

MTA Doktori értekezés tézisei

**Az előrehaladott szájüregi rákok kombinált
kezelésének értékelése és problematikája a sebészet- és
kemoterápia tükrében**

Dr. Olasz Lajos



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Fogászati és Szájsebészeti Klinika
Arc-Állcsont és Szájsebészeti Tanszék

Pécs, 2012

Rövidítések jegyzéke

A	alkiláló szert tartalmazó kemoterápiás csoport
A/C	alkiláló csoport ciszplatin tartalommal
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Carcinóma stádium meghatározó kézikönyv)
A/Mi	alkiláló csoport mitolactol tartalommal
BVMe	bleomycin, vincristin, methotrexat
C	ciszplatin tartalmú kemoterápiás csoport
CT	számítógépes rétegvizsgálat (röntgen)
CR	komplett regresszió
IMRT	erősen modulált radiotherápia (intensity modulated radiotherapy)
M	távoli áttét
Me	methotrexat
Mi	mitolactol
MRI	diagnosztikai módszer (magnetic resonance image)
N	regionális nyirokcsomó metasztázis
Ne	alkiláló szert nem tartalmazó kemoterápiás csoport
NR	kemoterápiára nem reagált
OSCC	orális elszarusodó laphámrák
PR	parciális (részleges) regresszió
R0	ép szöveggel határolt tumor reszekció
RR	klinikai regressziós érték
T	primer tumor
TNM	tumor stádium meghatározás

I. Bevezetés

Az orális-és oropharyngealis rákok gyakoriságuk (incidencia) szerint világszerte a hatodik helyet foglalják el. Az USA-ban évente 24.000 új orális esetet diagnosztizálnak. A lokalizáció incidenciája és elhalálozási rátája az ezredfordulón Magyarországon volt a legmagasabb az európai országok között. Az új betegek száma 3806 fő és az elhalálozás 1585 fő volt 2008-ban. Hisztológiailag az elszarusodó laphámrák (cc. planocellulare keratoides) a leggyakoribb. A nemzetközi angol szakirodalomban a szájüreg ezen rákját „oral squamous cell cancer” (OSCC) névvel illetik. Ezen hisztológiai típus mintegy 90 %-ban fordul elő az orális malignus tumorok között. A megbetegedés és elhalálozás mértéke Magyarországon öt-hatszorosra növekedett a 20. század második felében és így gyakorlatilag már népegészségügyi problémává vált napjainkra. Néhány évtizeddel korábban az OSCC döntő többsége a 60 év feletti korosztályokban jelentkezett, az elmúlt évtizedekben viszont eltolódott a fiatalabb, aktív korosztályok felé. Az OSCC prognózisának sok összetevője van, leginkább függ a primer tumor (T) méretétől, a regionális (N), és/vagy távoli (M) áttét meglététől. Fontosak a hisztopatológiai tényezők, úgymint a mélységi terjedés (biológiai agresszivitás), a kiérettség (grade), a perineuralis- és perivaszkuláris invázió. Egyéb tényezők is szerepet játszanak a prognózisban, így az életkor, az általános állapot (Karnofsky státusz), a foglalkozás (kémiai és fizikai hatások), az immunológiai reakcióképesség és a hormonstátusz. A daganatok kezelésének eredményességét többéves (3 vagy 5) túlélésben vizsgáljuk. Az ötéves túlélés lokális, korai stádiumú esetekben 80% feletti, míg regionális áttét esetén 40-50%, távoli áttétnél 20% alatti. Az OSCC kezelések meghatározásában elengedhetetlen a „fej-nyak onkoteam” szerepe, melyekben sebész, radioterápiás és kemoterápiás szakemberek vesznek részt.

Az OSCC ellátásának tradicionális részei a sebészet és a radioterápia. A korai stádiumban ma a sebészeté, míg előrehaladott, nem reszekábilis stádiumban a kombinált kemoradioterápiáé a vezető szerep. Az előrehaladott, de reszekábilis (AJCC Stádium III-IVa) esetek kezelésére, kombinált kezelés javasolt, az ellátás protokollja azonban nem egységes, az eredmények pedig ellentmondásosak.

A saját kombinált terápiás tapasztalataink tanulmányozása előtt, szükséges a különböző kezeléseket előnyök és hátrányok szempontjából külön-külön is megvizsgálni.

II. Onkoterápiás lehetőségek

II.1. Sebészi terápia

A sebészi terápia a legrégebb óta művelt daganatellenes kezelési forma. A kezelés célja a daganatszövet épben (R0, ablasztikus) történő eltávolítása. A korai kis kiterjedésű tumorokat, melyek nem involválnak környező szöveteket lokális reszekcióval távolítjuk el. A kiterjedtebb, előrehaladott tumoroknál, ahol izmok, csont, nyirokcsomók involváltak, radikális sebészi reszekciós beavatkozások javasoltak. A sebészeti kezelés jó eredményeket mutat a korai stádiumú tumorok és a regionális (tokon belüli) nyirokcsomó áttétek ellátásánál. Kiterjedt tumor esetén nagy a veszélye a kiújulásnak (recidívának), amit elégtelen reszekció (tumor maradvány a műtéti szélben), fel nem ismert nyirok, vagy hematogén tumorsejt szóródás, perineurális és / vagy perivaszkuláris invázió okozhat. Az érintett reszekciós szélek mértéke együtt emelkedett a T és N stádiumok emelkedésével.

Tekintettel az arc esztétikai és az oralis terület funkcionális fontosságára, a rekonstrukciós sebészet ma már az onkosebészet elengedhetetlenül fontos, szerves része. A rekonstrukciónál alkalmazott nyelezett- és szabad lebenyek lehetőséget biztosítanak a radikalitás kiterjesztésére.

