

# **A GASTRO-OESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG SZÖVŐDMÉNYEINEK PATHOGENESISE, MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE**

OTKA 2002-2006 Zárójelentés

## **Tartalomjegyzék**

1. Célmegjelölés
2. A kutatási program ismertetése
  - 2.1. A1 :Motilitászavar
  - 2.2. A2 :Barrett oesophagus és GOJ adenocarcinomák
    - 2.2.1. Neoadjuváns chemotherapia
    - 2.2.2.. Műtéti megoldás
  - 2.3. B :A tracheobronchialis rendszer patológiái és a GORB
    - 2.3.1.. A tracheastricturák etiológiájának kutatása
    - 2.3.2. A tracheastricturák műtéti megoldásának kísérletes vizsgálata
    - 2.3.3 GORB és NSCLC tüdőrák esetleges kapcsolatának vizsgálata
    - 2.3.4. A tüdőparenchyma vizsgálati módszereinek fejlesztése
    - 2.3.5 Kapcsolódó vizsgálatok
3. Az elvégzett vizsgálatok A1, A2, B
4. Eredmények
  - 4.1 A1 : A GORB és a kapcsolódó műtéti megoldás
  - 4.2 A2 : A GOJ adenocarcinomák és a sebészi módszerek
  - 4.3 B : A GORB és a trachea/tüdőparenchyma kapcsolata
5. Összegzés
6. Megjegyzések
6. Addendum : PhD munkák listája és Irodalomjegyzék

1.

### A célmegjelölés

Ma a fejlett világban a gastro-oesophagealis reflux betegség (GORB) a leggyakoribb chronicus gastroenterológiai kórállapot. Egyre gyakoribbak a szövődmények is. Vita és kutatás tárgya a kórkép optimalis kezelése, a szövődmények kialakulásának megelőzése, illetve therapiája. Az utóbbi években bizonyítást nyert a Barrett oesophagus (BO) és a nyelőcső adenocarcinoma szoros kapcsolata is akkor, amikor ez utóbbi az esophagealis malignus tumorok domináns sejtípusává vált. Különös módon, a leggyakoribb malignus tumoron, a tüdőrákon belül is hasonló belső megoszlásváltozás ment végbe, a mirigyrákok rohamos túlsúlyával.

Kutatásaink az aero-digestiv rendszerben észlelhető, ezen egymástól nem független pathologiai események egyenkénti jobb megismerését, és a köztük lévő kapcsolat szorosságának tisztázását célozták.

2.

### A kutatási koncepció és a program felépítése

Két alprogramra (A;B) bontva a GORB két bizonyítható (A1, A2) és egy feltételezett fontos szövődményével foglalkoztunk.

**A.)** Az oesophagus és a proximalis gyomor abnormalitásai

**B.)** A tüdőszövődmények és kapcsolt témakörei

**A1.)** A motilitászavar, ami a GORB, mint primaer kórképnek is részjelensége, de a reflux okozta nyálkahártyakárosodás miatt secundaer módon is fellép, circulus vitiosusként segíti elő a betegség progresszióját. Vizsgáltuk a diagnosztika érzékenységét, megbízhatóságát, valamint a sebészi megoldás helyét, új lehetőségeit a motilitás rendezésében. [1-3, 5 – 12]

**A2.)** A GORB –bal szoros kapcsolatot mutató Barrett oesophagus és a talaján kialakuló gastro-oesophagealis junctio (GOJ) adenocarcinomáját vizsgáltuk. A GOJ malignus tumoraiban általában a prognosztikai faktorokat (rizikóelemek, tumor TNM és lokalizáció) műtéti megoldások szerepét, különösen pedig a neoadjuváns chemotherápiára adott választ elemeztük. Sebészi therapiája keretében külön hangsúlyt kapott a neoadjuváns therapia hatékonysága. A gastro-oesophageali junctio (GOJ) előrehaladott carcinomáira is alkalmaztuk a chemotherapiát és vizsgáltuk hatását a kimenetelre. Kidolgoztunk egy „rég-új anasztomosisteknikát” amit ebben a lokalizációban még nem alkalmaztak a refluxbiztos rekonstrukciót. [13-20] Proximális gastrectomiát követően a süllyesztett esophago-gastricus anastomosis előnyeit kutattuk.

**B)** A légzőrendszerrel kapcsolatos szövődmények terén, különös tekintettel a GORB és NSCLC tüdőrák esetleges kapcsolatának vizsgálatára a következő vizsgálatokat és fejlesztéseket végeztük:

1. A normál trachea pH viszonyainak feltérképezése
2. A tracheastricturák (kémiai szűkületek, traumás, tumoros vagy congenitalis) műtéti megoldásának (graftok) állatkísérletes vizsgálata
3. A reflux betegség manometriás és pH metriás bizonyítékainak vizsgálata szövettanilag igazolt tüdő adeno- és laphám-carcinomás betegeinknél. [A reflux esetleges szerepét vizsgálendő a tüdő NSCLC (non small cell lung cancer) tumorainak carcinogenezisében.]

