

A neoadjuváns kezelés szerepe a lokálisan előrehaladott stádiumú nyelőcsőrákok sebészeti kezelésében

PhD értekezés

Dr. Papp András
PTE KK Sebészeti Klinika

Programvezető: Prof. Dr. Horváth Örs Péter
Program: B-1/2008 Sebészet és határterületei
Témavezető: Prof. Dr. Horváth Örs Péter

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pécs
2009.

I. Általános áttekintés

A nyelőcsőrák egy 2003-ban megjelent és a gasztrointesztinális daganatok epidemiológiájával foglalkozó cikk szerint Európában a malignus gasztrointesztinális daganatok 5,9%-át teszi ki, a férfi/női arány 3:1, a betegség életkor szerinti megoszlás alapján 60-80 éves kor között a leggyakoribb. Ugyanezen cikk adatai szerint Magyarországon évente 829 új esetet regisztrálnak és emellett 709-en halnak meg nyelőcsőrákban. Szemben az USA és Nyugat Európa adataival Magyarországon a nyelőcsőrások döntő többsége a rosszabb prognózisú laphámrákok közé tartozik. A kuratív kezelést a sebészi reszekció jelentené, de a betegek későn, már lokálisan előrehaladott állapotban kerülnek orvoshoz és ilyenkor a sebészi beavatkozás lehetőségei behatároltak melyet a lokalizációból származó nehézségek csak tovább rontanak. A felső szakaszra lokalizálódó daganatok esetén ugyanis a korrekt lymphadenectomia elvégzése (mely az R0 reszekció alapvető feltétele) technikailag lényegesen nehezebb és több szövődménnyel jár, mint az alsó szakaszon (v. azygos szintje alatt) és valószínű ez a magyarázata annak a korábbi megállapításnak, hogy nyelőcsőrások prognózisa lokalizáció alapján felfelé haladva romlik. Az is nyilvánvaló napjainkra, hogy a sebészi technika fejlődése önmagában nem képes ezt a rossz prognózist érdemben javítani.

Mindezen adatok és tények birtokában a dolgozatban ismertetett vizsgálatok során a hazánkban leggyakoribb, ugyanakkor hisztológiájából, elhelyezkedéséből és előrehaladott stádiumából fakadóan legrosszabb kilátásokkal rendelkező nyelőcső rákos csoport (felső-középső harmadi, lokálisan előrehaladott laphámrákok) kezelésének problémáira kerestük a választ.

II. Neoadjuváns kezelés szerepe az előrehaladott nyelőcső laphámrákok kezelésében

II.1 Bevezetés

A szegényes eredmények miatt világszerte erőteljes kutatások folynak a prognózis javítására a sebészi kezelés, a sugárkezelés és a kemoterápia különböző kombinációjával. A kemoterápia és sugárterápia kombinálása már a kezdetektől jobb eredményeket hozott, mint az a külön-külön kezelések alapján várható lett volna. A két kezelési mód együttes alkalmazása esetén ugyanis ezek synergista módon erősítik egymás hatását, mely különösen értékes a sebészi kezelést megelőzően, azaz neoadjuváns módon alkalmazva. Ennek a műtétet megelőző terápiának általánosságban az az előnye a postoperatív (adjuváns) kezelésekkal szemben, hogy ép vér- és nyirokkeringésű szövetekre hatva effektívebben fejt ki hatását, ezzel csökkentve a mikrometasztázisok számát és a daganat méretét. Mindezek hatására a műtét közbeni tumorszóródás esélye csökken, a reszekabilitás és az R0 reszekciók aránya nő és ezek összegződéseként javul a túlélés. Az onkológiai kezelés változásának részletezése nélkül azt mondhatjuk, hogy napjainkban az általánosságban használt kezelési protokollban 35-45 Gy besugárzási dózis mellett a szimultán alkalmazott platina bázisú és 5-Fluorouracillal kombinált kemoterápia szerepel

II.2. Beteganyag és módszer:

Klinikánkon 1992 júniusa és 2005 szeptembere között 382 esetben végeztünk nyelőcsőreszekciót nyelőcsőrák miatt (a kardia-táji daganatok közül csak a Siewert I-es típusú tumorokat soroltuk ide). Figyelembe véve a hazai sajtóságokat (laphámrákok szövettani dominanciája), a sebészi kezelés eredményeit befolyásoló lokalizációs problémákat (a nyelőcsőrások prognózisa felfelé haladva romlik) valamint a biztató irodalmi adatokat 1997 novemberétől - Magyarországon először - neoadjuváns kemo-radioterápiát vezettünk be középső és felső harmadi lokálisan előrehaladott nyelőcső laphámrákok esetében. (T3-4,N0-1,M0-1A) Az adatokat folyamatosan rögzítettük és a kiértékelés retroektív vizsgálat keretében történt.

A vizsgált időszakban kezelésre kerültek a nyelőcső trachea-oszlás környéki és e feletti szakaszán elhelyezkedő előrehaladott stádiumú, szövettanilag igazolt, távoli metasztázissal nem rendelkező, 75 év alatti laphámrákos betegek, függetlenül a nyirokcsomó áttét

meglététől (T3-4, N0-1, M0-1/a). Kizáró tényező volt, ha a beteg általános állapota műtéti beavatkozást nem tett lehetővé. (Karnofsky score<60%) 1997 novembere és 2005 szeptembere között 102 beteg került be a vizsgálatba. A kivizsgálási protokoll során kontrasztanyagot nyelésvizsgálat, mellkas-röntgenvizsgálat, biopsziával kiegészített nyelőcsőtükrözés, endoszkópos ultrahang vizsgálat, hasi és nyaki UH, mellkasi és hasi CT/MR vizsgálat, és légút-tükrözés történt. A betegek átlagéletkora 55,55 év volt, nemek szerinti megoszlás férfi túlsúlyt mutatott: 90 Ffi és 12 nő. A kivizsgálás után a betegek konkomittáló kemo-radioterápiában (CRT) részesültek, a besugárzás 3D CT alapú konformális technikával készült. **(I. Táblázat)**

I. Táblázat: Kezelési protokoll

- 1.nap: sugárkezelés + Cisplatin (75 mg/m²) infúzióban
- 1.-5. nap: sugárkezelés + 5 FU 1000mg/m² és Ca-folate 20 mg/m² infúzióban
- 8. naptól: sugárkezelés
- A besugárzás 180 cGy frakciókkal történt hetente 5 nap napi egy alkalommal (3960 cGy összdózisban)

A kezelést követően 4 héttel az ismételt vizsgálatok eredményének tükrében döntöttünk a műtétről, vagy további kezelésről. A túlélési vizsgálat során történelmi kontrollcsoportként a 1992-1997 novembere között hasonló stádiumú (T3-T4) nyelőcső laphámrák miatt Klinikánkon reszekcióra került 65 beteg szerepelt, akiknek mind a nemek szerinti megoszlása (59 férfi és 6 nő), mind átlagéletkora (56,15 év) hasonló volt. A klinikai adatok a **II. táblázatban** láthatók.