II.2. Radioterápia

A radikális radioterápia célja a kuratív hatás elérése, ilyen esetben a kezelés dózisa magas (>60 Gy) és az időtartama elnyújtott, ezért a korai és késői szövődmények gyakoriak. Az ionizáló sugárzás molekuláris szinten hatva széttöri a kémiai kötéseket, így hoz létre DNS és kromoszómakárosodást, mely a sejt pusztulásához vezet. Ehhez a folyamathoz oxigénra van szükség, ami megmagyarázza a kedvező sejtpusztító hatást a jól oxigenizált szövetekben. A nagy kiterjedésű tumorszövetben a sejtpusztító hatás így a perifériás részekben jóval erőteljesebb, mint a nekrotikus, hipoxiás sejteket tartalmazó centrális területen. A radioterápiát tumorsejt pusztító dózisban alkalmazzák, de az különböző mértékben hat a közti szövetek normál sejtjeire is. A mellékhatások mértéke függ a normál szövet tömegétől és típusától, ami a kezelt mezőben helyezkedik el. A mellékhatások a bőrön, szájüregben és a közti szövetekben jelentkeznek mucositist, bőrelváltozásokat, diffúz fibrózist, ödémát, csökkent nyáleválasztást, fájdalmat, lágyszöveti és csontinfekciókat okozhatnak. A kiserek károsodása endarteritist, elzáródást, trombózist hoz létre.

II.3. Kemoterápia

A kemoterápiát adjuváns és neoadjuváns formában használják. Alkalmazhatják mono- vagy kombinált formában, utóbbit radioterápiával és/ vagy sebészi kezeléssel együtt. A különböző daganatellenes hatásmechanizmusok a kemoterápiás szerektől függenek. A radioterápiához hasonlóan a kemoterápia maximális hatását a jól oxigenizált, ép keringésű területen képes kifejteni, így a rossz vérellátású nagy és nekrotikus tumor centrumában a hatás kétséges. A kemoterápia aktivitása sejtciklus specifikus. A G0 és meghosszabbodott G1 fázisban az aktivitás közel zéró, míg a legintenzívebb a G2 és mitotikus fázisokban. Az oralis rákokban, hasonlóan más malignus megbetegedésekhez, a kemoterápiás szerek kiválasztása a különböző hatásmechanizmusok és toxikus profilok alapján történik. Az oralis és más anatómiai lokalizációkban elhelyezkedő elszarusodó laphámrákokra leggyakrabban alkalmazott kombinációk ciszplatin alapúak, magas klinikai regressziós értékekkel.

A kitűnő klinikai regressziós eredményeknek ára a korai és késői toxikus hatás, mely különböző mellékhatások (szövődmények) formájában mutatkozik. Akut, nem hematológiai mellékhatás lehet alopecia, mucositis, dysphagia, nausea, vomitus, diarrhea melyeknek következtében súlyvesztés, fáradtság, álmatlanság alakulhat ki. A hematológiai mellékhatások közül a neutropenia, anemia és trombocytopenia a leggyakoribbak. A kemoterápiás kezeléseknél a regressziós érték mellett legalább ugyanolyan fontos a szövődmények száma és súlyossága. Sokszor megfigyelhető a lehető legjobb regresszió elérése érdekében a maximálisan tolerálható dózis alkalmazása. Ez a törekvés érthető a palliációs kezeléseknél, ahol nincs más terápiás lehetőség, de a neoadjuváns-preoperatív kezeléseknél ez elkerülendő lépésnek tekintendő.

II.4. Kemoradioterápia

A radioterápia és kemoterápia kombinált kezelés ma már igen fontos és akár önálló terápiának is tekinthető. Az előnyök között szerepel, hogy megakadályozza a radioterápia során szubletális károsodást szenvedett sejtek reparációját (kijavítását) és repopulációját, kiírtja a radioterápiára rezisztens sejtvonalakat és szinkronizálja a sejteket a radioterápiára szenzitív fázisban, így javítja a radioterápia hatékonyságát. A kemoradioterápia alkalmazásával a teljes regresszió (CR) magasabb értéket mutatott a csak kemoterápiával vagy radioterápiával kezelttekkel összehasonlítva. Elméletileg a

kemoterápia a fentieken kívül még képes elpusztítani a lehetséges (klinikai nem detektált) loko-regionális és távoli mikrometasztázisokat, így javítja a tumormentes túlélést. A kombinált kezelés (kemoradioterápia) kedvezőbb klinikai eredménye kedvezőtlenebb mellékhatásokkal járt, mint a külön-külön, monoterápiaként alkalmazott kezelések. A hematológiai és nem hematológiai mellékhatásoknál a korábban leírtak (lásd megfelelő monoterápiák) összegződtek, csak magasabb mértékben és súlyosságban.

III. Célkitűzés

Az előrehaladott (III.-IV. stádiumú) OSCC kezelésének eredményei a kombinált kezelések ellenére kedvezőtlenek. A reszekábilis esetek legfőbb kezelési formája a műtét. Ezt pre- és/ vagy posztoperatív kezelések, kemoterápia és radioterápia, esetleg ezek kombinációja egészítheti ki. A kemoterápiás szerek egyik leggyakrabban alkalmazott és igen fontos aktív csoportját az alkiláló adják, ide sorolható a cisplatin és a mitolactol. Klinikailag és hisztológiailag vizsgáljuk meg a regressziós értékeket és a kiújulás, tumormentes túlélés adatait alkiláló- és nem alkiláló szerkombinációkban.

1. Megvizsgáljuk a tumor tömegének indukciós kemoterápiára létrejött csökkenését és a műtéti széli érintettség százalékát, mértékét.
2. Megvizsgáljuk a nyirokcsomó áttét jelenlétének hatását a kemoterápiás regresszióra valamint a kiújulások lokalizációjára és mértékére.
3. Kidolgozunk az orocutan/ pharyngocutan fistulák, defektusok zárására egy szövetkímélő és biztonságos műtéti megoldást.
4. A tumorreszekciók utáni kiterjedt, áthatoló arcdefektusok pótlására páciens barátabb, jó esztétikai értékű műtéti megoldást dolgozunk ki.