A tüdőparenchyma refluxhoz és egyéb noxákhoz kapcsolható diffus betegségeinek sebészi diagnosztikáját javító módszereket állatkísérletes és klinikai anyagon. A tüdő diffus parenchymabetegségeiben ( aspiratiohoz illetve malignitáshoz kapcsolódva is) alkalmazható mintavételi technikát fejlesztettünk ki ( Ultrahangos vágó-program) [4, 21-26]

Az előbbiekhöz kapcsolódóan végeztünk további tanulmányokat is, vizsgálva

4. A Helicobacter pylori mint biológiai nyomjelzőt a reflux lehetséges szerepét a tüdőrák genesisében
5. Oncogenek/Suppressorok szerepét, különös tekintettel a NSCLC adenocarcinomára a különböző tüdőrák altípusokkal való összevetésben .

### 3. Az elvégzett vizsgálatok

Egyrészt az oesophago-gastricus rendszer dinamikus vizsgálata és a már kialakult kórállapotok sebészi kezelése, másrészt a respiratoricus és a felső gastrointestinalis systema közötti kölcsönhatás tárgyában a következő programokat futtattuk végig:

#### A1)

Motilitási zavar

A 4 év alatt 187 olyan GORB-os beteget vizsgáltunk ki, akiknél elvben műtét is szóba jött. Az ugyanezen idő alatti 171 laparoscopos Nissen műtét ( reflux illetve/és hiatus hernia miatt.) eredményeinek feldolgozása zajlik ( Varga Gábor PhD) Az endoscopos műtéti módszer továbbfejlesztését leköztöltük [12] A HLES vizsgálatok közül a kórkép viszonylagos ritka volta miatt kiemelendő a 15 sebészi terápia analízise.

#### A2)

BO és GOJ adenocarcinoma

A 2002-2005 évi 369 GORB miatt endoscopizált betegből 34 esetben találunk BO-t.

Ezidő alatt a 251 gyomorrák miatti műtét során 182 resectiot végeztünk. Közülük cardia carcinoma miatt 51 resectio történt. Cardia táji rák miatti neoadjuvans kezelésben 15 beteg részesült, az ezidő alatti 34 összes neoadjuvált gyomor carcinomából.

A Sebészeti Klinikán a 4 év alatt 97 felsőharmadi gyomorrákot és 17 Barrett adenocarcinomát észleltünk. A prognosztikus faktorok prospektív vizsgálata zajlik: 325 betegnél tudtuk felmérni a GOJ adenocarcinomára szóba jöhető oki elemeket.

Elemeztük a cardiatáji tumorok neoadjuvans chemotherápiára adott válaszát.. A neoadjuvans chemotherápia hatékonyságának felmérése a jelenlegi protokolloknak megfelelően lokálisan előrehaladott (Stage III B, IV távoli áttét nélkül) esetekben –15 betegnél került sor.

Kiterjedten vizsgáltuk a junctionális carcinomák invazív hajlamát, nyirokcsomó és távoli metastasisok gyakoriságát, szövettani és molekuláris biológiai sajátosságait és ezek egymással való összefüggését.

Az időszak alatti teljes műtéti anyagunkban, összesen 24 esetben , amikor a disztális oesophagus és proximális gyomorresectio elegendő volt, sülylesztett anastomosist készítettünk.

#### B.)

Légúti vizsgálatok:

A GORB hoz– kapcsolható tüdőbetegségek és trachea anomaliák kutatási irányban a következő vizsgálatokat végeztük el

Kidolgoztuk a normal trachea pH metriájának módszerét. A vizsgálati protokolt kiterjesztettük GERD-ben nem szenvedő, NSCLC miatt műtét előtt álló betegekre is. A tracheobronchialis rendszer pH- viszonyainak vizsgálatát előbb a rigid bronchoscop hiánya lassította, majd az utóbbi évben az alkalmas flexibilis eszköz tönkremenetele lehetetlenítette el végképp. ( ár: cca 5 millió HUF). Ezzel a vizsgálattal 24-es esetszámnál le kellett álnunk.

A tüdőműtetre várók oesophagoscopiás és manometriás szárnyával 14 beteg után kellett felhagynunk – betegbeleegyezés hiányában. 60 NSCLC – tüdőrákban szenvedő beteg műtét előtti nyelőcső pH vizsgálatát elvégeztük, kiértékeljük, közlés alatt van.