II. Táblázat: Klinikai adatok

<u>Történelmi kontroll csoport</u> 1992 jún.- 1997 nov. 65 beteg (T3-T4)	
• T3: 39; T4:26	
• Reszekció: 65	R0 reszekció: 49/65 (75%)
• 6 nő / 59 ffi	
• Átlagéletkor:	56,15 év (36-72)
<u>CRT+Sebészet</u> 1997 november- 2005. 09.30. 102 beteg (T3-T4)	
• T3: 45; T4:57	
• Reszekció: 71	R0 reszekció: 59/71 (83,1%)
• 12 nő / 90 ffi	
• Átlagéletkor:	55.55 év (41-73)

A kezelés hatására bekövetkező változásoknál az értékelés a következőképpen történt:
Komplett remisszió (pCR) a daganat szignifikáns megkisebbedése (normál nyelésRtg, negatív endoszkópia és CT), valamint a patológiai feldolgozás során nem volt viabilis daganatsejt a műtéti preparátumban;

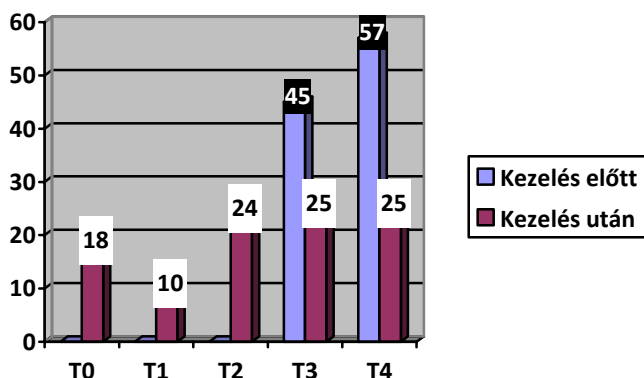
Részleges remisszió: A daganat mérete a kezelés hatására képpalkotó vizsgálatokkal több, mint 50%-kal csökkent, de a patológiai vizsgálat daganatot igazolt;

Stabil betegség: a daganat mérete a képpalkotó vizsgálatokkal 50%-nál kisebb mértékben csökkent;

Progresszió: a daganat mérete a képpalkotó vizsgálatokkal értékelhető módon nőtt, fistula alakult ki, illetve távoli áttét jelent meg.

II.3 Eredmények:

A CRT következtében a megismételt vizsgálatok (re- staging) során észlelt T-stádium változásokat mutatja az **1. ábra**, melyen egyértelműen látható a kezelést követően a daganat méretének nagyfokú csökkenése.



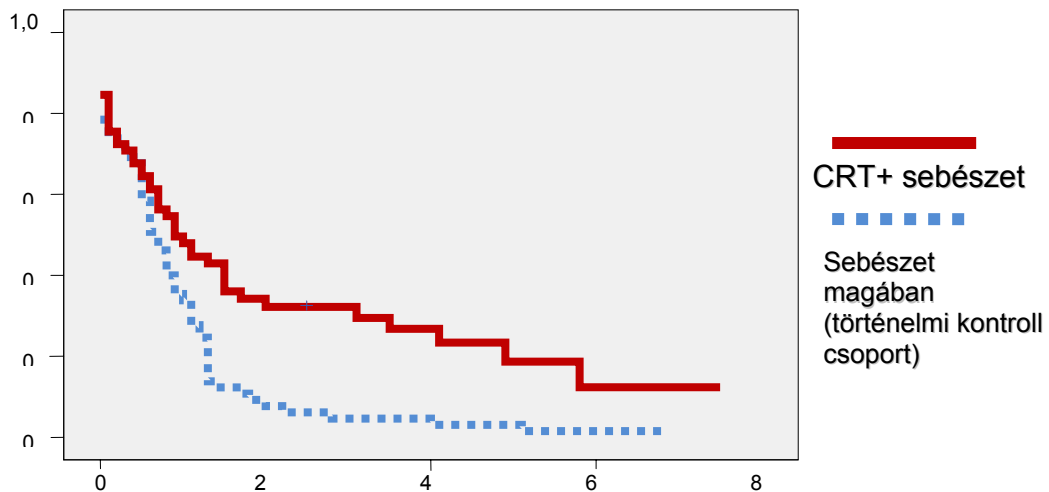
1. Ábra: T stádium változások

A kezelést követően a 102 betegből 82 esetben végeztünk műtétet. Ennek során azonban 11 esetben csak exploráció történt, vagyis a reszekciós ráta 71/82 (86,6%). A reszekciók során 59 esetben R0 reszekció történt (83%) A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata 17 betegnél (24%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt. A postoperatív időszakban 12 beteget veszítettünk el (16,9%), a műtét körüli morbiditásunk 55%-os volt (39/71). Utóbbiak közül anasztomózis elégtelenség 11 (15,5%), pulmonális szövődmény 20 betegnél (28,2%) fordult elő. **(III. Táblázat)**

III. Táblázat: Eredmények

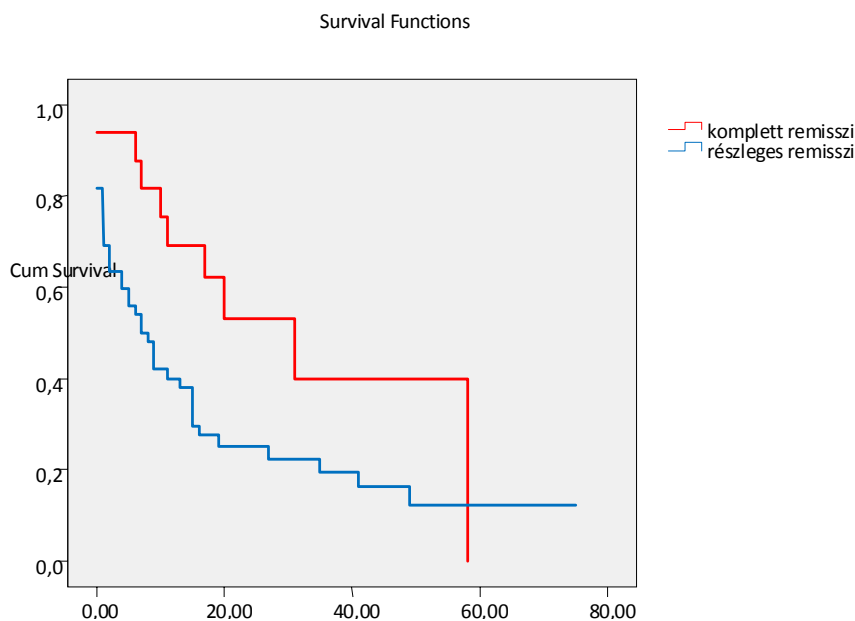
KEZELÉSRE ADOTT VÁLASZ		
Komplett remisszió:	17/102	(16,7%)
Részleges remisszió:	54/102	(52,9%)
Stabil betegség:	16/102	(15,7%)
Progresszió:	15/102	(14,7%)
KEZELÉSI EREDMÉNYEK		
Sebészet:	82/102	(80,4%)
Exploráció:	11/82	(13,4%)
Reszekció:	71/82	(86,5%)
R0 reszekció:	59/71	(83,1%)
KOMPLIKÁCIÓK		
Perioperatív mortalitás	12/71	(16,9%)
Perioperatív morbiditás	39/71	(55%)
Anasztomózis elégtelenség	11/71	(15,5%)
Pulmonalis komplikációk	20/71	(28,2%)
Egyéb	8/71	(11,3%)
Kórházi tartózkodás (nap)	17.54	(9-54)

A túlélési vizsgálatok során először a korábbi időszak (1997 novembere előtti) hasonló stádiumú és lokalizációjú csoportját használtuk történelmi kontrollnak, és azt láttuk, hogy a neoadjuváns kezelést követően reszekcióra került betegek túlélési eredménye szignifikánsan jobb. (22,7 hónap vs. 9,3 hónap, p:0,001) **(2. Ábra)**



2. Ábra: Túlélési eredmények összehasonlítása történelmi kontroll csoport felhasználásával

Ha a komplett remissziót elért esetek átlagos túlélését hasonlítjuk össze a többi reszekcióra került esettel a különbség az irodalmi adatokhoz hasonlóan szembetűnő, és statisztikailag szignifikáns. (32 hónap vs. 18 hónap; $p < 0,028$). (3. Ábra)



