε σχέση με τα ευρήματά μας για τους ιούς, η μελέτη εμφανίζει κάποιες εγγενείς αδυναμίες, όπως η εξέταση των δειγμάτων με μία μόνο συγκεκριμένη μέθοδο (PCR), η προέλευση των ασθενών από μία μόνο γεωγραφική περιοχή (Θεσσαλία) και το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών. Για το λόγο αυτό, και λόγω της διαφωνίας μεταξύ των διαφόρων ερευνητών σε σχέση με το υπό εξέταση θέμα, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μεγαλύτερων, πολυκεντρικών μελετών που θα διαφωτίσουν πλήρως το θέμα της συσχέτισης μικροοργανισμών με τον καρκίνο του πνεύμονος. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί η αξία της τεχνολογικής προόδου, που με την εξέλιξή της παρέχει πιο εξειδικευμένες και ασφαλείς μεθόδους για την ανίχνευση ιικού ή μικροβιακού φορτίου, ακόμη και αν αυτό βρίσκεται σε ελάχιστες ποσότητες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. **Epidemiology of lung cancer : looking to the future.** J Clin Oncol. 2005; 23(14): 3175-85. Doi : 10.1200/JCO.2005.10.462 [PubMed][Cross Ref].
2. Pagano JS, Blaser M, Buendia MA, Damania B, Khalilik, Raab-Traub N, Roizman B. **Infectious agents and cancer : criteria for a causal relation.** Semin Cancer Biol. 2004 Dec., 14(6): criteria for a causal relation.
3. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. **Lung cancer in never smokers- a different disease.** Nat Rev Cancer. 2007; 7(10):778-90. Doi:10.1038/nrc 2190 [PubMed][Cross Ref]
4. Govindan R. **Lung cancer in never smokers : a new hot area of research.** Lancet Oncol.pp.304-5
5. Engels EA. **Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence.** Expert Rev Anticancer Ther.2008;8(4):606-15.doi :10.1586/14737140.8.4.605.[PubMed][Cross Ref].
6. Ballaz S, Mulshine JL. **The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis.** Clin. Lung Cancer. 2003;5(1):46-62.doi:10.3816/CLC.2003.n.021.[PubMed][Cross Ref].
7. Eckart W. **Viruses and human cancer.** Sci Prog. 1998,819(Pt4):315-28.
8. Mueller N. **Overview : viral agents and cancer.** Environ Health Perspect. 1995 Nov, 103 Suppl 8:259-61.
9. Mc Laughlin-Drubin ME, Munger K. **Viruses associated with human cancer.** Biochim Biophys Acta 2008;1782:127-150.

10. Parkin DM. **The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002.** Int. J Cancer 2006;118:3030-3044.
11. Carboue M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M. **New developments about the association of SV40 with human mesothelioma.** Oncogene 2003;22:5173-5180.
12. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. **Incidence of human papilloma virus in lung cancer.** Lung Cancer, 2009 Jul., 65(1):13-8 Epub 2008 Nov 18.
13. Petersen I, Klein F. **[HPV in non-gynecological tumors]** Pathologie-2008 Nov. 29 Suppl 2:118-22.
14. Syrjanen KJ. **Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. Report of a case.** Respiration 1979;38:299-304.
15. Chiou HL, Wu MF, Liaw YC, Cheng YW, Wong RH, Chen CY, Lee H. **The presence of human papilloma type 16/18 DNA in blood circulation may act as a risk marker of lung cancer in Taiwan.** Cancer 2003;97:1558-1563.
16. Rezazadeh A, Laber DA, Ghim SJ, Jenson AB, Kloecker G. **The role of human papilloma virus in lung cancer: a review of the evidence.** Am J Med Sci 2009;338:64-67.
17. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. **Incidence of human papilloma virus in lung cancer.** Lung Cancer, 2009 Jul., 65(1):13-18
18. Syrjanen KJ. **HPV infections and lung cancer.** J Clin Pathol 2002;55:885-891.
19. Guillou L, Sahli R, Chaubert P, Monnier P, Cuttat JF, Costa J. **Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas.** Am J Surg Pathol. 1991 Sep., 15(9):891-8.
20. Li YJ, Tsai YC, Chen YC, Christian DC. **Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma.** Semin Oncol. 2009 Dec., 36(6):542-52.