IV. Anyag és módszer

IV.1. Alkiláló szerek

IV.1.1. Cisplatin

Harmincnyolc beteg került a vizsgálatba. A vizsgálatbavétel előtt a betegek általános kivizsgálása megtörtént. A randomizált vizsgálatban 19-19 normál vérképű és általános állapotú beteg szerepelt mindkét csoportban. Az életkor, lokalizáció és stádium szempontjából szignifikáns különbséget nem mutattak. Az egyik (Ne) csoport bleomycin, vincristin, methotrexat (BVMe) kezelésben részesült, míg a másik (C) csoport BVMe + cisplatin kezelést kapott. A kemoterápia befejezése után a betegeket 3

héten belül megoperáltuk. A műtét előtt klinikailag rögzítettük a regresszió mértékét. A komplett regresszió a tumor klinikai tüneteinek teljes hiányát (CR), a parciális (PR) a legnagyobb átmérőben mért 50%-ot meghaladó megkisebbedést jelentette. Az ennél kisebb regressziót vagy progressziót mutatók kerültek a nem reagálók (NR) csoportjába. Az eltávolított szövetek részletes szövettani vizsgálatra kerültek, melynek során meghatároztuk a kvantitatív és kvalitatív típusú változásokat. Valamennyi esetben a próbaexciziós anyagot és a műtégi preparátumot hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk a heg myofibroblasztos proliferáció és krónikus non-specifikus lob mértékét, az idegentest granulomatózus reakció, valamint a tumornekrózis meglétét vagy hiányát. Ezen mutatók alapján teljes (hisztológiai tumormentesség), magas, mérsékelt és nem reagált csoportokat hoztunk létre. A betegeket ellátásuk után 3-4 havonként ellenőriztük. Recidíva esetén a betegeket lehetőség szerint újraoperáltuk. A betegek túlélését szignifikancia vizsgálattal elemeztük.

Statisztikai módszer: A két csoport túlélési függvényeinek összehasonlítására alkalmazott statisztikai eljárások: log-rank teszt, Cox model és cenzorált normál regresszió.

IV.1.2. Cisplatin és mitolactol

Nyolcvan követhető és más betegségben nem elhalálozott beteg részesült indukciós neoadjuváns kemoterápiás plusz műtégi kezelésben. A kemoterápia előtt a kezelésbe vétel kritériumai megegyeztek az előző vizsgálatban már leírtakkal. A betegek 30 fős csoportja (Ne) bleomycin, vincristin és methotrexat (BVMe protokoll), másik 30 fő (A/Mi) BVMe + mitolactol – és egy harmadik 20 fős csoport (A/C) pedig BVMe + cisplatin kezelést kapott. A terápia előtt rögzítettük a betegek lokalizációs és TNM stádiumra (AJCC 2002) vonatkozó adatait. A műtét előtt rögzítettük a klinikai regresszió mértékét (kritériumok előző vizsgálatban). A betegek három-négy hónaponkénti ellenőrzése során rögzítettük a kiújulások számát, vagyis a tumormentes túlélést. A statisztikai vizsgálatra az előző részben leírt modelleket használtuk.

IV.2. A kemoterápia hatása a tumor tömegére és a műtégi szél érintettségére

A vizsgálatba hét éves periódus 100 orális tumoros betegét vettük be. A bekerülés feltételei megfeleltek az előző fejezetekben használt ismertettekkel. A kemoterápia előtt a T státusz meghatározása történt.(AJCC 2002). A betegek közül 20 részesült BVMe -, 20 BVMe + cisplatin (BVCMé) és 60 BVMe + mitolactol (BVMeMi)

kemoterápiában, majd azt követő műtéti ellátásban. A műtéti preparátumból jelen tanulmányban csak a primer (rest) maradék tumort vizsgáltuk. A vizsgálat során milliméterrel meghatároztuk annak legnagyobb átmérőjét és összehasonlítottuk a kezelés előtti státusszal, valamint meghatároztuk a tumor tömegének a csökkenését. A műtéti preparátumból a tömegcsökkenés mellett még a műtéti szél tumoros érintettségét is vizsgáltuk. Ennek során Batsakis módszerét alkalmaztuk:

- tiszta szél – a széltől 5mm-en belül nincs tumoros infiltráció
- közeli szél – a szél nem érintett, de 5mm-en belül van tumoros infiltráció
- érintett szél – a műtéti szél daganatosan infiltrált

Statisztikai analízis: A kemoterápia hatékonyságának vizsgálatára a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. A különböző T stádiumokra külön-külön, és az összes száz betegre együtt is.

IV.3 Regressziós és kiújulási értékek neoadjuváns kemoterápia után az N0 és N+ státusz függvényében

A vizsgálatba 180 beteg került, az előzőekkel megegyező feltételekkel, itt kizáró ok volt még az N3 stádium és a 3 éves megfigyelési perióduson belüli nem daganat miatti elhalálozás. A betegek bleomycin, vincristin, mitolactol és methotrexat kezelést kaptak három ciklusban (BVMemi). A kezelés előtt meghatároztuk a TNM státuszt és műtét előtt a regresszió klinikai (CR, PR, NR) értékeit. A műtét utáni ellenőrző vizsgálat 3-4 havonként történt. Klinikailag vizsgáltuk a tumormentes túlélést 3 éves követési időben. Statisztikai analízisre a χ^2 tesztet alkalmaztuk.

IV.4. Orocutan- pharyngocutan fistulák zárása

Száznegyvenhat onkológiai kezelt betegből, 12 esetben alakult ki (8,2 %) orocutan / pharyngocutan fistula. Papazoglou alapján a fistulákat 3 csoportba-, úgymint kicsi I. (a legnagyobb átmérő < 5mm), közepes II. (5-20mm) és nagy III. (> 20mm) csoportba osztottuk.

Valamennyi (12) betegünket első lépésként konzervatív sebkezelésben részesítettük, mely nekrektómiából, hyperolos sebtöletről és perubalzsamos-jodoformos pakolásból állt. A kezelés hatására 7 betegnél a fistula spontán záródott, közülük 4 kis-, 3 pedig közepes méretű volt. Öt esetben műtéti zárást kellett végezni. A zárásra került betegek közül 2 közepes-, 3 pedig nagyméretű volt. A fistulák zárása minden esetben két (külső és belső) lebennyel történt.

IV.5. Áthatoló arcdefektusok rekonstrukciója

Tizenhat év alatt elvégzett 342 tumorműtétből 11 volt nagy kiterjedésű bucco-facialis eset. A 11-ből hatnál alkalmaztunk olyan transzpozíciós platysma alapú lebenyt, ahol az artéria facialisban nem volt vérkeringés. A tumorműtéteknél kiterjesztett radikális buccalis- vagy bucco-labialis reszekció történt minden esetben, közülük kettőnél részleges csontreszekció, kettőnél funkcionális nyaki nyirokcsomó disszekció is történt. A reszekciók után kiterjedt, áthatoló orofaciális defektusok keletkeztek. A defektusok zárása minden esetben két (külső, belső) lebennyel történt.