3. Ábra: Túlélési eredmények a remisszió függvényében

II.4 Megbeszélés

Magyarországon elsőként bevezettük a neoadjuváns kemo-radioterápiát előrehaladott nyelőcső laphámrákok kezelésére. Az új, kombinált kezelés eredményeként korábban irreszekábilis daganatoknál vált lehetővé sebészi reszekció elvégzése. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a preoperatív módon alkalmazott kemo-radioterápia javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrákok esetén. Bebizonyítottuk, hogy a komplett patológiai remisszió elérése szignifikánsan javítja a hosszútávú túlélést, azaz az irodalmi adatokhoz hasonlóan a túlélés tekintetében független prognosztikai faktornak tekintendő. Mindezek alapján az a véleményünk, hogy ennek a csoportnak a legfontosabb az onkológiai kezelés sebészi reszekcióval történő kiegészítése, hiszen a komplett remisszió ténye objektívan csak szövettani vizsgálattal igazolható és e betegek így részesülhetnek a legmagasabb szintű tumor kontrollban. Mivel a világ nagy részén az

adenocarcinómák aránya meghaladja a laphámrákokét, az eredményeink értékét külön növeli, hogy az irodalomban ritka az általunk ismertetett anyaghoz hasonló homogén, csak előrehaladott planocelluláris rákokkal foglalkozó tanulmány. Saját eredményeink ezek alapján azonban mindenben megfelelnek az irodalmi átlagnak. (IV. Táblázat)

IV. Táblázat: Eredmények összehasonlítása

Szerzők	Operált betegek száma	Reszekabillítás (%)	R0 (%)	Perioperatív mortalitás (%)	pCR (%)	2-éves túlélés (%)	Median túlélés (hónap)
Bidoli P és mtsai (n:34) Proc Am Soc Clin Oncol 1990;9:110	25	100	84	20	24	38	12
Fink és mtsai (n:55) Ann Oncol 1994;5:517	47	100	83	0	15	40	
El Nakadl és mtsai (n:61) World J Surg. 2002; 26(1): 72-78	38	97	78	19	30	32	21
Brücher BLDM és mtsai (n:311) Cancer 2006; 106(10) 2119-27	311	100	79.4	6.1	25	55.4	27
Jelen sorozat (n:102)	82	86.5	83	16.9	24	32	12

III. A nyaki lokalizációjú daganatok kezelésének sajátosságai

III.1 Bevezetés

A nyelőcső sebészettel foglalkozók előtt jól ismert az az általános nézet, hogy a betegség prognózisa rosszabb a felső harmadi lokalizációjú daganatok esetén, és ez különösen igaz a nyelőcső-bemeneti tumorokra. Ennek egyik oka a már korábban is említett anatómiai tény, hogy e szakaszra lokalizált betegség esetén a hosszú távú túlélés szempontjából alapvetően fontos korrekt lymphadenectomia elvégzése sokszor technikailag nagyon nehéz, másrészt a környező szervek infiltrációja (trachea, aorta) a műtét extrém kiterjesztését teszi szükségessé, melyek jelentősen növelik a műtét körüli halálozást. Ezen kívül a jelenleg általános onkológiai elvek alapján, miszerint a reszekció síkjának a daganattól minimum 2 cm-re proximálisan kell lennie, a nyaki szakaszon már kevésbé előrehaladott stádiumú betegség esetén is magas mortalitással (20-30%) járó kiterjesztett műtétek válnak szükségessé (laryngo-pharyngo-oesophagectomia), melyek gyógyulás esetén is jelentősen rontják a beteg életminőségét /62-65/. (permanens tracheostoma viselése, rossz nyelési funkció, stb.)

III.2 Beteganyag és módszer

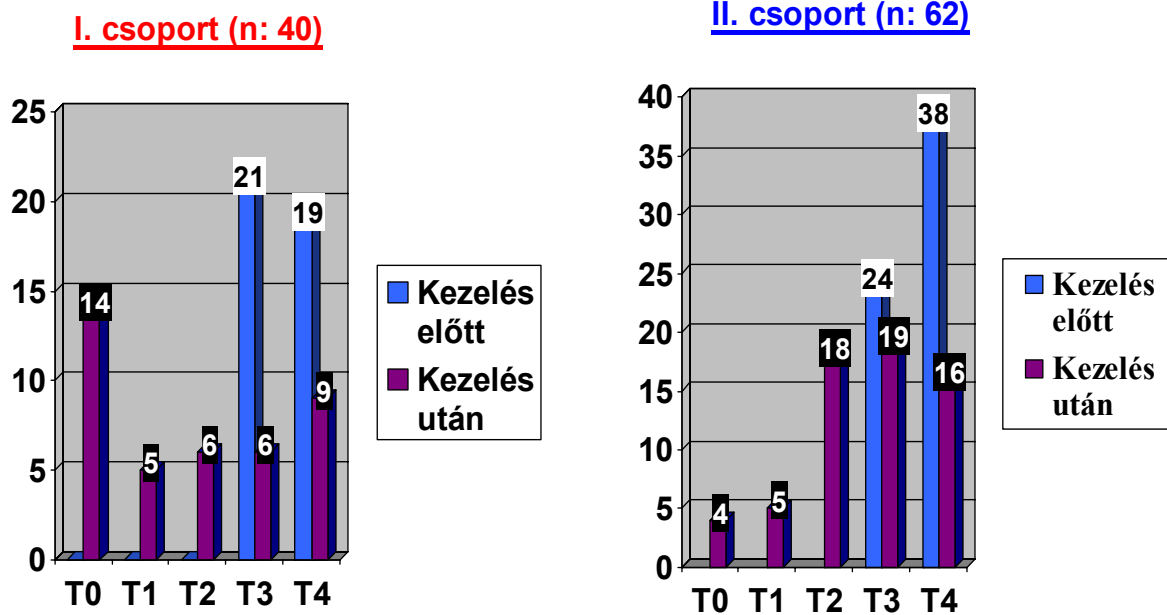
1997 novembere és 2005 szeptembere között neoadjuváns kezelésen átesett 102 beteg került be a vizsgálatba. A lokalizáció szerepének tisztázására a vizsgálatba bevont betegeket két csoportra osztva értékeltük, attól függően, hogy a daganat a nyelőcső felső harmadában (azaz a nyelőcső aortaív feletti szakaszán: I. csoport), vagy a középső harmadában (a trachea oszlás környékén: II. csoport) helyezkedett el. A kezeléseik és a betegek beválasztása az előző fejezetben leírtaknak megfelelően történt. Az egyes csoportok klinikai adatai az V. táblázatban láthatóak.

V. Táblázat: Klinikai adatok

KLINIKAI ADATOK	
I. csoport N:40 (Felső harmad)	II. csoport N:62 (Középső harmad)
5 nő / 35 ffi	7 nő / 55 ffi
Átlagéletkor: 54 év (41-70)	Átlagéletkor: 57.11 év (41-73)
T3:21; T4:19	T3:24 ; T4:38

III.3 Eredmények

A kezelési hatására létrejövő tumor-méret csökkenést (T stádium) látható az 4. ábrán.