21. Gerein V, Schmandt S, Babkina N, Barysik N, Coerdts W, Pfister H. **Human papilloma virus (HPV)-associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation.** *Cancer Detect Prev.* 2007;31(4):276-81.
22. Marchiori E, Zanetti G, Barreto MM, Rodrigues RS. **Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation.** *Respirology.* 2010 May, 15(4):726-7, author reply 727-8.
23. Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, Field JB, Mathog RH, Gregoire L, Lancaster WD. **Integration of human papilloma-associated cancer.** *Laryngoscope.* 2004 Nov., 114(11):1906-9.
24. Wang Y, Wang A, Jiang R, Pan H, Huang B, Lu Y, Wu C. **Human papillomavirus type 16 and 18 infection is associated with lung cancer patient from the central part of China.** *Oncol. Rep.* 2008 Aug., 20(2):333-9.
25. Coissard CJ, Besson G., Polette MC, Monteau M, Birembaut PL, Clavel CE. **Prevalence of human papillomaviruses in lung carcinoma: a study of 218 cases.** *Mod Pathol.* 2005 Dec., 18(12):1606-9.
26. Aguayo F, Castillo A, Koriyama C, Higashi M, Itoh T, Capetillo M, Shuyama K, Carvalan A, Eizuru Y, Akibas S. **Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinoma: a study in Chile.** *Br J Cancer.* 2007 Jul., 2;97(1):85-91. Epub 2007 Jun.19
27. Xu H, Lu DW, El-Mofty SK, Wang HL. **Metachronous squamous cell carcinoma evolving from independent oropharyngeal and pulmonary squamous papillomas : associated with human papillomavirus 11 and lack of aberrant p53.Rb and p16 protein expression.** *Human Pathol.* 2004 Nov., 35(11): 1419-22.

28. Tsuchida K, Nakazato I, Hirayasu T, Sunakawa H, Iwamasa T. **Human papilloma DNA in adenosquamous carcinoma of the lung.** J Clin Pathol. 1998 Oct., 51(10): 741-9
29. Chiou HL, Wu MF, Liaw YC, Cheng YW, Wong RH, Chen CY, Lee H. **The presence of human papillomavirus type 16/18 DNA in blood circulation may act as a risk marker of lung cancer in Taiwan.** Cancer. 2003 Mar., 15:97(6):1558-63.
30. Joh J, Jenson AB, Moore GD, Rezazadeh A, Slone SP, Ghim SJ, Kloecker GH. **Human papillomavirus (HPV) and Merkel cell polyomavirus (MCPyV) in non small cell lung cancer.** Exp. Mol Pathol. 2010 Dec., 89(3): 222-6. Epub 2010 Aug. 7.
31. Cheng YW, Wu MF, Wang J, Yeh KT, Goan YG, Chiou HL, Chen CY, Lee H. **Human papillomavirus 16/18 E6 oncoprotein is expressed in lung cancer and related with p53 inactivation.** Cancer Res. 2007 Nov., 15;67(22): 10686-93
32. Soini Y, Nuorva K, Kamel D, Pollanen R, Vahakangas K, Lehto VP, Paakko P. **Presence of human papillomavirus DNA and abnormal p53 protein accumulation in lung carcinoma.** Thorax 1996 Sep., 51(9):887-93
33. Hirayasu T, Iwamasa T, Kamadakoyanagi Y, Usuda H, Genka K. **Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of lung.** J Clin Pathol. 1996 Oct., 49(10):810-7
34. Welt A, Hummel M, Niedobitek G, Stein H. **Human papillomavirus infection is not associated with bronchial carcinoma: evaluation by in situ hybridization and the polymerase chain reaction.** J Pathol. 1997 Mar., 181(3): 276-80