V. Eredmények

V.1. Alkáláló szerek

V.1.1. Cisplatin

A kemoterápia után komplett regressziót a Ne (nem cisplatinos) csoportban (5 beteg) 26,3%-ban, míg a C (cisplatinos) csoportban (4 beteg) 21, 1 %-ban találtunk. Parciális regresszió a Ne csoportban (11 beteg) 57,8 %, míg a C csoportban (13 beteg) 68,4 % volt. Nem reagált 3/2 (Ne/C) eset. A szövődmények közül jelentősebb számban fordult elő az alopecia (Grade I-II) (31-31%), és a mucositis (Grade I-II) 15,2% (Ne), 21.1% (C). A szövődményekre jellemző volt az enyhe és reverzibilis lefolyás. A műtéti preparátumban makroszkóposan határoztuk meg a maradék tumor legnagyobb átmérőjét, melynek során 7/5 esetben (Ne/C) maradék tumort nem találtunk, 9/6 (Ne/C) esetben kisebb volt, mint 2 cm, 3/6 (Ne/C) esetben 2-4 cm közötti, 0/2 (Ne/C) esetben 4-6 cm közötti értéket állapítottunk meg. Patológiai komplett (CR) regressziót 1/3 (Ne/C) magasat 9/13 (Ne/C) és mérsékeltet 9/3 (Ne/C) esetben észleltünk. A C csoport átlagában szignifikánsan jobb volt a patológiás regressziós érték (Mann-Whitney teszt: $p=0,0337$). Ötvenkét hónapos átlagos követési időben vizsgáltuk a kiújulások számát és lokalizációját. A primer tumor kiújulásban 3/4 (Ne/C) esetben jelentős különbséget nem találtunk, míg a regionális metasztázisok vonatkozásában a különbségek 2/10 (Ne/C) szignifikánsak voltak. A tumormentes túlélésben szignifikánsan jobb eredményt mutatott a Ne csoport (log-rank teszt, $p=0,02$, Cox model $p=0,03$, cenzorált normál regresszió $p=0,01$) amit a regionális metasztázisok C csoportbeli magasabb száma okozott.

V.1.2. Cisplatin és mitolactol

A klinikai komplett regressziót a Ne (alkiláló nélküli) csoportban 30 %-nak, míg az A (alkiláló) csoportban, mely cisplatint és mitolactolt tartalmazott, 36%-nak találtuk. Parciális regressziót 57/56 %-ban (Ne/A), míg nem reagált esetet 13/8 %-ban (Ne/A) találtunk. Jelentősebb szövődmény Grade I-II alopecia, 27/44 % (Ne/A), Grade I-II mucositis 13/20 % (Ne/A) volt. Az A csoportban észleltünk még 20% anemiát és néhány leukopeniát. A szövődmények enyhe lefolyásúak voltak. A 36 hónapos követési időben a primer tumor területére vonatkozó recidíva érték 10/14% (Ne/A), míg a regionális 10/42% (Ne/A) voltak. A tumormentes túlélés szignifikáns különbséget mutatott a két csoport között a Ne csoport javára (Long Rank teszt, $p=0,02$, Cox model $p=0,03$, cenzorált normál regresszió $p=0,01$).

V.2. A kemoterápia hatása a tumor tömegére és a műtéti szél érintettségére

A kemoterápia mellékhatásai megegyeztek az előzőleg leírtakkal, azaz alopeciát, mucositist, anemiát és leukopniát észleltünk jelentősebb százalékban. A kemoterápia előtt a primer tumor mérete T2 (2-4 cm) 30%-, T3 (4-6cm) 55%-, T4a (> 6 cm) 15% volt. A kemoterápia után hisztológiailag tumormentessé vált 11%, 2 cm-nél kisebb maradék tumor 57%, 2-4 cm közötti 24% és 4-6 cm közötti 4% volt. A műtéti preparátum tumormentes, vagy kisebb maradék tumor volt mint 2 cm (optimális operabilitás) a T2-nél 94%, T3-nál 73%, T4a-nál 0%. A tumor tömegének változása, azaz csökkenése (kvantitatív regresszió) statisztikailag szignifikáns volt ($p<0,0001$). A reszekciós szél tiszta volt 83%-ban, megközelített 9%-ban és érintett 8%-ban.

V.3. Regressziós és kiújulási értékek neoadjuváns kemoterápia után az N0 és N+ státusz függvényében

A vizsgálatba került 180 beteg közül 78 (43%) volt N0-, 102 (57%) N+ státuszú. Az N0 csoportban T2 (36) és T3 (42) primer tumor volt. Az N+ csoportban T2 (20), T3 (70) és T4a (12) primer tumort regisztráltunk. Az N0 csoportban a kemoterápiára létrejött regressziós értéket 99 % (46 % CR, 53 % PR, 1% NR) mutatott, míg az N+ csoportban ezt az értéket 84 %-nak (12 % CR, 72 % PR, 16% NR) észleltük. A tumor regressziójának függetlenségét az N státuszhoz elvetettük, mivel az szignifikáns különbséget ($p=0,00025$) mutatott a χ^2 teszt alapján, az N0 csoport magasabb értékei következtében. Megvizsgáltuk a csak T3 primer tumorokra vonatkozó értékeket is és itt is szignifikánsan jobb eredményt ($p=0,055$) mutatott az N0 csoport. Az N0 csoportban a

T2 státuszúaknak szignifikánsan jobb volt ($p = 0,017$) az eredménye, mint a T3-nak. Az N+ csoportban ezzel szemben nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,183$) a T2-T4a között. A betegeknél 36 hónapos tumormentességet vizsgáltunk, ami 60% volt az összes betegre kivetítve, ez bontásban N0/N+ hat hónapnál 100/90 %, 12 hónapnál 92,5/56%, 24 hónapnál 87,5/40 % és 36 hónapnál 85/40% volt. A kiújulások száma az N0 csoportban 12 betegnél (15%) mutatkozott, valamennyi metasztázis formában. Az N+ csoportból 60 betegnél (59%) mutatkozott kiújulás, melyek közül 20 primer, 35 metasztázis, 2 primer + metasztázis, 3 regionális + távoli metasztázis voltak. A kiújulásokat χ^2 teszttel vizsgálva szignifikánsan jobb eredményt ($p = 0,000069$) mutatott az N0 csoport, mely megállapítás érvényes volt a csak T3 tumorokra ($p = 0,009$) is.