4. Ábra: Tstádium változások csoportok szerint bontva

A reszekciók aránya hasonló a két csoportban (28/40; 70% illetve 43/62; 69%). A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata az I. csoportban 14 betegnél (14/28, 50%), a II. csoportban 3 betegnél (3/43, 7%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt, a különbség a két csoport között szignifikáns. ($p < 0,001$). Ennek külön jelentőségét az mutatja, hogy az eltérő pCR arány mellett a kezelésre reagáló daganatok aránya hasonló a két csoportban (70% vs. 69%), vagyis a felső harmadi tumorok sokkal jobban reagáltak a kezelésre. Az észlelt regressziók hatására a nyelőcső-bemeneti daganatoknál összesen 24 esetben szervkímélő műtétet tudtunk végezni, így ezen esetekben elkerülve a magas mortalitással járó pharyngo-laryngo-oesophagectomiát. A műtétek során a reszekciót 18 esetben transzhiatálisan végeztük Orringer szerint, egy esetben történt McKeown szerinti 3 lépcsős nyelőcsőreszekció jobb oldali thoracotomiából, 9 esetben pharyngo-laryngectomiát végeztünk nyaki feltárásból vékonybél szegmentum transzplantációjával. Pótlásra 18 esetben a gyomrot, 1 esetben a bal colon felet, 9 esetben pedig szabad jejunum szegmentumot használtunk. A műtétek során összesen 15 esetben gégemegtartó műtétet végeztünk részleges garat-reszekcióval kiegészített oesophagectomiával. A postoperatív időszakban a felső harmadi csoportban 4/28 beteget veszítettünk el (14%), a műtét körüli morbiditásunk 43%-os volt (12/28). A középső harmadi lokalizációjú betegeknél a perioperatív mortalitás 18%-os (8/43), a perioperatív morbiditás 62%-os (27/43) volt, de a két csoport közötti különbség egyik paraméter esetében sem szignifikáns.

Szervkímélő műtétek

1, A gégemegtartó oesophagectomia parciális pharyngectomiával

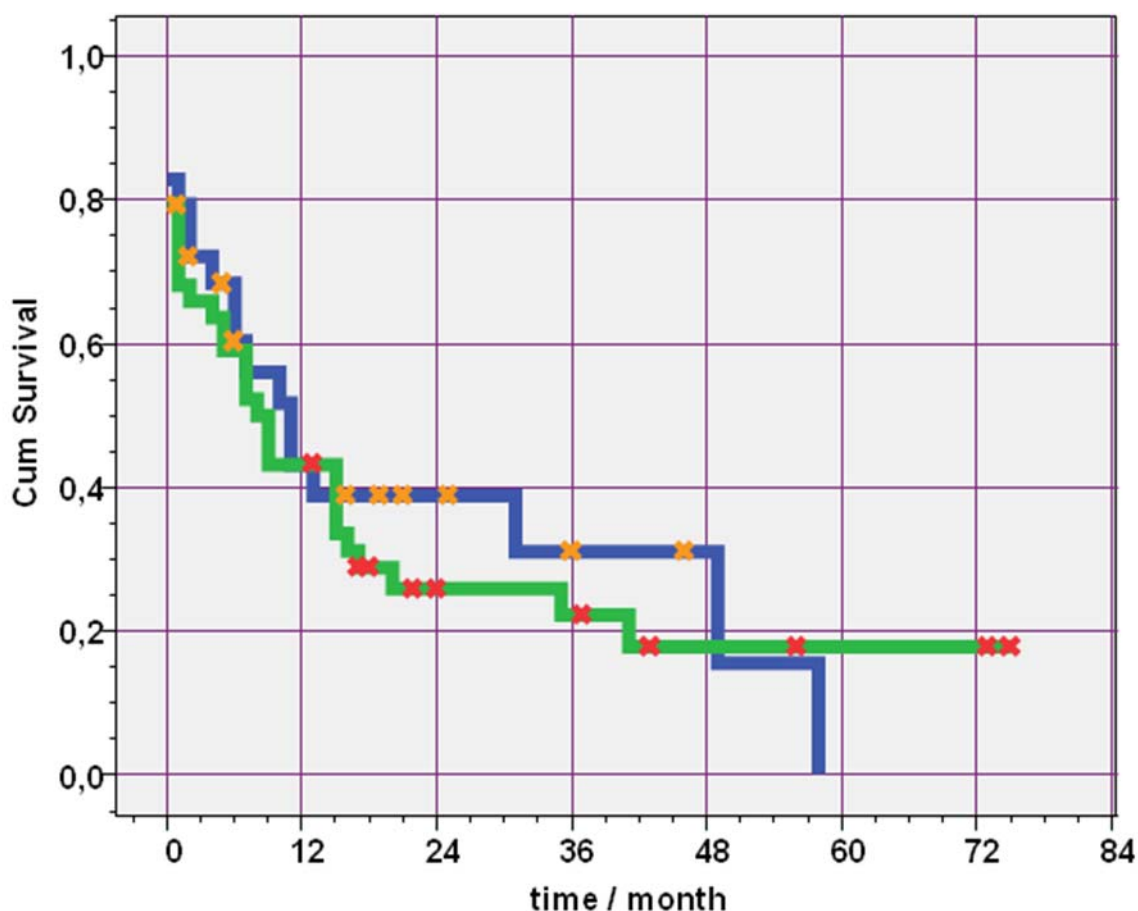
Ennek az új műtéti eljárásnak az a lényege, hogy amennyiben a nyelőcső bemenet szintjében elhelyezkedő lokálisan előrehaladott daganat a kezelés hatására a garat felől a nyelőcső felé húzódik össze, a korábbi standard laryngo-pharyngo-oesophagectomia helyett szervkímélő, gégemegtartó műtétet végzünk.

2, Laryngo-pharyngectomia szabad jejunum-szegment transzplantációval

Amennyiben a nyelőcső bemeneti daganat a kezelés hatására a hypopharynx területére húzott vissza, akkor részleges nyaki nyelőcső reszekcióval kiegészített laryngo-pharyngectomia volt a műtéti eljárás. Utóbbi esetben a tápcsatorna folytonosságát mikrosebészeti technika alkalmazása mellett szabad jejunum transzplantációval állítottuk helyre.

Statisztikai vizsgálatok:

A túlélési vizsgálatok során a 2 éves túlélés: 41%, 4 éves túlélés 33% lett. A komplett reszekció természetesen ebben a csoportban is szignifikáns túlélésbeli javulást eredményezett. ($p=0.024$) Azonban amikor a magasabb pCR-val rendelkező felső harmadi csoportot hasonlítottuk össze a szintén neoadjuváns kezelés után reszekción átesett középső harmadi csoporttal, a korábban irodalomban leírt túlélésbeli különbség megszűnt. $p=0,67$ (5. Ábra)



5. Ábra: A különböző lokalizációjú daganatok túlélési eredményei

III.4 Megbeszélés

A nyelőcsőrákok kezelésében mindig külön gondot jelentettek a felső szakaszra lokalizálódó daganatok. Ezen lokalizációban a daganat már korábbi stádiumban is irreszekálható, vagy csak kiterjesztett, magas mortalitású és morbiditású műtétekkel távolítható el. Éppen ezért valószínűleg ez a betegcsoport az, amelyik a legtöbbet profitálhat a műtétet megelőző CRT-ből és az ennek a sebészi reszekabilitást pozitívan befolyásoló hatásából. Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a felső harmadi nyelőcsőtumorok jobban reagálnak a neoadjuváns

kemo-radioterápiára, mint a mélyebben elhelyezkedő daganatok. Ezt támasztja alá, hogy ezeknél a tumoroknál az irodalmi adatokat lényegesen meghaladó arányú komplett remissziót észleltünk. A nagyfokú tumorméret csökkenés hatására az onkológiai eredményeket nem rontó, szervkímélő és életminőséget javító műtéteket vezettünk be. Mindezek hatására a lokalizációból fakadó túlélésbeli hátrány kiegyenlített.