35. Bohlmeier T, Le TN, Shroyer AL, Markham N, Shroyer KR. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998 Feb., 18(2):265-9
36. Clavel CE, Nawrocki B, Bosseaux B, Poitevin G, Putaud IC, Mangeonjean CC, Monteau M, Birembaut PL. **Detection of human papillomavirus DNA in bronchopulmonary carcinomas by hybrid capture II: a study of 185 tumors.** *Cancer* 2000 Mar., 15;88(6):1347-52
37. Zafer E, Ergun MA, Alver G, Sahin fl, Yavuzer S, Ekmekci A., **Detection and typing of human papillomavirus in nonsmall cell lung cancer.** *Respiration.* 2004 Jan-Feb., 71(1):88-90
38. Coissard CJ, Besson G, Polette MC, Monteau M, Birembaut PL, Clavel CE. **Prevalence of human papillomavirus in lung carcinomas: a study of 218 cases.** *Mod Pathol.* 2005 Dec., 18(12):1601-9
39. Bouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P, Degano B. **Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinomas.** *Br J Cancer.* 2005 Feb., 28;92(4):743-6
40. Kinjio T, Kamiyama K, Chinen K, Iwamasa T, Kurihara K, Hamada T. **Squamous metaplasia induced by transfection of human papillomavirus DNA into cultured adenocarcinoma cells.** *Mol Pathol.* 2003 Apr., 56(2):97-108
41. Vainio H, Wilbourn J. **Cancer etiology: agents causally associated with human cancer.** *Pharmacol Toxicol.* 1993; 72 Suppl 1:4-11.
42. Villa E, Melegari M, Scaglioui PP, Trande P, Cesaro P, Manenti F. **Hepatocellular carcinoma: risk factors other than HBV.** *Ital J Gastroenterol.* 1991 Sep-Oct;23(7):457-60

43. Ceballos-Viro J, Lopez-Picazo JM, Perez-Gracia JL, Sola JJ, Aisa G, Gil-Bazo I. **Fibrosing cholestatic hepatitis following cytotoxic chemotherapy for small-cell lung cancer.** World J Gastroenterol. 2009 May 14;15(18):2290-2
44. Αγγελική Τσαντσαρίδου. **Ηπατίτις και Καρκίνος Πνεύμονος** 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο & 1^ο Βαλκανικό Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων. Κώς, 5-8 Σεπτεμβρίου 2002
45. Χ. Δρακούλης και Αγγελική Τσαντσαρίδου, Ο. Τσαντσαρίδου, Λ. Καρασαββίδου, Λ. Φουντουλάκη, Μ. Μηναδάκη, Μ. Γεραζούνης. **Επιπολασμός ηπατίτιδας Β & C σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος.** 29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα, 20-24 Μαΐου 2003
46. Wikipedia
47. Wang XF, Chen YJ, Wang Q, Ge Y, Dai Q, Yang KF, Fang-Xie, Zhou YH, Hu YM, Mao YX, Zhang XG. **Distinct expression and inhibitory function of B and T lymphocyte attenuator on human T cells.** Tissue Antigens. 2007 Feb., 69(2):145-53
48. Rafferty KA Jr. **Herpes viruses and cancer.** Sci Am. 1973 Oct., 229(4):26-33
49. Ebricht MI, Zager JC, Malhotra S, Delman KA, Weigel TL, Rusch VW, Fong Y. **Replication-competent herpes virus NV 1020 as direct treatment of pleural cancer in a rat model.** J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Jul; 124(1):123-9
50. Ribas A. **Genetically modified dendritic cells for cancer immunotherapy.** Curr Gene Ther. 2005 Dec;5(6):619-28
51. Wang XF, Chen YJ, Wang Q, Ge Y, Dai Q, Yang KF, Fang-Xie, Zhou YH, Hu YM, Mao YX, Zhang XG. **Distinct expression and inhibitory function of band T lymphocyte attenuator on human T cells.** Tissue Antigens. 2007 Feb;69(2):145-53

52. Chapiro J, Palma MD, Mignot L, Lemonnier MP, Beaumelou E, Coulet F, Misset JL, Jasmin C. **Gene therapy in oncology: applications to lung cancer.** Rev Mal Respir. 1996 Oct;13(5):467-76
53. Emri S, Demir AU. **Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002.** Lung Cancer. 2004 Aug.;45 Suppl 1:517-20
54. Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen YY, Weiss LM. **Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions.** Am J Surg Pathol. 1992 May, 16(5):439-47
55. Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallberg K, Krishnan J, Frizzera G, Travis W, Koss M. **Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis.** Am J Surg Pathol. 1994 Aug., 18(8):753-64
56. Schwend M, Tiemann M, Kreipe HH, Parwaresch MR, Kraatz EG, Herrmann G, Spielmann RP, Barth J. **Rapidly growing Epstein-Barr virus-associated pulmonary lymphoma after heart transplantation.** Eur Respir J. 1994 Mar., 7(3):612-6
57. Lung ML, Lam WP, Chan KH, Li S, Sham J, Choy D. **Direct detection of Epstein-Barr virus in peripheral blood and comparison of Epstein-Barr virus genotypes present in direct specimens and lymphoblastoid cell lines established from nasopharyngeal carcinoma patients and healthy carriers in Hong Kong.** Int J Cancer. 1992 Sep.9;52(2):174-7
58. Restelli M, Grinstein S, Gattuso P, Preciado MV, Brunzini MA, Zarate J, Mosquera JM, Gould VE. **Immunolocalization of the Epstein-Barr nuclear antigen-1 in conjunctival squamous carcinomas and dysplasias.** Hum Pathol. 2005 Apr.,36(4):325-9