V.4. Orocutan-pharyngocutan fistulák zárása

A 12 fistulából 5-nél (2 közepes, 3 nagy) a konzervatív kezelés után műtéti zárást kellett végezni. A zárás két lebenye közül a belső lebenyt minden esetben a fistula környezetéből, körkörös metszésből végzett preparálással nyertük. A körkörös metszésből tompa preparálással a subcutan szövet alatti kötőszövetes rétegig preparáltunk, majd ebből egy kör alakú lebenyt készítettünk, melyet a közép felé bebuktattunk és egymással összevarrva belső lebenyként zártuk a fistulát. A külső zárásra egy esetben Owens-féle musculocutan (sternocleidomastoideus + platysma) lebenyt használtunk, melyet a submandibularis lokalizációjú fistula miatt módosítani kellett. Tompa preparálással mobilizáltuk és felemeltük, majd a defektusra rotáltuk a sternocleidomastoideus-platysma „compound” lebenyt. A lebeny vérellátását az occipitalis, auricularis artériák és a hátsó rész random vérkeringése biztosította. A donor területet a környező szövetek alápreparálásos nyújtásával zártuk. A posztoperatív szak eseménytelen volt. A belső lebenyképzés minden esetben a fent leírtak szerint történt, külsőként a módosított Owens lebenyen kívül egy trapezius- és három a fistula környékéről (nyakról) preparált platysma alapú lebenyt használtunk. Fistula recidívát, varrat elégtelenséget nem észleltünk.

V.5. Áthatoló arcdefektusok rekonstrukciója

Hat bucco-facialis kiterjedt, áthatoló defektus zárására kétlebenyes (belső-külső) rekonstrukciót végeztünk. A belső lebenyt két esetben alkari szabad fasciocutan lebeny biztosította. A további négy esetben a meghagyott orális mucosa adta alápreparálás, nyújtás után a belső záró lebenyt. Két esetben kellett a mandibula partialis reszekciója

után a crista iliaca-ból csontpótlást végezni. A külső zárást mind a hat esetben platysma alapú transzpozíciós lebeny biztosította, melyet a megmaradt facialis-submandibularis-nyaki régióból nyertünk. A platysma alapú lebeny vérellátását az a. facialis keringési hiánya miatt az a. thyreoidea superior, transverse cervicalis és subclavia ágai biztosították. A vénás keringést a v.jugularis externa adta. A belső lebenyek közül egy esetben észleltünk részleges lebenyelhalást, ami konzervatív kezelésre rendeződött. A külső lebenyek problémamentesen gyógyultak.

VI. Megbeszélés

VI.1. Kombinált kezelések

Az oralis carcinómák száma drámai növekedést mutatott az elmúlt évtizedekben és ez súlyos problémát jelent még akkor is, ha az elmúlt néhány évben a tendencia megállni látszik (KSH 2008). Az incidencia tekintetében Magyarország így az európai országok között az első helyet foglalja el. Az oralis- és oropharyngealis carcinómák világszerte a hatodik leggyakoribb lokalizációt mutatják. A gyakori előfordulás mellett a másik szomorú tény a kiterjedt, előrehaladott esetek magas, 50% feletti száma, amely stádiumnak még ma is kedvezőtlen a túlélési mutatója. A két mutató együttesen népegészségügyi problémához vezethet. A korai stádiumú tumorkezelés fő- és meghatározó terápiája ma is a műtét, a nem reszekálható eseteknek pedig a kemoradioterápia. A kettő közötti stádium az előrehaladott, de reszekálható esetek kezelésére a sebészi-, radio- és kemoterápia kombinációja javasolt. Az első vizsgálatunk a cisplatin felé irányult, mivel ez a szer igen kedvelt, gyakran használt. A vizsgálatot 2 X 19 randomizált betegen végeztük el, melynek során először a klinikai regressziós rátát (RR) hasonlítottuk össze más szerzők klinikai adataival és ezt az összehasonlítást elvégeztük a két csoportunk között is. Az első a klinikai regressziós ráta (RR), mely esetünkben 87% volt, ebből 24% komplett (CR). Az irodalmi adatok szerint Zidan cisplatin + 5 Fu kombinációjával 79%-os RR-t ért el, melyből 28% CR, Grau cisplatin + bleomycinnel 80%-os RR-t tapasztalt, melyből 13% CR volt, Vokes szintén cisplatin + 5 Fu-val 90%-os RR-t észlelt, melyből 43% volt CR. Az RR adatokat összehasonlítva az általunk elért értékek, a többi szerzőhöz hasonló adatokat tartalmaznak, általánosságban nem jobbak, de nem is rosszabbak azoknál. Az értékelés következő lépése a részletes patológiai vizsgálat. A két érték között jelentős különbség mutatkozik, mint például Gregoire klinikai CR: 32%, patológiai CR:18%, vagy Vokes 43%, illetve

24%. A két érték között tehát megközelítőleg kétszeres az eltérés. A kemoterápia előtti (próbaexcízió) és utáni anyag (műtéti preparátum) között minden esetben láttunk legalább mérsékelt hisztológiai regressziós jeleket. Kiemelendő, hogy tumormentes volt 4 eset (10%), míg jelentős regressziót 22 betegünkönél láttunk (60%). A két kezelési séma között különbség mutatkozott, mivel az N csoportban 1 preparátum, míg a C-ben 3 volt tumormentes. Jelentős regressziós jeleket az N-ben 9, míg a C-ben 13 preparátum mutatott, összesítve $N/C = 10/16$ (52%/84%, $p=0,0337$). A hisztológiai értékek alapján a cisplatint is tartalmazó kombináció eredményesebbnek bizonyult. Az indukciós kemoterápia értéke az irodalomban nem egységes. Paccagnella az operábilis eseteknél szignifikáns redukción észlelt a távoli metasztázisok vonatkozásában, az inoperábilis eseteknél emellett még javította a komplett remissziót és a túlélést. Jacobs indukciós kemoterápiával hároméves tumormentes túlélési adatokban nem talált szignifikáns különbséget a standard terápiával (sebészet + posztoperatív radioterápia) szemben. Mi egy korábbi dolgozatunkban hasonlítottuk össze az indukciós kemoterápiát a preoperatív radioterápiával és szignifikáns különbséget a hároméves túlélésben nem találtunk. Találtunk olyan irodalmi adatot, ahol a neoadjuváns kemoterápia javította a túlélést. Tanulmányainkban egy cisplatin-tartalmú és egy cisplatin nélküli indukciós kemoterápiát hasonlítottunk össze. A 52 hónapos átlagos követési időben a tumormentes túlélés szignifikáns különbséget mutatott (long-rank teszt: $p=0,02$; cenzorált regresszió: $p=0,01$; cox model: $p=0,03$). Ez abból adódik, hogy bár a primer tumorok területén a kiújulási ráta hasonló, addig a regionális (nyirokcsomók) metasztázis-recidívák lényegesen nagyobb számot mutatnak a cisplatinos csoportban ($N/C=2/10$). Az irodalomban általában (a C csoportban észlelnél) alacsonyabb recidív metasztázis értékek szerepelnek cisplatint is tartalmazó kemoterápiák esetén, melyre két lényegi különbség a magyarázat: 1. A betegek radioterápiában is részesültek a regionális nyirokcsomó láncokra. 2. Még N0 stádiumban is radikális block-dissectiót végeztek. Egyetlen irodalmi adatot találtunk, ahol cisplatin, vincristin, peplomycin-tartalmú indukciós kemoterápiát alkalmaztak és N0 stádiumban nem végeztek elektív nyirokcsomó-eltávolítást és a regionális kiújulást a mi adatunkhoz hasonlóan szignifikánsan magasabbnak találták. Az Okura által közöltek alapján azonban nem lehetett ezen emelkedés okát megmagyarázni. Paccagnella operábilis eseteinél szintén szignifikánsan magasabbnak találta az indukciós (cisplatin + 5 Fu) kemoterápiás