IV. Prediktív faktorok vizsgálata

IV.1 Bevezetés

Mint azt láttuk, a preoperatív alkalmazott kemo-radioterápia és a sebészi reszekció kombinációja javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrák esetében. A neoadjuváns kezelés azonban több, megválaszolandó kérdést is felvet, melyek közül napjaink egyik legintenzívebben kutatott kérdése, hogy megjósolható-e a kezelésre adott válasz. Ugyanis az egyértelmű, hogy egyébként reszekábilis esetekben a kezelésre nem reagáló betegek túlélési esélye rosszabb, mint ha csak sebészi kezelésben részesültek volna. Éppen ezért fontos olyan prediktív faktorok kutatása, melyek alapján a terápiára adott válasz megjósolható, mivel így a nem reagáló esetekben a felesleges, drága és mellékhatásoktól sem mentes onkológiai kezelés elkerülhető és a sebészi kezelés idővesztés nélkül elvégezhető. Az irodalomban ezzel kapcsolatban nagyon sok közlemény található, de ez is jelzi, hogy még nem sikerült általános érvényű, egyszerű és a mindennapi klinikai gyakorlatban is használható faktort azonosítani. A fenti ismeretek alapján egy prospektív vizsgálatot terveztünk, melynek célja az volt, hogy egyes molekuláris-biológiai markerek klinikai prediktív értékét elemezzük a kezelésre adott válasz tekintetében. Kiindulásul szolgált az az ismeret, hogy az onkológiai kezelés cytotoxikus hatása köztudottan különböző sejthalál utakon történik (nekrozis, apoptózis). Ezért olyan fehérjéket vizsgáltunk, melyek karakterisztikusan jellemzőek a két fő sejthalál útra. Előzetes Etikai Bizottsági engedély birtokában neoadjuváns kezelés megkezdése előtt nyelőcső tumorból származó biopsziákból vizsgálatuk anti-apoptotikus (Hsp 90, Hsp 16.2, Bcl-2), pro-apoptotikus (Bax), valamint nekrozis-indukáló (SOUL) fehérjék expresszióját, hogy megbecsüljük ennek prediktív értékét a kezelésre adott válasz tekintetében. Ezen felül célkitűzésként szerepelt a különböző elhelyezkedésű daganatok eltérő válaszkészségének vizsgálata, azaz, hogy van e különbség a tumor elhelyezkedése alapján a kezelés hatására fellépő cytotoxikus válaszokban.

IV. B Beteganyag és módszer

2005-2006-ban összesen 20 nyelőcső tumoros beteget vettünk be a vizsgálatba, akiknél az elvégzett diagnosztikus vizsgálatok neoadjuváns kezelés szükségességét igazolták. Minden betegnek cT3-4, N0-1, M0-1A stádiumú, lokálisan előrehaladott, a nyelőcső felső vagy középső szakaszán elhelyezkedő laphámrákja volt. Minden beteg részletes felvilágosítást követően írásban beleegyezett adatainak a vizsgálatba történő felhasználásába.

A kivizsgálás minden esetben a rutinszerűen használt vizsgálatokat tartalmazta: Nyelés Rtg, nyelőcső-tükrözés biopsziával, nyelőcső endoszkópos-ultrahang vizsgálata, has és mellkasi CT, légcső-tükrözés. A kötelező szövettani mintavételen felül minden betegnél plusz szövettani mintavétel történt a tumorból, valamint az egészséges nyelőcsőszakaszból. Western-blot segítségével vizsgálatuk a 20 beteg tumoros nyelőcsővéből és ugyanezen 20 beteg ép, tumormentes nyelőcsővéből származó mintáját. A Hsp90, Hsp 16.2, SOUL fehérje, valamint a Bax és Bcl-2 fehérjék expresszióját elemeztük a klinikai válasz függvényében, a tumormentes szövettani mintákat használva kontrollként. A pro-apoptotikus Bax és az anti-apoptotikus Bcl-2 fehérjéknél az egyes fehérjék expressziója helyett a gyakorlatban széles körben használt arányt használtuk (Bax/Bcl-2) A betegeknél ezt követően preoperatív kemo-radioterápia történt a korábban már leírt módon (~40 Gy besugárzás 1,8 Gy frakciókban és konkomitáló platina és 5-FU bázisú kemoterápia) A kezelés során fellépő mellékhatásokat rögzítettük. Négy héttel a kezelést követően az ismételt vizsgálatok során határoztuk meg a klinikai reszponz mértékét RECIST kritériumok alapján. Hat-kilenc héttel az onkológiai kezelést követően a kezelésre reagáló betegeknél műtétet végeztünk és a reszekátum szövettani vizsgálata alapján meghatároztuk a patológiai reszponzot.

IV.3 **Eredmények**

Klinikai eredmények

Összesen 20 lokálisan előrehaladott nyelőcső tumoros beteg részesült neoadjuváns célú kemo-radioterápiában. (VI. Táblázat)

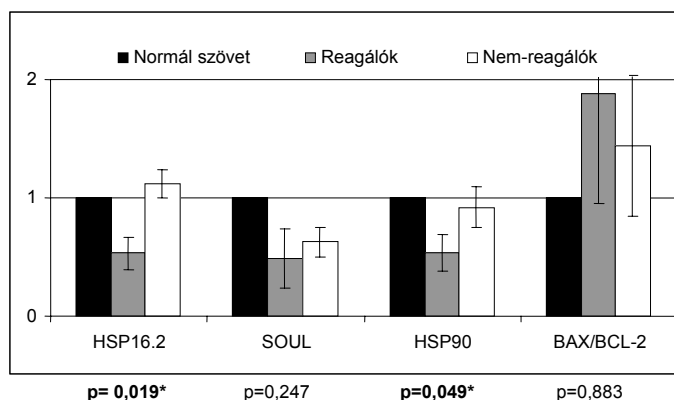
VI. Táblázat: Klinikai adatok

Kor (év)	60 (41-69)
Daganat fogaktól mért távolsága (cm)	25 (17-31)
Férfi/Nő arány	16/4
T3/T4	11/9
N0/N1	6/14
Reszekció	13/20
R0 reszekció	9

A klinikai válasz 65% -os volt. E szerint 1 betegnél találtunk klinikailag komplett remissziót (5%), 12 betegnél a klinikai válasz részleges volt (60%). Öt esetben stabil (25%), 1 esetben pedig progresszív betegséget észleltünk (5%) és egy beteget veszítettünk el a kezelés során. (5%) Az onkológiai terápia során Grade 3-as, vagy 4-es gasztrointesztinális, hematológiai és pulmonális mellékhatásokat észleltünk, egy beteget veszítettünk el a kezeléssel összefüggő súlyos szepszikus állapot következtében. A teljes, vagy részleges remisszióban részesült betegeknél sebészi reszekciót végeztünk. A reszekátum szövettani feldolgozása során a következő eredmények születtek: pCR: 2 eset (10%), részleges remisszió: 11 esetben (55%). A 13 sebészi reszekció során 9 esetben R0 reszekció történt, perioperatív halálzásunk nem volt.