59. De Bruin PC, Jiwa NM, Oudejans JJ, Radaszkiewicz T, Meijer CL. **Epstein-Barr virus in primary gastrointestinal T cell lymphomas. Association with gluten-sensitive enteropathy, pathological features, and immunophenotype.** *Am J Pathol.* 1995 Apr., 146(4):861-7
60. Zyrianov BN, Podoplekin VD, Siianou VS, Kuznetsova TI, Tuzikov SA. **The determination of the level of antibodies to Epstein-Barr virus antigen in organizing groups at high risk for lung cancer disease.** *Vopr Onkol.* 1990;36(5):545-9
61. Xia H, Wu J, Chen C, Mao Y, Zhu J, Chang Q, Mi K, Zhao J, Zhang M. **The relation between Epstein-Barr virus infection and expression of p53, Bcl-2 and C-myc gene in lung cancer.** *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2000 Aug 20;3(4):265-268
62. Li CM, Han GL, Zhang SJ. **Detection of Epstein-Barr virus in lung carcinoma tissue by in situ hybridization.** *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2007 Sep;21(3):288-90
63. Koshiol J, Gulley ML, Zhao Y, Rubagotti M, Marincola FM, Rotunno M, Tang W, Bergen AW, Bertazzi PA, Roy D, Pesatori AC, Linnoila I, Dittmer D, Goldstein AM, Caporaso NE, McShane LM, Wang E, Landi MT. **Epstein-Barr virus microRNAs and lung cancer.** *Br J Cancer* 2011 Jul 12;105(2):320-6. Doi:10.1038/bjc.2011.221. Epub 2011 Jun 7
64. Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, Hamilton-Dutoit S, Eriksen LS, Frisch M, Ekbohm A, Melbye M. **Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis.** *J Natl Cancer Inst.* 2000 Sep 20;92(18):1522-8

65. Gillum PS, Morgan MB, Naylor MF, Everett MA. **Absence of Epstein-Barr virus in lymphoepitheliomalike carcinoma of the skin. Polymerase chain reaction evidence and review of five cases.** Am J Dermatopathol.1996 Oct.,18(5):478-82
66. Huber M, Pavlova B, Muhlberger H, Hollaus P, Lintner F. **Detection of the Epstein-Barr virus in primary adenocarcinoma of the lung with Signet-ring cells.** Virchows Arch.2002 Jul., 441(1):25-30.Epub 2002 Jan 31.
67. Grinstein S, Preciado MV, Gattuso P, Chabay PA, Warren WH, De Matteo E, Gould VE. **Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites.** Cancer Res.2002 Sep.1;62(17):4876-8
68. Monforte –Munoz H, Kapoor N, Saavedra JA. **Epstein-Barr virus-associated leiomyomatosis and posttransplant lymphoproliferative disorder in a child with severe combined immunodeficiency: case report and review of the literature.** Pediatr Dev Pathol.2003 Sep-Oct.,6(5):449-57
69. Oka K, Shinonaga M, Nagayama R, Kashimura H, Yonekawa N, Tatebe S, Kuraoka S, Yatabe Y, Mori N. **Coexistence of primary pulmonary Hogkin lymphoma and gastric MALT lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection: a case report.** Pathol Int.2010 Jul.,60(7):520-3
70. Beaty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S, Raffeld M, Wilson WH, Jaffe ES. **Cutaneous lymphomatoid granulomatosis: correlation of clinical and biologic features.** Am J Surg Pathol.2001 Sep., 25(9):1111-20
71. Lespagnard L, Cochaux P, Larsimont D, Degeyter M, Velu T, Heimann R. **Absence of Epstein-Barr virus in medullary carcinoma of the breast as demonstrated by immunophenotyping, in situ hybridization and polymerase reaction.** Am J Clin Pathol.1995 Apr, 103(4):449-52