Az állatkísérletes vizsgálatok közül a trachea reconstructiót kutyakísérletek révén teljesen elvégeztük Vizsgálatainkat kiterjesztettük nyúlra is és új methodikát fejlesztettünk ki az anastomosis vizsgálatára ( Doppler áramlásmérés)

A chronicus tüdőparenchyma gyulladás markereit az adenocarcinoma pulmonum miatt illetve a squamocellularis carcinoma miatt korai tüdőrákkal ( N 20-20 ) operált betegek csoportjaiban megvizsgáltuk

A tüdőparenchyma limitált resectiójának (biopsia) ultrahangos mintavételi technikáját kifejlesztettük és előbb állatkísérletes modellen, majd prospectiv, randomisalt klinikai anyagon ( 50 beteg) végigvizsgáltuk.

Feldolgozás alatt van a tüdőrák miatt operáltaknál az oncogenek complex vizsgálati adattömege ( K-ras myc, p53 ) (N:52) - tumorszövetet, ép tüdőállományt és serumot vizsgálunk. A tumor direct illetve a serum kísérő génexpressiójának párhuzamos vizsgálati eredményeit hamarosan közöljük. ( Molecularis epidemiologia )

A pathologiai mintákat illetően a reflux biologiai nyomjelzőjeként a Helicobacter pylori is vizsgáltuk a rák miatti tüdőresecatumokban (n:18).

## **A kutatások eredményei és a belőlük fakadó következtetések**

### **A1**

A felső gastrointestinalis gyulladással-fekélyes betegségei az elmúlt 20 évben bevezetett H2 blokkoló, majd protonpumpa gátló kezelés, illetve a Helicobacter pylori eradikációja útján nagyrészt jól kezelhetővé, megelőzhetővé vált.

A GORB a nyelőcső leggyakrabban előforduló krónikus gyulladással-fekélyes megbetegedése, melynek tartós fennállása esetén nyelőcső szűkület, Barrett oesophagus, carcinoma alakul ki. Vizsgálataink a sensoros afferentatio új megközelítése alapján a betegség diagnózisát finomító komplex módszerrel, a sebészi kezelést pedig új módszerrel gazdagították.

### **A2**

A GOJ adenocarcinomák incidenciájának növekedése része a gyomorrák incidencia és prevalencia változásának A GOJ adenocarcinomák GORB-el való összefüggésének kimutatása óta nagy erőfeszítéseket tesznek a funkcionális betegség gyógyítása, a szövődmények megelőzése reményében.

Az eddig egybegyűlt adataink nem bizonyították egyértelműen, hogy a konzervatív ill. a sebészi kezelés a panaszok enyhítésén túl significansan csökkentené a szövődmények

előfordulását. Továbbra sem egyértelmű, hogy melyik az a stádium, ahonnan a malignus transzformáció már nem fordítható vissza. Nem tisztázódott, hogy a GORB mely velejárájának kiiktatása vezethetne a carcinoma megelőzésére.

A GOJ adenocarcinomák kezelési eredményei javulni látszanak a preoperatív kivizsgálás finomodása, a prognosztikai faktorok ismerete, és a mind jobb műtétechnika következtében. A neoadjuváns kezelés hatására a rezekabilitás bizonyosan nőtt.

A neoadjuváns kezelés hatására a nyelőcső és cardiarákok sebészi rezekabilitása egyértelműen nőtt. Ezt igazoltuk a gyomor / nyelőcső és tüdőrák vonatkozásában egyaránt. Az 5 éves túlélés tekintetében még további vizsgálatokra van szükség.

A GOJ korai carcinomái (gyakran Barrett-rák formájában) standard műtéteinél a resectiós végek direkt anastomizálása súlyos refluxot okozna, ami akár újabb Barrett metaplázia képződéshez vezethet. Ezért szokás vagy totális gastrectomiát végezni és Roux-Y anastomosist készíteni, vagy jejunum interpozitumot beültetni a nyelőcső és a gyomor közé.

Az általunk kimunkált és bevezetett új műtéti módszernél - a süllyesztett oesophago-gastricus anasztomózisnál a nyelőcső disztális végét úgy ültetjük a gyomorba, hogy annak kb. 3 cm-es szakasza szabadon belóg a lumenbe. Ily módon a nyelőcsőből a gyomorba irányuló passzázs számára szabad út nyílik, míg ellenirányban, azaz a gyomorból a nyelőcső felé irányuló nyomásgradienssel (reflux) szemben szelepként funkcionál.

Vizsgálataink jelen stádiumában meggyőzőnek tűnik, hogy valóban létrejött az egyenirányító, szelepszerű működés, az életminőség mérhetően javult. Bilitec vizsgálattal significansan kevesebb epés refluxot találtunk az új módszerű műtét után (14 vs 12 eset). Az új típusu rekonstrukción átesett betegek utánkövetése zajlott.

## **B**

Bár a GORB és a felső respiratorikus rendszer kórállapotainak összefüggése ismert, eddig jobbra csak az asthmával, a chronicus melléküreggyulladásokkal, bronchitissel, a csecsemőkori hirtelen halál szindrómával kapcsolatban vizsgálták alaposan. Célunk a reflux pathogenetikai szerepének tisztázása volt az idiopathiás tracheastricturák és a tüdőadenocarcinoma kialakulásában. Állatkísérletekben vizsgáltuk meg a tracheapótlások lehetőségeit és zártuk ki a prothesist mint egyedüli megoldást.