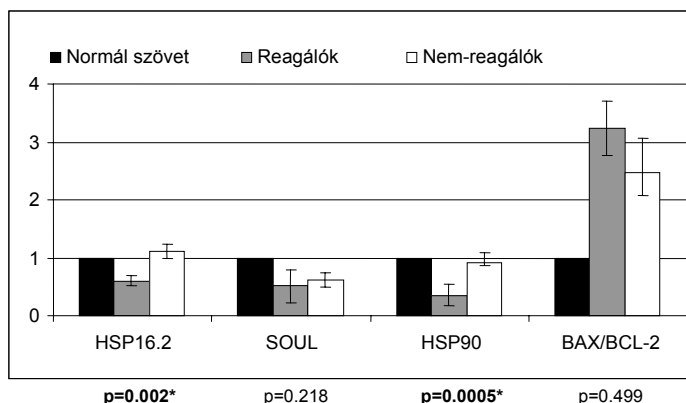
A lehetséges prediktív markerek vizsgálata Western-blottal

A klinikailag nem reagáló tumor minták kb. kétszer magasabb Hsp 90 és Hsp 16.2 expressziót mutattak a klinikailag jól reagáló csoporthoz viszonyítva, mely különbség mindkét fehérje tekintetében szignifikánsnak bizonyult ($p=0.049$ and $p=0.019$). A jó klinikai választ mutató csoporthoz képest a nem reagáló betegekből származó mintákban a SOUL fehérje expressziója szintén magasabb volt és alacsonyabb Bax/Bcl-2 arányt láttunk, azonban ezek a különbségek statisztikailag nem bizonyultak szignifikánsnak ($p=0.247$ and $p=0.883$). (6. Ábra)



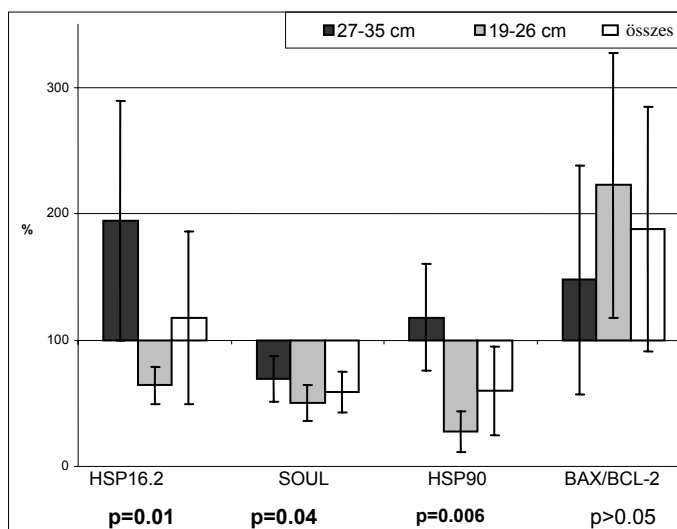
6. Ábra Fehérje koncentrációk a klinikai válasz függvényében

A patológiai vizsgálat eredményei jól korreláltak a klinikai eredményekkel. (7. Ábra)



7. Ábra: Fehérje koncentrációk a patológiai válasz függvényében

Ezt követően a tumor lokalizációja alapján vizsgáltuk a mintákat és érdekes eredményt kaptunk. A felső harmadi tumorokból származó mintákban a dajka fehérjék (Hsp90 és Hsp16.2) expressziója szignifikánsan alacsonyabb, mint a mélyebben elhelyezkedő tumorokból származó biopátumokban. (Hsp90 felső harmad vs. középső harmad $p=0.006$ és Hsp16.2 felső vs. középső $p=0.012$). A SOUL fehérje szintén szignifikánsan alacsonyabb mértékben expresszáldott a felső harmadi nyelőcső tumorokban ($p=0.047$). Noha a Bax/Bcl-2 arány alacsonyabb a lentebbi daganatoknál, a különbség ez esetben nem volt szignifikáns. ($p>0.05$). (8. Ábra)



8. Ábra: Fehérje koncentrációk a lokalizáció alapján csoportosítva

IV. 4 Megbeszélés

Nyelőcső- laphámrákok esetén ugyan jelenleg még nincs olyan prediktív marker a kezelések kimenetelének megjóslására, mely mindenki számára hozzáférhető és a klinikai gyakorlatban könnyen használható lenne, de ezzel kapcsolatban erőteljes kutatások folynak világszerte. (score rendszerek használata, metabolikus reszponz vizsgálata PET-tel, gén expressziós vizsgálatok)

A neoadjuváns kezelés eredményessége különböző aktivációjú stressz mechanizmusokhoz köthető, mely eltérő jelátviteli utakon eredményezik a tumoros sejt halálát. Vizsgálatunk eredményei ígéretesek arra nézve, hogy endoszkópos biopsziákkal vett tumormintákból a szignál-fehérjék expressziójának meghatározásával a radio-kemoterápiára adott választ meg tudjuk jóslani. (magas Hsp szint esetén a kezelés valószínűleg hatástalan) Ennek az a jelentősége, hogy egy ilyen jól használható prediktív faktor nagymértékben segíti az

individualizált, betegre szabott terápia kialakítását és a kezelésre nem reagáló esetekben az onkológiai kezelés helyett a sebészi reszekció késlekedés nélkül elvégezhetővé válik. Ezen felül eredményeink egy lehetséges magyarázattal szolgálnak a felső harmadi daganatok magasabb pCR arányára és felvetik ezen tumorerő külön entitásként történő kezelésének szükségességét. Azonban ennek bizonyítása, valamint a fehérjéknek a kezelés hatékonyságát előrejelző biomarkerként történő használhatósága az alacsony esetszám miatt még további vizsgálatokat igényel.

V. Új megállapítások összefoglalása

1. Magyarországon elsőként vezettük be a neoadjuváns radio-kemoterápiát előrehaladott nyelőcső- laphámrákok kezelésére.
2. Retroektív vizsgálat során igazoltuk, hogy a neoadjuváns kezelés javítja a túlélést és a multimodális kezelésben részesültek között a pCR elérése szignifikánsan jobb túlélést biztosít.
3. A kezelési eredmények alapján igazolódott, hogy a felső harmadi daganatok érzékenyebben reagálnak a preoperatív radio-kemoterápiára. Ennek következtében neoadjuváns kezelés alkalmazásával a lokalizációból származó túlélésbeli hátrány megszűnik.
4. A nyaki elhelyezkedésű tumorerő esetében az észlelt remisszió hatására új, szervkímélő műtéteket vezettünk be, melyek javították az életminőséget és nem rontották a hosszútávú eredményeket a korábbi standard műtétekhez képest.
5. Prospektív vizsgálat során biokémiai módszerekkel olyan fehérjék vizsgálatát végeztük melyek a kezelés során létrejövő cytotoxikus hatások jelátviteli útjait reprezentálják. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a kezelésre adott válasz tekintetében ezek a fehérjék a későbbiekben prediktív markerként szerepelhetnek.
6. A fehérje vizsgálatok alapján lehetséges magyarázatot találtunk a nyaki lokalizációjú tumorerőknél észlelt szignifikánsan magasabb pCR értékekre. Vizsgálataink felvetik annak lehetőségét, hogy tumorbiológiájuk alapján a nyaki nyelőcső daganatok eltérnek a mélyebb lokalizációjú nyelőcső karcinómáktól.

VI. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni mindenki segítségét, aki munkám során és ennek a dolgozatnak az elkészítésében segítségemre volt.

Elsőként Horváth Örs Péter Professzor Úrnak, aki megszerettette velem a gasztroenterológiai sebészetet, ezen belül is a nyelőcső sebészetét. Köszönöm a műtétek elsajátításában nyújtott segítségét és türelmét. Köszönet a fáradhatatlan és mindvégig töretlen biztatásért a kutatások és publikációk megvalósítására és azt az atyai és mindenre kiterjedő támogatást, melyet mindvégig kaptam Tőle.