72. Oikawa O. Studies on tissue distribution and expression of Epstein-Barr virus using polymerase chain reaction. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1995 Asep,70(5):729-42
73. Zhang L, Liu H, Wang Z. **The role of Epstein-Barr virus infective copy number in pulmonary carcinogenesis.** *Zhohghua Bing Li Xue Za Zhi* 1995 Jun., 24(3):132-5
74. Lung ML, Sham JS, Lam WP, Choy DT. **Analysis of Epstein-Barr virus in localized nasopharyngeal carcinoma tumors.** *Cancer*.1993 Feb 15;71(4):1190-2
75. Muraishi K, Kon S, Yosida H, Hamakawa H, Nakai N, Itoh C, Yamaoka S, Kasai K. **Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung.** *Nihon KoKyuki Gakkai Zasshi*.1999 Jul.,37(7):565-70
76. Wockel W, Hofler G, Popper HH, Morresi A. **Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung.** *Pathol Res Pract*.1995 Nov.,191(11):1170-4
77. Lung ML, Lam WP, Sham J, Choy D, Yong-Sheng Z, Guo-HY, Ng MH. **Detection and prevalence of the “f” variant of Epstein-Barr virus in Southern China.** *Virology*.1991 Nov.,185(1):67-71
78. Lung ML, Chang GC. **Detection of distinct Epstein-Barr virus genotypes in NPC biopsies from Southern Chinese and Caucasians**
79. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chan AS, Wong MP. **Prevalence of mutations and 30-bp deletion in the C-terminal region of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 oncogene in reactive lymphoid tissue and non-nasopharyngeal EBV-associated carcinomas in Hong Kong Chinese.** *Int J Cancer*.1997 Jul.,17;72(2):225-30
80. Szeles . **Fluorescence in situ hybridization(FISH) in the molecular cytogenetics of cancer.** *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2002,49(1):69-80

81. Chan WY, Chan AB, Liu AY, Chow JH, Ng EK, Chung SS. **Chromosome 11 copy number gains and Epstein-Barr virus-associated malignancies.** *Diagn Mol Pathol.*2001 Dec.,10(4):223-7
82. Kasai K, Sato Y, Kameya T, Inove H, Yoshimura H, Kon S, Kikuchi K. **Incidence of latent infection of Epstein-Barr virus in lung cancers- an analysis of EBER1 expression in lung cancers by in situ hybridization.** *J Pathol.*1994 Dec.,174(4):257-65
83. Chen FF, Yan JJ, Lai WW, Jin YT, Su IJ. **Epstein-Barr virus-associated nonsmall cell lung carcinoma : undifferentiated “lymphoepithelioma-like” carcinoma as a distinct entity with better prognosis.** *Cancer.*1998 Jun.,15;82(12):2334-42
84. Chu PG, Cerili L, Chen YY, Mills SE, Weiss LM. **Epstein-Barr virus plays no role in the tumorigenesis of small-cell carcinoma of the lung.** *Mod Pathol.*2004 Feb.,17(2):158-64
85. Shimakage M, Sakamoto H, Harada S, Sasagawa T, Kodama K. **Expression of the Epstein-Barr virus in lymphoproliferative diseases of the lung.** *Oncol Rep.*2007 Jun., 17(6):1347-52
86. Gal AA, Unger ER, Koss MN, Yen TS. **Detection of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung.** *Mod Pathol.*1991 Mar., 4(2):264-8
87. Hytiroglou P, Strauchen JA, Vrettou E, Papadimitriou CS, Fay TM, Morgello S. **Epstein-Barr virus and primary lung lymphoma: a study utilizing the polymerase chain reaction.** *Mod Pathol.*1993 Sep., 6(5):575-80
88. Lo YM, Chau LY, Chau AT, Leung SF, Lo KW, Zhang J, Lee JC, Hjelm NM, Johnson PJ, Huang DP. **Quantitative and temporal correlation between**

- circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma.** Cancer Re. 1999 Nov.,1;59(21):5452-5
- 89.** Ngau RK, Yip TT, Chen WW, Chan JK, Cho WC, Ma VW, Wan KK, Au SK, Law CK, Lau WH. **Circulating Epstein-Barr virus DNA in serum of patients with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a potential surrogate marker for monitoring disease.** Clin Cancer Res 2002 Apr., 8(4):986-94
- 90.** Somres GR, Tesoriero AA, Hartland E, Robertson CF, Robinson PJ, Venter DJ, Chow CW. **Multiple leiomyosarcomas of both donor and recipient origin arising in a heart-lung transplant patient.** Am J Surg Pathol.1998 Nov.,22(11):1423-8
- 91.** Tas S, Simonart T, Dargent J, Kentos A, Antoine M, Knoop C, Estenne M, De Dobbeleer G. **Primary and isolated cutaneous lymphomatoid granulomatosis following heart-lung transplantation.** Ann Dermatol Venereol.2000 May, 127(5):488-91
- 92.** Medlicott SA, Devlin S, Helmersen DS, Yilmaz A, Mansoor A. **Early post-transplant smooth muscle neoplasia of the colon presenting as diminutive polyps: a case complicating post-transplant lymphoproliferative disorder.** Int J Surg Pathol.2006 Apr., 14(2):155-61
- 93.** Haque AK, Myers JL, Hudnall SD, Gelman BB, Lloyd RV, Payne D, Borucki M. **Pulmonary lymphomatoid granulomatosis in acquired immunodeficiency syndrome: lesions with Epstein-Barr virus infection.** Mod Pathol.1998 Apr., 11(4):347-56
- 94.** Tao J, Valderrama E. **Epstein-Barr virus associated polymorphic B-cell lymphoproliferative disorders in the lungs of children with AIDS: a report of two cases.** Am J Surg Pathol.1999 May,23(5):560-6

95. Miwa H, Takakuwa T, Nakatsyka S, Tomita Y, Iuchi K, Aozasa K. **DNA sequence of the immunoglobulin heavy chain variable region gene in pyothorax-associated lymphoma.** *Oncology*.2002, 62(3):241-50
96. Tao J, Kahn L. **Epstein-Barr virus-associated high-grade B-cell lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue in a 9-year-old boy.** *Arch. Pathol Lab Med*.2000 Oct., 124(10):1520-4
97. Boeckh M, Boivin G. **Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications.** *Clin Microbiol Rev* 1998 Jul., 11(3):553-54
98. Holberg-Petersen M, Bukholm G, Rollag H, Degre M. **Infection with human cytomegalovirus enhances bacterial adhesiveness and invasiveness in permissive and semipermissive cells.** *APMIS*.1994 Sep., 102(9):703-10
99. Ohyashiki JH, Nagate A, Ojima T, Abe K, Yamamoto K, Ohyashiki K. **Quantification of human cytomegalovirus using bronchoalveolar lavage cells in pulmonary complications associated with hematologic neoplasia.** *Int. J Mol Med*.2003 Jun., 11(6):779-83
100. Lau SK, Chen YY, Chen WG, Diamond DJ, Mamelak AN, Zaia JA, Weiss LM. **Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors.** *Mod Pathol*.2005 Jun., 18(6):838-43
101. Karakelides H, Aubry MC, Ryu JH. **Cytomegalovirus pneumonia mimicking lung cancer in an immunocompetent host.** *Mayo Clin Proc*.2003 Apr., 78(4):488-90
102. Inaba H, Ohta S, Nishimura T, Takamochi K, Ishida I, Etoh T, Honda A, Nakajima H, Muro H, Nagashima Y. **A case of successful treatment with ganciclovir for cytomegalovirus pneumonia after pulmonary lobectomy.** *Kyobu Geka*.1997 Nov., 50(12):1004-8

103. Tokimatsu I, Tashiro T, Murakami J, Ichimiya T, Hiramatsu K, Mauda M, Yamasaki T, Nagai H, Goto Y, Nasu M. **A case of cytomegalovirus pneumonia and Pneumocystis carinii pneumonia with lung cancer – diagnosis by the polymerase chain reaction.** Kansanshogaku Zasshi.1993 Nov., 67(11):1126-30
104. Sakai R, Matuta A, Taguchi J, Tomita N, Fujita H, Kodama F, Ogawa K, Fujisawa S, Matsuzaki M, Motomura S, Okubo T. **Ganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation.** Rinsho Ketsueki 1996 Jan., 37(1):14-21
105. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P, Degano B. Source. **Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma.** Br J Cancer.2005 Feb. 28;92(4):743-6
106. Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, Gariglio M, Mamna A, D' Antonio D. **Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma.** Lung Cancer.2007 Sep;57(3):273-81
107. Dancewicz M, et al. **Bronchial bacterial colonization in patients with lung cancer.** Pneumonol Alergol Pol 2009, 77(3):242-7
108. Szymankiewicz M, Kowalewski J, Dancewicz M: **Bacteriological and mycological analysis of material taken from lower respiratory tract in patients with malignancy.** Pol Merkur Lekarski 2006, 21(123):218-22
109. Pieper R, Book N, Nord CE: **Microbial Flora associated with pulmonary neoplasms.** Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1984, 18(3):259-61
110. Huang S, et al: **Mycoplasma infections and different human carcinomas.** World J Gastroenterol. 2001, 7(2):266-9