A szűkült trachea szakasz resectiójának kulcskérdése a sikeres, hegésedésmentesen beilleszkedő implantatum. Homograft, kombinált graftok és műanyagok egyaránt szerepelnek az elvi megoldások között.

Annak ellenére, hogy sikeres vizsgálatssorozatot követően – 2 éven túli túlélésű kutyán hosszú tracheaszakasz gyűrűs nagyérprothesissel való pótlását igazoltuk, a cikk elhelyezése tudománypolitikai akadályokba ütközött. A trachea anastomosisok gyógyhajlamára alapvető megfigyeléseket tettünk. Új módszert honosítottunk meg a trachea anastomosis gyógyulása, revascularistioja ellenőrzésére, igazolására. A különböző anastomosistechnikák gyógyhajlamra gyakorolt hatását Doppler ultrahangos áramlásméréssel kontrolláltuk.

A tracheapótlás módszereinek állatkísérletes vizsgálata sikeres volt, ugyanakkor emberre alkalmas modell létrehozása nélkül zárult le.

A humán tracheapótlás elveinek megfogalmazása az eddigi kutatási eredmények alapján megtörtént, mely Szántó Zalán dr PhD dolgozatának gerincét alkotta.

Az arteficialis légsőprothesis önmagában nem tűnik megfelelő és főként elfogadtatható módszernek, az állatkísérletben igazolt sikere ellenére sem. A bioengineering methodusokkal való kombináció kínálhat megoldást, ennek anyagi vonzatai azonban a jelen pályázati összegeket nagyságrendekkel meghaladják. .

Új módszert dolgoztunk ki a tüdőbiopsziára ( Ultrahangos vágókés), mely a chronicus aspiratio következtében kialakult diffus tüdőkárosodás felismerésére alkalmas, mely a hypothesisünkben szereplő rákmegelőző állapotnak is jellemzője lehet.

. A tüdőparenchyma limitált resectiójának ezen mintavételi technikáját a világon először publikáltuk, alkalmazhatóságát kísérletes, majd prospectiv, randomisalt klinikai anyagon meggyőzően be is mutattuk.

Nem sikerült egyértelműen bizonyítani a GORB és a tüdő adenocarcinoma szoros, oki kapcsolatát, mindazonáltal a világirodalomban elsőként közzétett megfigyelések és maga a problémafelvetés további munkára sarkallnak. Az eddigi eredményeket összefoglaló cikk elkészült, elhelyezése zajlik.

A Helicobacter pylori a tüdőben nem alkalmas nyomjelző, s a jelen esetszámunk az oncogenek tekintetében sem ígér áttörő eredményt. Mindazonáltal a vizsgálatokat folytatni tervezzük.

### **Összességében :**

A pályázatból finanszírozott vizsgálataink eredményei, az általunk kidolgozott, bevezetett új módszerek alkalmazhatók az egész gastroenterológiai és pulmonologiai onkológiában és a functionalis gastroenterológiában is. Publikált eredményeink bizonyíthatóan hozzájárultak a diagnostica, a pathológia és valamint az onkológia fejlődéséhez egyetemünkön (oktatás, továbbképzés) és hazánkban. A GORB a GOJ és a tüdőparenchyma mintavételében új, az eddigiéknél jobb műtéti megoldásokat hoztunk létre, a GOJ malignitásainak kezelésében pedig az oncologiai therapia hatékonyságát bizonyíthatóan növeltük.

Összesen 48 , azaz évi 12 írásos beszámoló született a kutatási témában, közülük 20 független cikk, 4 könyvfejezet és 3 PhD dolgozat. Technikai okokból a PhD-dolgozatokat csak cikkeik alapján számítjuk ide,

Az összesen 7.6 millió forintból előállított idézhető 20 független cikkből 9 magyar, 10 angol nyelvű és 1 német. A cikkek impact factorának (IF) összege : 17.299 Az összesített impactfactor ( cikkek[17.299] és idézhető abstractok[14.077] ) : 31.376

A 4 éves project létrehozta szellemi súly IF-ben mérve meghaladja a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kara Habilitációs Szabályzatában a Dr.habil fokozat elnyeréséhez előírt mértéket.

Egy megjelent cikkre jutó támogatási költség : 380 000 HUF ( cca 1500 EU), ami ha a csak az IF-el rendelkező közleményeket számítjuk: 680 000 HUF ( cca 2500 EU).

Projectünkben 1 IF előállítási költsége : 440 000HUF ( cca1800 EU) – ha csak a cikkeket számoljuk. Körülbelül ennek a fele, ha az összesített IF – al kalkulálunk, azonban a kétféle publikációnak egyrészt nem azonos a súlya, másrészt az absztraktok nagyobbik része egy későbbi cikk előmunkálata.