Köszönöm a Sebészeti Klinika minden dolgozójának, akik a műtétek, vizsgálatok és a beteganyag feldolgozásában segítségemre voltak. Külön szeretném megköszönni dr. Cseke Lászlónak, hogy a kezdetektől fogva tudásával és barátságával önzetlenül mellettem állt és támogott. Dr. Varga Gábornak, Dr. Vereczkei Andrásnak és Dr. Kalmár Katalinnak hogy tudásukkal és barátságukkal mindvégig segítettek eddigi munkám során és biztattak, amikor elbizonytalanodtam. Köszönöm Csorbicsné Szabó Hortenziának, hogy az endoszkópiák során bármikor segítségemre volt. Köszönöm Csapó Veronikának a dolgozat formai kivitelezésében nyújtott segítségét és egész eddigi munkám során a nekem nyújtott támogatását. Külön köszönet Potó László Tanár Úrnak, aki a statisztika terén nyújtott pótolhatatlan segítséget.

A társszakmák közül köszönöm az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet minden munkatársának a munkáját, melyet ezen rendkívül nehéz beteganyag kezelése során nyújtottak, külön kiemelve Dr. Márton Sándor segítőkész támogatását és barátságát. Szintén köszönet illeti az Onkoterápiás Intézet dolgozóit, akik nélkül ez a munka nem születhetett volna meg. Külön köszönöm dr. Bellyei Szabolcs, Dr. Farkas Róbert, Dr. Szigeti András és Dr. Pozsgay Éva munkáját, akik az onkológiai kezelése kivitelezése mellett önzetlen barátsággal segítettek a biokémiai vizsgálatok és az egész munkám során.

És végül, de nem utolsónak szívből és hálásan köszönöm Édesanyámnak, Édesapámnak, feleségemnek Dórinak és fiaimnak, Bencének és Máténak azt, hogy bíztak bennem és mindent megtettek, hogy ez a dolgozat elkészüljön. Köszönöm a megértésüket a sokszor tőlük elvett idő miatt, köszönöm az irányomban mutatott szeretetüket és türelmüket melyek nélkül ez a dolgozat soha nem készült volna el.

VII. Közlemények és előadások jegyzéke

A PhD témaköréhez kapcsolódó előadások jegyzéke

Magyar

1. **A. Papp**, L. Cseke, G. Horváth: Complete pathological remission after neoadjuvant therapy in T4N1 squamous cell oesophageal cancer, Fiala Sebészek Angol Nyelvű Fóruma, Szeged, 1998
2. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Horváth ÖP: Az előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelése A Magyar Kemoterápiás Társaság XIV. Konferenciája, Hajduszoboszló, 1999
3. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, *Horváth G, Horváth ÖP Az előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelése Fiala Onkológusok Fóruma, Pécs, 2001
4. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Horváth G, Horváth ÖP Felső és középső harmadi nyelőcsőrák neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata MST Kongresszus, Budapest, 2002
5. **Papp A.**, Cseke L., Horváth G., Horváth Ö.P. Felső és középső harmadi nyelőcsőrák neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata MGT 45. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2003
6. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Márton S, Horváth ÖP Előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelésével szerzett tapasztalataink – a felső harmadi daganatok jobban reagálnak? MGT 46. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2004
7. **Papp A.**, Cseke L., Varga G., Kalmár K., Márton S., Horváth G., Pótó L. , Horváth Ö.P. Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában MST Kongresszus, Pécs, 2004
8. **Papp A**, Cseke L, Ésik O, Horváth ÖP A neoadjuváns chemo-radiotherápia javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrák esetén MST Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Jubileumi Kongresszusa, Hajduszoboszló, 2005
9. **Papp A.**, Cseke L., Varga G., Kalmár K., Vereczkei A, Márton S., Horváth G., Pótó L., Horváth Ö.P. Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában MGT 47. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2005
10. **Papp A.**, Cseke L., Horváth G., Varga G., Márton S., Pótó L., Ésik O., Horváth Ö.P. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrák kezelésében MST Kongresszus, Budapest, 2006
11. **Papp A.** Neoadjuváns kezelés a nyelőcsőrák kezelésében A sebész szempontjai MOTESZ Konszenzus Konferencia, Budapest, 2006

12. **Papp A** Kompletts patológiai remisszió neoadjuváns kemo-radioterápiát követően hypopharynxot is involváló nyelöcső laphámrák esetében FIGAMU, Kecskemét, 2007
13. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Varga G, Márton S, Pótó L, Ésik O, Horváth ÖP A neoadjuváns kemo-radioterápia előnyei a nyaki lokalizációjú előrehaladott nyelöcső laphámrákok sebészeti kezelésében MST Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Pécs, 2007
14. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Bellyei Sz, Varga G, Szigeti A, Boronkai Á, Mislai Zs, Dérczy K, Pozsgai É, Mangel L, Horváth ÖP A kemoradioterápia hatékonysága és tumor asszociált fehérjék közötti összefüggés vizsgálata előrehaladott nyelöcső-laphámrákos betegeknél MST Kongresszus, Debrecen, 2008

Nemzetközi

1. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, Ö.P. Horváth: Combined chemoradiotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of patients with advanced oesophageal carcinoma – our initial experiences 8th World Congress of ISDE, Sao Paolo 2001, Brasil
2. **A. Papp** Complete pathological remission after neoadjuvant therapy in T4 squamous cell oesophageal cancer involving the left mainstem bronchus VI. Congress of ESS, Budapest, 2002, Hungary
3. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? 12th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Budapest, 2004, Hungary
4. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? 9-th. World Congress of ISDE, Madrid, 2004, Spain
5. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, O. Ésik, S. Márton, L. Pótó, O.P. Horváth Upper third esophageal cancers has superior sensitivity to chemo-radiotherapy than mid third tumors – a new prognostic point of view 10th World Congress Of ISDE, Adelaide, 2006, Australia
6. S Márton., V Juhász., L. Bogár, **A. Papp**, L. Cseke, T Kőszegi.: Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. 10th World Congress Of ISDE, Adelaide, 2006, Australia
7. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó, O.P. Horváth Locally advanced squamous cell cancer of the cervical oesophagus: the role of the multimodal therapy, European Society of Esophagology. Dublin 2007, Ireland
8. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó, O.P. Horváth Locally advanced squamous cell cancer of the cervical oesophagus: the role of the multimodal therapy 11th World Congress Of ISDE, Budapest, 2008, Hungary
9. R. Farkas, Sz. Bellyei, A. Szigeti, Á. Boronkai, P. Kovács, Z. Sebestyén, K. Dérczy, É. Pozsgai, **A. Papp**, L. Cseke, K. Hideghéty, O. Ésik, O. P. Horváth, L. Mangel Predictors of response to chemo-radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Association of tumor related protein expression with outcome of neoadjuvant treatment 11th World Congress Of ISDE, Budapest, 2008, Hungary

A PhD témaköréhez kapcsolódó idézhető absztraktok jegyzéke

Magyar:

1. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Horváth G, Horváth ÖP: Felső és középső harmadi nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata Magy. Seb. 55, 122, 2002 június
2. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Márton S, Horváth G, Horváth ÖP: Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában Magy. Seb. 57,184,2004 június
3. Juhász V., Márton S., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Horváth Ö.P., Kőszegi T.:Daganat miatt nyelőcsőreszekción átesett betegek műtét utáni mortalitásának vizsgálata Magyar Sebészet Volume 59, (2006) 242-243.
4. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L, Cseke L, Kőszegi T.:Nyelőcső tumoros betegeknél a kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív mortalitást? Magyar Sebészet Volume 59, August (2006) 268-269.
5. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L, Cseke L, Kőszegi T.:A tápláltsági állapot biokémiai paraméterei előrejelzik-e a posztoperatív mortalitást, daganat miatt végzett nyelőcső reszekciót követően?Magyar Sebészet Volume 59, August (2006) 269.
6. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Bellyei Sz, Varga G, Szigeti A, Boronkai Á, Mislai Zs, Dérczy K, Pozsgai É, Mangel L, Horváth ÖP A kemoradioterápia hatékonysága és tumorasszociált fehérjék közötti összefüggés vizsgálata előrehaladott nyelőcső-laphámrákos betegeknél Magy. Seb. 2008, 61(3) 180-81