csoportban a lokoregionális kiújulásokat. Ide kapcsolható, hogy az alkilezőszerek alkalmazásánál jelentős a második primer tumorok száma. A nyirokcsomókban történt regionális áttétek szignifikáns emelkedését randomizált vizsgálatunkban csak a cisplatinos csoportban észleltük, ami azt bizonyítja, hogy ennek a szernek kedvező terápiás hatásai mellett egy késői kedvezőtlen hatásával számolhatunk, mely a nyirokcsomó-recidívák nagyobb számát jelentheti.

Az alkiláló szerek szerepének vizsgálatát 2 csoportba osztott 80 betegen végeztük el. Az újabb vizsgálatba 30 (BVMe) nem alkiláló és 50 alkiláló (BVCMé: 20, BVMeMi: 30) szert is tartalmazó kezelést kapott beteg került. Az RR értékben mérsékelten jobb eredményt (Ne/A = 87/92%) mutatott az alkiláló szert is kapott csoport ($P > 0,6$), ami nem volt szignifikáns. A minden betegnél 36 hónapos követési időben mért daganatmentes túlélésben viszont szignifikáns különbség (log-rank teszt: $p = 0,02$; Cox model: $p = 0,03$ és cenzorált normál model regresszió: $p = 0,01$) mutatkozott. A szignifikáns különbséget a regionális tumormentes túlélésben látható értékek adták. A két vizsgálat alapján megállapítható, hogy az alkiláló szerek (cisplatin, mitolactol) alkalmazása kedvező volt a tumor regressziós értékeiben, ugyanakkor a műtét utáni többéves követési időben a szignifikánsan magasabb regionális recidív metasztázisok miatt, a tumormentes túlélés rosszabb volt; mely új megállapítás ezen szerekről. A jelenséget egy késői mellékhatásnak tekinthetjük, azt ezen szerek erős myeloszuppresszív és immunoszuppresszív effektusa magyarázhatja, melyet kiegészíthet carcinogén és mutagén hatás is.

Az alkiláló szerekről ez új megállapítás volt. A következő klinikopatológiai vizsgálatot 100 műtégi preparátumon végeztük el, melynek során a tumortömeg csökkenését és a műtégi szél érintettségét néztük. A tumorsebészet egyik legproblematisabb és legtöbb sikertelenségét a primer tumor recidívája jelenti, az eredeti tumorágnak megfelelően. A sebészi kezelés talán legfontosabb prognosztikai faktora az érintetlen reszekciós szél (R0) biztosítása. Sutton szignifikánsan magasabbnak találta a lokális kiújulást érintett reszekciós szél esetén (55%), mint érintetlen, tiszta szélnél (12%). A másik fontos megállapítása az volt, hogy a primer tumor méretének növekedésével csökken az érintetlen (R0) reszekciós szél! Amikor a primer tumor átmérője $< 20\text{mm}$, a tiszta reszekciós szél 81%, de ha nagyobb, mint 60 mm, a tiszta szél csak 22% volt. Megállapíthatjuk, hogy a lokális recidíva leginkább az érintetlen reszekciós szélről és a

tumor méretétől függ. A fentiek ismeretében vizsgáltuk meg az általunk használt neoadjuváns kemoterápia hatásait.

Az általunk vizsgált 100 műtéti preparátum tumortömeg csökkenése minden stádiumban (T2-4a) erősen szignifikáns ($p < 0,0001$) volt. A csökkenés olyan mértékűnek mutatkozott, hogy a T2 stádium 94%-a a T3 stádium pedig 73%-a vált optimálisan operálhatóvá, vagyis tumormentessé vagy kisebb mint 2cm átmérőjűvé.

A kemoterápia értékelésének másik fontos eleme a műtéti preparátum széli érintettsége. A kérdés itt az volt, vajon a jelentős regresszió együtt járt-e, mutatta-e az összehasonlításban a megváltozott méretnek megfelelő R0 reszekciós értékeket.

Sutton 53,5 %, Woolgar 35%-os R0 reszekciós értéket talált vegyes stádiumú beteganyagában. Az általunk észlelt R0 érték 83% volt, ami gyakorlatilag megegyezik Sutton azon 81%-os értékével, amit a 20mm alatti (T1) tumorátmérőnél talált. A neoadjuváns kemoterápia tehát egy jelentős klinikai és hisztológiai regressziót képes elérni, ugyanakkor biztosítja a regressziónak megfelelő és így kedvező R0 reszekciós értékeket.