### Megjegyzések:

A kutatási program belső struktúrájában a hangsúlyok diszkrét áthelyezését két ok tette szükségessé, melyek további vizsgálata talán nem haszon nélkül való.

Az egyik az, hogy a humán vizsgálatok az elmúlt négy évben érezhetően egyre nehezebbek lettek. Ez főként a beteg compliance csökkenés (beleegyezés) valamint a jogi környezet gyors és kedvezőtlen változása miatt volt így. A továbbiakban ez a tendencia csak romlani fog. Gyanakvás és szaporodó jogi nehézségek, csapdák jellemzik a kutatás ezen terepét. Ugyanakkor a jelen közhangulatban (media) gondolni sem szabad arra, hogy kísérleteink humán alkalmazásával próbálkozzunk mégoly elkeseredett helyzetben sem. Így történt, hogy a trachealis posíciójú érprothesis klinikai publikációja a rivális francia munkacsoport nevéhez fűződik.

A másik, a kutatás-gyógyítás szoros együttműködését megvalósító egységek problémája.

A klinikai infrastruktúra országosan észlelhető gyors romlása miatt a belső anyagi átcsoportosítások még nehezebbé váltak – így maradt csonka programunkban a trachea pH ígéretes és új iránya.

A publikációs (el)nyomást valamennyien érezzük : komoly és jó eredmények „ragadnak benn” – nem szakmai okokból. A hazai klinikai kutatásnak legalább egy impact factoros angol nyelvű lapra lenne szüksége, amolyan hídfőállásnak. Nem sikerült az érprothesis tracheánkenti alkalmazását leközölni időben annak ellenére, hogy az állatkísérletekben jelentős előnyünk volt. Rangos előadásokon túli presentatiója rendre megakadt. A GORB-tüdőrák kérdésben még innen vagyunk ezen a küzdelmen, de a csapdák körvonalai már láthatóak.

Mindazonáltal az eddig elért eredmények továbbgondolásán dolgozunk – a következő lépést logikusan, a tüdőparenchyma sérülései ( lung injury ) és következményei – diagnostica/therapia irányban téve meg.

### Addendum

A most lezárt OTKA pályázat tematikájában létrejött PhD munkák:

#### A1

Dr. Varga Gábor: Gasztro-oesophagealis reflux betegség és szövődményeinek sebészi kezelése. ( Tervezett leadás : 2006 dereka )

#### A2

Dr. Kalmár Katalin: A gyomor és cardiarák prognózisát befolyásoló, komplex kezelését lehetővé tevő faktorok vizsgálata, új rekonstrukciós módszerek szerepe, befolyása a betegek életminőségére. (leadva 2006 január 30)

#### B

Dr. Szántó Zalán: Hosszú szakaszú tracheapótlás vizsgálata állatkísérletes modellben ( PTE ÁOK Doktori Iskola, Pécs 100%-os eredménnyel megvédve 2004június)

## Irodalomjegyzék

A folyamatos számozású jegyzékben (1- 32) a bevezetésben felhasznált csoportosításhoz :  
A1,A2, B – tartottuk magunkat.

### Könyvfejezetek

[1] Király Á, Varga G : GERD diagnosztikája: Barostat, Bilitec, nyelőcső impedancia:

In: A gastroesophagealis reflux betegség (GERD)- emésztőszervi és már szervrendszeri megjelenési formák (szerkesztés alatt) Medicina Kk: 5.5. Fejezet:

[2] Horváth ÖP, Varga G Laparoscopos antireflux műtétek.

In: A gastroesophagealis reflux betegség (GERD)- emésztőszervi és már szervrendszeri megjelenési formák (szerkesztés alatt) Medicina Kk: 8.1.4. Fejezet:

[3] Varga G: Bilitec

In A gastroesophagealis reflux betegség (GERD)- emésztőszervi és már szervrendszeri megjelenési formák (szerkesztés alatt) Medicina Kk: V. Addendum-Metodológia.

[4] Molnár F Tamás A trachea és a bronchusok sebészete

In: Littmann Műtétan ( Szerk: Kiss János István és Horváth Örs Péter ) 7. fejezet

Leadva – megjelenés (2006-7) előtt

### Közlemények : Cikkek

#### A1

[5] Horváth Ö.P.:

Refluxgátló műtétek: a házi orvos konzultatív szerepe és feladatai

Házi orvos Továbbképző Szemle VII. 8., 597-601. 2002.