Nemzetközi:

1. Cseke L., **Papp A.**, Tavakoli A., Horváth G., Ö.P. Horváth: Our initial experiences with chemoradiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer. Z. Gastroenterologie 1999. 37. 408.
2. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? Eur J Surg Oncol. 2004 March;30(2) IF: 1.882
3. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - Are upper third tumours more responsive? Dis Esophagus 2004 May Suppl 17:A41 (Abstract) IF:0797
4. Kalmar K, Kaposztas Zs, **Papp A**, Varga G, Cseke L, Horvath OP Gastro-oesophageal cancer in hungary-new methods in upper-gi surgery at the universityof Pecs Jap J Gastr Surg, 2004; 37(7) 1055
5. S Márton., V Juhász., L. Bogár, **A. Papp**, L. Cseke, T Kőszegi.:Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. 10th World Congress Of ISDE Adelaide Abstract Book, 2006

6. **A. Papp**, L Cseke, G Varga, O. Esik, S. Márton, L. Pótó, OP. Horvath:Upper Thirds Esophageal Cancers Has Superior Sensitivity To Chemo-radiotherapy Than Mid Third Tumors-A New Prognostic Point of View. 10th World Congress Of ISDE Adelaide Abstract Book, 2006
7. Juhász V., Márton S., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Kőszegi T.:Examination of postoperative mortality in tumour patients after esophagectomy. Intensive Care Medicine Volume 32 Supplement 1 September 2006. S46. **IF: 3,724**
8. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Kőszegi T.:Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. Intensive Care Medicine Volume 32 Supplement 1 September (2006) S46. **IF: 3,724**
9. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó,O.P. Horváth: Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervical Oesophagus: the Roll of the Multimodal Therapy Irish Journal of Medical Science Volume 176 september 2007 Supplement 5 S 197 **IF:0.290**

IF_{Summ}:10,417

A PhD témaköréhez kapcsolódó idézhető közlemények jegyzéke

Magyar

1. Horváth Ö.P., Cseke L., **Papp A.**, Kalmár K., Varga G., Horváth G.: A gégemegtartó pharyngo-oesophagectomia helye a pharyngo-oesophagealis átmenet daganatainak sebészi kezelésében Magyar Sebészet 53., 189-192, 2000.
2. Horváth Ö.P., Cseke L., **Papp A.**, Varga G., Horváth G., Kalmár K.: A nyelőcső és a gyomorrák neoadjuváns kezelése Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. IV., 2. 41-45. 2000.
3. Márton S., Szakmány T., Molnár Zs., **Papp A.**, Kőszegi T.:Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban. Aneszt Int Ter (2003) 39-46.
4. Horváth Ors P, **Papp A**, Kalmár K, Cseke L, Yousuf AF, Esik O A neoadjuváns kezelés eredményezte fejlődés a gasztrointesztinális daganatok sebészetében Magy Seb. 2006 Oct;59(5):333-41
5. **Papp A**: A nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelése MOTESZ Magazin 2007/1 19-24
6. **Papp A**, Cseke L, Pavlovics G, Farkas R, Varga G, Márton S, Pótó L, Esik O, Horváth OP. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákok kezelésében Magy Seb. 2007 Május-Június ;60(3):123-9.
7. Szabó M, Pavlovics G, **Papp A**, Horváth ÖP. Hegrák kialakulása korrozív sérülés miatt subtotalisan resecált nyelőcsőben Magy Seb 2009. Ápr. 62(2) 71-74

Nemzetközi:

1. Marton S, Szakmany T, **Papp A**, Cseke L, Horvath PO. Does transthoracic compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy? Dis Esophagus. 2005;18(3):155-9. **IF: 0.936**
2. Pavlovics G, Cseke L, **Papp A**, Tizedes G, Tabar BA, Horvath PO. Esophagus reconstruction with free jejunal transfer. Microsurgery. 2006;26(1):73-7. **IF:0.882**

3. Marton S, Ghosh S, **Papp A**, Bogar L, Koszegi T, Juhasz V, Cseke L, Horvath PO. Effect of glutamine in patients with esophagus resection Dis Esophagus. 2009 Aug 28. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.01007 **IF:1.404**
4. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Horvath G, Varga G, Szigeti A, Bellyei S, Marton S, Poto L, Kalmar K, Vereczkei A, Pozsgai E, Horvath OP. Chemo-radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Oesophageal Cancer-are Upper Third Tumours more Responsive? Pathol Oncol Res. 2009 Sep 17. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12253-009-9206-5 **IF:1.26**

IF_{Summ}:4,482

Nem a PhD témaköréhez tartozó közlemények jegyzéke

1. Vereczkei, Ö.P. Horváth, **A. Papp**, J. Nemes: Suprasplenic, transperitoneal approach for laparoscopic adrenalectomy on the left side Langenbeck`s Arch. of Surg. 467-469, 385, 7, 2000.**IF:1,770**
2. Ö. Senbaklavaci, W. Wisser, E. Deviatko, **A. Papp**, W. Klepetko: Lungentransplantation (indikationen, Technik, Ergebnisse) In:H.W.Waclawiczek, O. Boeckl Standards in der Chirurgie 2000, 98-101
3. Horváth Ö.P., Vereczkei A., Papp A.: Left sided laparoscopic adrenalectomy with a new transperitoneal approach. Video review of surgery. 14-15, XVII, 1, 2000.
4. Kambiz Sarahrudi¹, Angelo Carretta¹, Wilfried Wisser¹, Ömer Senbaklavaci¹, Meinhard Ploner², Petra Neuhauser¹, Michael Dobrovits¹, Gabriel Miwai Marta¹, **Andras Papp**¹ and Walter Klepetko¹ The value of switching from cyclosporine to tacrolimus in the treatment of refractory acute rejection and obliterative bronchiolitis after lung transplantation Transpl Int (2002) 15: 24-28 **IF:2,049**
5. **Papp A**, Vereczkei A, Horvath OP, Szabo Z.:A new technique for laparoscopic left adrenalectomy. Surg Technol Int. 2002 Sep;10:115-7
6. **Papp A**, Vereczkei, Lantos J, Horvath OP.:The effect of different levels of peritoneal CO2 pressure on bleeding time of spleen capsule injury. Surg Endosc 2003 July;17:1125-28 **IF:2.122**
7. Kalmár K, Káposztás Z, Varga G, Cseke L, **Papp A**, Horváth OP: Comparing aboral versus oral pouch with preserved duodenal passage after total gastrectomy: does the position of the gastric substitute reservoir count? Gastric Cancer. 2008;11(2):72-80
8. **A Papp**, H Feussner, T Seitz, H Bubb, A Schneider, Ors Peter Horvath, and A Vereczkei: Ergonomic Evaluation of the Scrub Nurse's Posture at Different Monitor Positions During Laparoscopic Cholecystectomy Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 19(2):165-169, April 2009. **IF:0.575**

IF_{Summ}:6,516

Részvétel kutatási pályázatokban:

1. Horváth ÖP, Cseke L, Kalmár K, **Papp A**, Varga G: Módszerek a nyelőcsőrák sebészi kezelése eredményeinek javítására ETT 2003
2. Horváth ÖP, Ember I, Ésik O, Süle N, **Papp A**, Varga G, Kalmár K: A preoperatív chemo- illetve chemo-radiotherápiára adott válasz előjelzésének vagy korai megítélésének kidolgozása a betegszelekció javítására nyelőcső-gyomor és végbélrák kezelésében ETT 2006