111. Ushio S, et al: **Metastasis-promoting activity of a novel molecule, Ag 243-5, derived from mycoplasma, and the complete nucleotide sequence.** Microbiol Immunol 1995, 39(6):393-400
112. Chaturvedi AK,, et al: **Chlamydia pneumonia infection and risk for lung cancer.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010,19(6):1498-505
113. Anttila T, et al: **Chlamydia pneumonia infection and the risk of female early-onset lung cancer.** Int J Cancer 2003, 107(4):681-2
114. Koyi H, et al: **Chlamydia pneumonia may be associated with lung cancer. Preliminary report on a seroepidemiological study.** APMIS 1999, 107(9):828-32
115. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL: **Chlamydia pneumonia and lung cancer: epidemiologic evidence.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005, 14(4):773-8
116. Littman AJ, et al: **Chlamydia pneumonia infection and risk of lung cancer.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004,13(10):1624-30
117. Zhan P, et al: **Chlamydia pneumonia infection and lung cancer risk: a meta-analysis.** Eur J Cancer 2011,47(5):742-7
118. Balasaniants GS, Torkatiuk EA: **Microbial Spectrum of respiratory tract in patients with different pulmonary diseases.** Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2010, 6:7-11
119. Korona-Glowniak I, et al: **Phenotypic characteristics of coagulase –negative staphylococci colonizing pleural drains in patients with lung cancer after thoracic surgery.** Med Dosw Mikrobiol 2003,55(2):109-15
120. Rancic M, Ristic L, Stankovic I: **Infective complications in patients with lung cancer.** Med Pregl 2011, 63(9-10):643-7

121. Jha BJ, et al: **Characterization of Candida species isolated from cases of lower respiratory tract infection.** Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2006,4(3):290-4
122. Laroumagne S, et al: **[Incidence and characteristics of bronchial colonization in patients with lung cancer: a retrospective study of 388 cases].** Rev Mal Respir 2011,28(3):328-35
123. Dendis M, et al: **PCR-RFLP detection and species identification of fungal pathogens in patients with febrile neutropenia.** Clin Microbiol Infect 2003, 9(12):1191-202
124. Munnink JC, Gallagher JG, Yates JW: **Legionnaires' disease in patients with cancer.** Med Pediatr Oncol 1986,14(2):81-5
125. Khardori N, et al: **Spectrum and outcome of microbiologically documented listeria monocytogenes infections in cancer patients.** Cancer 1989,64(9):1968-70
126. Jassem E, et al: **[Non-sporeforming anaerobic bacteria in bronchoalveolar lavage fluid of patients with pneumonia during the course of lung cancer]** Pneumonol Alerol Pol 1997,65(9-10):643-8
127. Laurila AL, et al: **Serological evidence of an association between chlamydia pneumonia infection and lung cancer.** Int J Cancer 1997,74(1):31-4
128. Jackson LA, et al: **Association of Chlamydia pneumonia immunoglobulin A seropositivity and risk of lung cancer.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000,9(11):1263-6
129. Smith JS, et al: **Lack of association between serum antibodies of chlamydia pneumonia infection and the risk of lung cancer.** Int J Cancer 2008,123(10):2469-71

130. Koh WP, et al: **Lack of association between chronic chlamydia pneumonia infection and lung cancer among nonsmoking Chinese women in Singapore.** Int J Cancer 2005,114(3):502-4
131. Girjes AA, Carrick FN, Lavin MF: **Single DNA sequence common to all chlamydial species employed for PCR detection of these organisms.** Res Microbiol 1999,150(7):483-9
132. Hsieh SY, et al: **Highly efficient classification and identification of human pathogenic bacteria by MALDI-TOF MS.** Mol Cell Proteomics 2008, 7(2):448-56.