[6] Solt J., Bajor J., Szabó M., Horváth Ö.P.:

Long-term results of balloon catheter dilatation for benign gastric outlet stenosis

Endoscopy. 35., 490-495. 2003. (IF: 3.227)

[7] Csíkos Mihály, Horváth Örs Péter, Petri András, Petri István:

A nyelőcső krónikus heges szűkületeiben kialakuló malignus elváltozás

Magyar Sebészet 2005; Dec. 58(6): 357-362

[8] M. Csikos, Ö.P. Horváth, V. Szendrényi, T. Oláh:

Die Chirurgische Behandlung gutartiger Fisteln zwischen dem Ösophagus und dem Respirationstrakt  
Zentralblatt für Chirurgie 129;104-107.2004. (IF:o.339/2003)

[9] L. Barthó, R. Benkó, R. Pattachini, G. Pethő, U. Holzer-Petsche, P. Holzer, Zs. Lázár, S. Undi, L. Illényi, A. Antal, Ö.P. Horváth:

Effects of capsaicin on visceral smooth muscle: a valuable tool for sensory neurotransmitter identification



European Journal of Pharmacology 500; 143-157. 2004.(IF: 2.352/2003)

[10] R Benko, Zs Lazar, S Undi, L Illenyi, A Antal, ÖP Horvath, Z Rumbus, M Wolf, CA. Maggi, L Bartho: Inhibition of nitric oxide synthesis locks the inhibitory response to capsaicin in intestinal circular muscle preparations from different species  
Life Sciences 76 (2005): 2773-2782. (IF: 1.944/2003)

[11] Kiraly A, Illes A, Undi S, Varga G, Kalmar K, Horvath OP: Gastroesophageal reflux disease progressing to achalasia  
Dis. Esophagus 2005; 18(5): 355-8.(IF:0.809/2003)

[12]G Varga, L Cseke, K Kalmar, ÖP Horvath : Prevention of recurrence by reinforcement of hiatal closure using ligamentum teres in laparoscopic repair of large hiatal hernias  
Surg Endoscopy 2004 July 18 (7) 1051-3 ( IF: 2.122/2003)

## A2

[13] Káposztas Z, Cseke L, Kalmár K., Horváth Ö.P.: Neoadjuvant chemotherapy in advanced stomach cancer-a case of complete response  
Magyar Sebészet 2002 55. 321-324.

[14]Kalmár K, Cseke L, Káposztás Zs, Horváth G, Varga Erika  
Neoadjuváns kemoterápia lokálisan előrehaladott gyomorrákban  
Magyar Sebészet 2003: 56: 177-184

[15]Horváth Ö.P., Kalmár K, Cseke L.: Aboral pouch with preserved duodenal passage new reconstruction method after total gastrectomy.  
Digestive Surgery: 19. 261-264 2002.(IF: 0.645)

[16]  
K Kalmár, T Tornóczky, L Potó, L Illényi, K Kalmar-Nagy, M Kassai, Dezső K, ÖP Horvath  
Gastrointestinal tumours in a single institute : is there an association to other gastrointestinal malignancies?  
Magyar Sebészet (2004) 57: 251 - 256

[17]Papp A, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Márton S, Horváth G, Horváth ÖP:  
Rosszindulatú nyelvcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában  
Magyar Sebészet 57,184,2004 június

[18]Marton S, Szakmany T, Papp A, Cseke L, Horvath OP:  
Does transthoracic compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy?  
Dis. Esophagus 2005; (18(3): 155-9. (0.809/2003)

[19]Horváth Örs Péter, Pavlovics Gábor, Cseke László, Márton Sándor, Battyáni István:

A pótlás lehetőségei és eredményei korrozív sérülés miatt végzett akut nyelőcső- és gyomorműtétek után

Magyar Sebészet 2005; 58(6): 363-367.

## B

[20]T.F. Molnar, Z. Szantó, T. László, L. Lukács, Ö.P. Horváth: Cutting lung parenchyma using the harmonic scalpel - an animal experiment

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2004 26 (6) ; 1192-1195. (IF : 1.465/2003)

[21]T.F. Molnar, I. Benko, Z. Szanto, T. Laszlo, O.P. Horvath: Lung biopsy using harmonic scalpel: a randomised single institute study

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: 2005. 28(4): 604-606.(IF: 1.465/2003)

[22]Molnár FT., Benkő I., Horváth Ö.P.: A trachea betegségeinek sebészi kezelésével nyert tapasztalataink

Magyar Sebészet 52 (6): 320-324. 2004.

[23]Szántó Zalán, Benkő László, Gasz Balázs, Ferencz Andrea, Horváth Örs Péter, Molnár F. Tamás és Róth Erzsébet

Politetrafluoroetilén alkalmazása hosszú szakaszú légszópótlásban.

Magyar Sebészet 2003 56: 68-72

[24]

TF Molnar, L Lukacs, ÖP Horvath

Should we forget the road that led to where we are now?