A következő vizsgálat során tanulmányoztuk a nyirokcsomó metasztázis hatását a kemoterápiás regressziós értékekre, és a recidívák alakulására. A vizsgálatba 180 páciens került, akik neoadjuváns BVMeMi kemoterápiás kezelést kaptak a műtétet megelőzően. Az N0 vagy N+ esetek kemoterápiás elkülönített regressziós értékeire világos, egyértelmű adatokat viszont nem találtam. Ezen adat hiánya leginkább a III. stádiumban mutatkozhat, mivel itt megtalálható a T3N0 és T3N1 is. A vizsgálatunk során az N0 stádiumúak kemoterápiára adott regressziós értékeit lényegesen magasabbnak (CR: 46%) találtuk, mint az N+ (CR:12%) esetekét, mely érték szignifikáns ($p = 0,00025$) volt. Mivel a két csoportban nem volt egységes a T stádiuma, így a T3 eseteket (T3N0-T3N+) külön is megvizsgálva a szignifikáns különbség ($p = 0,055$) itt is megtalálható.

Igen elgondolkasztó az a tény, hogy az N0 csoportban a T2 primer tumor stádiumú betegek szignifikánsan jobb ($p = 0,017$) regressziót mutattak, mint a T3-asok. Az N+ csoportban ugyanakkor nem volt szignifikáns ($p = 0,183$) különbség. Az adatok azt erősítik meg, hogy a metasztázis megléte vagy hiánya erősebb prognosztika faktor, mint a primer tumor (T) mérete a kemoterápiára adott regressziót illetően. Woolgar (preoperatív kezelés nélkül) az öt éves túlélést 81%-ban észlelte metasztázis nélküli (N0

betegeinél) míg nyirokcsomón belüli metasztázisnál a túlélés 64%, tokot áttört esetekben pedig csak 21% volt. A metasztázis pozitivitása tehát fontos indikátora a tumor agresszivitásának, a szervezethez való viszonyának. Sutton tanulmánya megerősítette a metasztázis hiányának vagy meglétének a fontosságát a betegek túlélésének szempontjából. Ebben a tanulmányban az N0 eseteknél 63 %-ban, míg az N+ eseteknél csak 44 %-nak találta a tiszta (R0) reszekciós szél, így a kiújulási és elhalálozási rizikó kétszeres volt az N+ esetekben. Jacobs tapasztalatai megegyeznek a fentiekkel, mivel a pozitív reszekciós szél számának emelkedését az N stádium emelkedésével párhuzamosnak találta. A mi kezeléseink (neoadjuváns kemoterápia + sebészet) után az N0 esetekben a kiújulás (recidíva) mértéke csupán 15% volt (valamennyi metasztázis), míg az N+ esetekben ez az érték 59% (primer és metasztázis). A két adat között szignifikáns a különbség ($p=0,000069$) az N0 javára. Azonos azaz T3 értékben vizsgálva a különbség ott is ($p=0,009$) szignifikáns volt. Külön megállapítást érdemel, hogy a 22 primer recidíva mind az N+ esetekből került ki, így ez a stádium nem csupán a metasztázis, de a primer recidívára is predispónál. Vizsgálatainkból megállapítható, hogy a neoadjuváns kemoterápia nem befolyásolta a metasztatikus folyamat meglétéből adódó kedvezőtlen tumor agresszivitást és túlélést. Összefoglalva megállapítható, hogy az N0 és N+ csoportok között szignifikáns különbség mutatkozott a kemoterápiás regresszióban és a kiújulásokban, ezért a III. stádiumot III.a (metasztázis nélküli) és III.b (metasztázis pozitív) alcsoportra javasoljuk felosztani.

VI.2 Sebészeti műtétechnika újítása

A tumoros esetek műtéti ellátásának egyik legsúlyosabb és máig nehezen megoldható szövődménye a pharyngocutan és orocutan fistulák kialakulása, melyeknek előfordulását az irodalomban 2-66 % között találtuk. Saját anyagunkban a kombinált kezelések után észlelt 8,2%-os előfordulás igen kedvezőnek mondható. Mikor történjen a zárás? Cohen javasolja, hogy a fistulák sebészi zárása a lehető legrövidebb időn belül történjék meg. Más szerzők (Rees vagy Vendelbo) konzervatív terápiát alkalmaznak első lépésben. Ezen utóbbi elv előnyei a következők lehetnek:

- 1.A fistulák többsége így spontán záródik.
- 2.A jó és rossz vérellátású szövetek határvonala jobban észlelhető.
- 3.A fistulajarat hámosodásával megszűnik a lokális infekció lehetősége.

4. Nem terheljük a beteget rövid időn belül végrehatott két súlyos műtéttel.

A fent leírtak alapján a szerintünk előnyösebbnek látszó utóbbi metódust követtük. Eredményeink (hét esetben konzervatív terápia után történt záródás és öt sikeres első műtéti zárás) is alátámasztják döntésünk helyességét, miszerint azonnali zárást nem alkalmaztunk. Milyen lebennyel zárjunk? Az irodalomban a nyelezett lebenyek alkalmazására találtunk több adatot, de jelentős számban használják eredményesen a szabad vascularizált graftokat is. Stratégiánk a műtétek megtervezésekor a következő volt: Az amúgy is szövethiányos területen a további eltávolítást igyekszünk elkerülni, a kérdéses területhez legközelebbi szöveteket használjuk fel a defektus pótlására, lehetőleg egy műtéti területben operálva. A kettős lebenyes zárásnál a két zárási sebvonaltól minél távolabb helyezkedjen el, hogy minél szélesebb sebfelületek feküdjenek össze, és a két lebeny vérellátása egymástól független legyen. Ezen kritériumok alapján a belső lebenyt minden esetben a fistula környezetéből vettük egy nagyjából kör alakú metszésből. A külső lebeny minden esetben myocutan volt, melynek típusát a hiány nagysága, elhelyezkedése és a lebeny preparálásának lehetőségei adták meg. A két lebeny igen széles felületen való összefekvése biztosította minden esetben a jó sebgyógyulást, még többszörösen kezelt esetekben is. Fontos megemlíteni, hogy egy esetben módosítanunk kellett az Owens lebenyt a sikeres külső záráshoz. Kiemeljük, hogy az ilyen fistulák műtéte utáni sikertelenségét a nemzetközi irodalom, módszertől függően 10-50% között említi. Betegeink szövődménymentes gyógyulása igen figyelemre méltó, melyet az új műtéti módszerünk biztosított.