Surg Endosc 2003 17 (5) 836 (IF : 2.122)

## Idézhető, újságban megjelent abstractok

### A1

25

G.Varga, L. Cseke, K. Kalmár, O.P. Horváth:

Prevention of recurrence by reinforcement of hiatal closure using ligamentum teres in laparoscopic repair of large hiatal hernias - Early Results of an ongoing prospective study

Dis Esophagus 2004 17 Suppl 1A 98 (IF: 0.809/2003)

26

G.Varga, L. Cseke, Á Király, O.P. Horváth:

Achalasia, hypertensive lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux

Dis Esophagus 2004 17 Suppl 1 A 104 (IF: 0.809/2003)

### A2

27

Kalmár K, Káposztás Zs, Cseke L, Németh J, Horváth ÖP: Effect of aboral pouch construction with or without duodenal passage preservation after total gastrectomy: prospective randomised trial.

Dis Oesophagus 2004 17 Suppl 1: A24, ( IF: 0.809/2003)

28

Kalmár K, Káposztás Zs, Cseke L, Németh J, Horváth ÖP  
Effect of pouch construction and preservation of the duodenal passage on the nutritional and motility parameters and quality of life after total gastrectomy.

Eur J Surg Oncol 30: 171, 2004.(IF: 1. 865/2003)

29

Káposztás Zs, Kalmár K, Cseke L, Kelemen D, Horváth ÖP:  
Randomised study to compare aboral and oral pouch construction after total gastrectomy.

Eur J Surg Oncol 2004 30: 185, .(IF: 1. 865/2003)

30

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 ;30(2) 173 .(IF: 1. 865/2003)

31

Papp A, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Márton S, Horváth ÖP:

Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive?

Dis Oesophagus 2004 17 Suppl 1: A41, ( IF: 0.809/2003)

32

Káposztás Zs, Kalmár K, Cseke L, Kelemen D, Horváth ÖP:  
Aboral versus oral pouch construction with duodenal passage preservation after total gastrectomy: randomised clinical trial, preliminary results.

Dis Oesophagus 2004 17: Suppl 1: A27, ( IF: 0.809/2003)

33

Kalmár K, Cseke L, Varga G, Papp A, Illényi L, Kelemen D, Káposztás Zs, Stefanits K, Varga E, Horváth ÖP

Tapasztalataink ECF neoadjuvans kemoterápiával lokálisan előrehaladott gyomorrákban  
Magyar Onkológusok Társaságának XXV Kongresszusa Szeged 2003,

Onkológia 2003, 47(3) 271 ( Abstract)

## B

34

Szántó Z Boronkai Á, Ferencz A, Jancsó G, Borsiczky B, Róth E, Horváth ÖP, Molnár, FT.

End-to-end anasztomózis formák összehasonlítása tracheapótlásban

Magyar Sebészet 55; 133, 2002.

35

Zalan Szanto, Andrea Ferencz, Laszlo Benko, Peter O. Horvath, Thomas F. Molnar and Elizabeth Roth

Effects of the Anatomical Positioning and Suture Technique of the Tracheal Graft on Tracheal Replacement

Eur Surg Research / Clinical and Experimental Surgery (közlés alatt) IF: 0.706/2003

36

Z Szántó , A Ferencz ,G Jancsó , Á Boronkai ,E Róth , Horváth ÖP, Molnár FT.  
Comparison of different anastomotic techniques in tracheal replacement.

Eur Surg Res 2002; 34: 96. (IF: 0.706/2003)

37

Z Szanto, L Benko, B Gasz, E Toth, TF Molnar

New method to evaluate different suture techniques on tracheal cartilage in primary airway reconstruction

Eur Surg Res 2004 (36) 86 (IF: 0.706/2003)

38

ÖP Horváth , G Varga, K Kalmar, TF Molnar

Can correlation between intratracheal pH and bronchial adenocarcinoma be documented ?

OESO 2003 , Paris , France:

J Clin Gastroenterology 2004 [February] 38: (2) p. 57

IF: 1.564 (2003)

39

ÖP Horvath, G Varga, A Vereczkey, K Kalmar, TF Molnar

Investigation of a possible connection between gastroesophageal reflux disease and bronchial adenocarcinoma

OESO 2006, Melbourne

J Clin Gastroenterology 2006 [in press ] IF: 1.564 (2003)

40

Molnár FT, Horváth ÖP, Varga G, Zapf I

Intratrachealis pH viszonyok és GERD – lehetséges kapcsolat a tüdőrák carcinogenesisével?

Medicina Thoracalis Suppl. E-63, 2004

41

TF Molnar, I Kiss, Zs Faluhelyi, A Csejtey, A Kvarda, L Bujdosó, Á Németh, E Pázsit, I Ember

Expression of onco/tumor suppressor genes in lung cancer patients

7<sup>th</sup> Intl Conf of Anticancer Research, Corfu, Greece, 2004

In Vivo 2005 Suppl. Pp123

#### Abstractok

**A1**

42

Varga G, Király Á, Horváth ÖP

The effect of laparoscopic fundoplication on hypertensive lower esophageal sphincter with associated gastroesophageal reflux disease

EAES Congress 2003, Glasgow (Abstract Book p. 123)

43

Varga G, Cseke L, Horváth ÖP

Gastroesophagealis reflux talaján kialakult achalasia – esetismertetés

MST Endoscopos Szekció Kongresszusa, 2003 Kecskemét (Abstracts)

44

Varga G, Cseke L, Vereczkei A, Horváth ÖP

A hiatus esophagei megerősítése ligamentum teres hepatis felhasználásával : új laparoscopos

műtéti technika a nagyméretű hiatus hernia kezelésében  
Magyar Gastroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2003, Balatonaliga

**A2**

**45**

Kalmár K, Cseke L, Káposztás Zs, Horváth G, Varga E  
Neoadjuváns kemoterápia lokálisan előrehaladott gyomorrákban  
MST Kísérletes Sebész Szekció XIX Kongresszusa Siófok, 2003

**B**

46

Z Szanto, Gy Kovacs, V Nagy, E Roth, TF Molnar  
Outcomes of different suturing techniques in long segment tracheal replacement  
Abstract Book 3<sup>rd</sup> EACTS/ESTS Joint Meeting, Leipzig, 2004 205-O p:326

47

Szántó Z, Ferencz A, Jancsó G, Boronkai Á, Róth E, Horváth ÖP, Molnár FT.  
Comparison of different anastomotic techniques in tracheal replacement.  
Proceedings of the 37<sup>th</sup> Congress of the European Society for Surgical Research  
(Monduzzi Editore) 205-208, 2002.

### **A kutatás eredményei**

A fejlett világban a gastro-oesophagealis reflux betegség (GORB) a leggyakoribb chronicus gastroenterológiai kór. Optimalis kezelése, szövődményei, mint a precanceroticus Barrett oesophagus, valamint az aero-digestiv rendszer kapcsolódó pathológiáinak vizsgálata, sebészi megoldások kidolgozása képezték kutatásunk tárgyát. Eredményeinket 20 cikk (IF 17.299) :, 4 könyvfejezet és 3 PhD dolgozat tartalmazza. A cumulativ IF 31.376 .

A GORB diagnosisát új módszerrel, a sebészi kezelést új technikával gazdagítottuk. Bár a kifejlesztett műtét sem csökkentette significansan a malignus transformatio veszélyét, az életminőség javult. A gastro-oesophagealis junctio (GOJ) adenocarcinomák javuló túléléseit a pontosabb beteg kiválasztás és a rezekabilitást biztosan javító neoadjuváns therápia okozta. Az általunk bevezetett süllyesztett oesophago-gastricus anasztomózással az epés reflux bizonyítottan szignifikánsan csökkent, az életminőség javult. A trachea anastomosisok terén új megfigyeléseket tettünk és finomítottuk a revascularisatio nyomkövetését. A tracheapótlás sikeres állatkísérletei emberi alkalmazás nélkül zárultak., bár az elveket megfogalmazzuk. Az ultrahangos vágókés tudomintavételi technikáját a világon először publikáltuk, alkalmazhatóságát kísérletes, majd klinikai anyagon meggyőzően be is mutattuk. Bár nem sikerült egyértelműen bizonyítani a GORB és a tüdő adenocarcinoma oki kapcsolatát, a világirodalomban elsőként közzétett megfigyelések és a hipotézis további munkára sarkallnak. A kidolgozott módszerek alkalmazhatók az oncológiában, gastroenterológiában és pulmonológiában. Eredményeink bizonyíthatóan járultak hozzá a GORB a GOJ műtéteiben és a tüdőparenchyma mintavételében új, az eddigiéknél jobb megoldásokhoz. A GOJ malignitásainak kezelésében az oncológiai kezelés hatékonyságát bizonyíthatóan növeltük.

## Project Summary

The gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common form of the chronic GI tract pathologies in the developed world. Our project was aimed at the optimization of the diagnosis and treatment of the GERD and of its complications – gastroesophageal junction (GEJ) malignancies included. Our research also covered the GERD related questions of the aerodigestive systems. The publication list (Cumulative IF: 31.376) includes 20 articles with a total of ISI IF: 17.229. Three PhD projects have been completed. New, quality of life (QoL) improving minimally invasive surgical technique to treat GERD was described by us. Improving in survivals of adenocarcinomas of GEJ were achieved by highly sophisticated patient selection and neoadjuvant (induction) therapy. New, sunken esophago-gastric anastomosis technique resulting in a flutter mechanism contributed to decreased bile-reflux and better QoL. Our successful animal experiences led to development and test of new tracheal anastomosis techniques and application of tracheal prosthesis in acid burnt strictures, also. Pioneer work was undertaken using ultrasonic scalpel in lung parenchyma biopsy in GERD related pathologies. Animal experiences were followed by details of clinical application. We have been the first to call attention to the importance of investigation of a possible link between lung carcinogenesis and GERD. Our attempts failed to establish a firm connection, but there is still a long way to reach a definite answer. Our results and developed methods contributed to better understanding and improved therapy of GERD and GOJ malignancies and of related tracheo-bronchial and lung pathologies.