Az eredményes preoperatív kezelés utáni radikális reszekciós műtét ugyan nagy esélyt ad a tumormentes állapot eléréséhez, azonban a kiterjedt szövethiány miatt a megfelelő rekonstrukció elengedhetetlen. A többféle szövettípus jó eredményű esztétikai és funkcionális pótlása a faciális régióban, nagy kihívás a sebész számára. Az arcdefektus zárását mindig kettős lebennyel kell végezni. A belső lebenyt kaphatjuk a megmaradt orális nyálkahártya felhasználásával, de nagy hiány esetén, ez a módszer nem alkalmazható. Az ilyen nagy orális defektusok zárására leggyakrabban a nyelezett myocutan vagy a szabad lebenyeket alkalmazzák. Az általunk intraorálisan alkalmazott egyik műtéttípus a transzpozíciós lebenyalkalmazást, míg a másik a szabad szövetátültetést mutatja. Külső lebenyként a nyakról preparáltunk platysma-alapú, háromrétegű transzpozíciós lebenyeket. A két lebeny együttes vastagsága kb. a bucca

eredeti vastagságát adta, másrészt a nyakról származó szövet a legkevésbé sem ütött el az arc szöveteitől, így a rekonstruált és eredeti részek nem különböztek egymástól. Más lebenyek donorhelyei ugyanis a fej-nyak régiótól viszonylag távol helyezkednek el, így konzisztenciájukban, színükben, kisebb-nagyobb mértékben, de eltérnek a recipiens régiótól. Az esztétika mellett a rekonstrukciónál felhasznált lebenyekkel szemben egy másik fontos követelmény, a jó vérkeringés, melynek következménye a biztonságos beépülés. Az általunk használt kettős lebenyekről elmondhatjuk, hogy teljesen különböző vérkeringési rendszerűek. A platysma lebeny extraoralis alkalmazásáról minimális adatot találtam. Az áthatoló, nagy facialis defektusoknál történő alkalmazásáról a közlésünk előtti időből nem volt irodalmi adat. A lebeny elsődleges vérkeringését az a.submentalis biztosítja, mely az a.facialisból ered. A másodlagos ellátók a thyreoidea superior, occipitalis és aricularis posterior artériák. A vénás keringést a jugularis externa adja, a submentalis vénán keresztül. Az arteria facialis az elsődleges és legfontosabb ellátóere a platysma-nak. Amikor a facialis keringése intakt, a lebeny komplikációinak száma (10-17%) mérsékelte. Amikor az a. facialis keringése blokkolt, a lebeny komplikációk mértéke (40%), erősen megnövekedik. Eseteinkben az a. facialis keringésének megszűnéséből nem alakult ki szövődmény, mivel azt transzpozíciós lebenyalkalmazással és általunk kidolgozott speciális lebenykialakítással ellensúlyoztuk. Ez a lebeny alkalmas volt az egyik oldali arcfél kiterjedt külső szövethiányának minden esetben történő pótlására úgy, hogy megfelelő preparálással a donorhelyen sem maradt vissza defektus. A közleményeinkben bemutatott esetek, azt bizonyítják, hogy a platysma-alapú lebenyt megfelelő preparálás után biztonságosan, jó esztétikai és funkcionális eredménnyel az eddigieknél szélesebb körben lehet alkalmazni. Kiemelendő ezen kívül, hogy eseteink megoldásánál olyan kettős lebenyt alkalmaztunk, melyhez hasonlót a korábbi irodalomban nem találtunk, és a külső platysma alapú lebeny még az a. facialis elégtelen vagy blokkolt működése esetén is életképes maradt.

VII. Új eredmények

1. Az indukciós kemoterápia eredményességét befolyásoló új tényezőket tártunk fel:
 - a) Az alkiláló szerek (cisplatin, mitolactol) késői mellékhatásaként fogható fel, a regionális metasztázisok szignifikánsan ($p=0,02$) magasabb száma.
 - b) A tumor tömegének szignifikáns csökkenésével ($p<0,0001$) arányosan javul az érintetlen reszekciós szél mértéke.
 - c) A regressziós érték szignifikánsan magasabb ($p=0,00025$) az N0 csoportban, mint az N+ csoportban. A kiújulási érték az N0 csoportban szignifikánsan alacsonyabb ($p=0,000069$), mint az N+ csoportban. Először javasoltuk a III. stádium metasztázis nélküli (III.a) és metasztázisos (III.b) alcsoportokra bontását.
2. Az oro-pharyngocutan fistulák zárására új szövet- és páciens kímélő biztonságos műtéti módszert dolgoztunk ki. A korábbi zárási technikákkal összehasonlítva, mi jobban támaszkodtunk a fistulát környező (nyak) szövetek adta lebenyképzési lehetőségekre. A korábbi közlések 10-50% közötti komplikációival szemben, betegeink problémamentesen gyógyultak.
3. Módosítottuk az Owens (sternocleidomastoideus + platysma) myocutan lebenyt, így lehetővé vált annak szélesebb körű alkalmazása.
4. A reszekció utáni, masszív áthatoló arcdefektusok rekonstrukciójára egy új, esztétikus, mérsékelten megterhelő és biztonságos műtéti módszert dolgoztunk ki. A módszer lényege a korábban erre a célra nem alkalmazott nyaki platysma alapú transzpozíciós myocutan lebeny speciális preparálásában van, amivel sikerült a mások által leírt 10-40% közötti komplikációkat elkerülni.

VIII. A disszertáció alapját képező saját irodalom:

1. Olasz L, Németh Á, Tóth B, Tóth T. (1998) Orocutan és pharyngocutan fistulák műtéti megoldása. Orv Hetil, 139: 2651-2654.
2. Olasz L, Kwashie F, Németh Á. (1999) Closure of an oropharyngocutaneous fistula in an irradiated patient. Int J Oral Maxillofac Surg, 28: 364-365. (IF:0,948)
3. Olasz L, Németh Á, Nyárády Z, Tornóczky T, Királyfalvi L. (2000a) Kombinált cisplatin-tartalmú kemoterápia randomizált vizsgálata a fej-nyak régióban lévő planocelluláris rákok kezelésében. Orv Hetil, 141: 2433-2437.
4. Olasz L, Németh Á, Nyárády Z. (2000b) Surgical closures of oropharyngocutaneous fistulas. Plast Reconstr Surg, 106: 1577-1581. (IF:1,423)
5. Olasz L, Németh Á, Kubatov M, Nyárády Z. (2000c) Kiterjedt facialis defektusok kettős lebenyes rekonstrukciója. Orv Hetil, 141: 2079-2083.
6. Olasz L, Németh Á, Nyárády Z, Tornóczky T, Királyfalvi L. (2004a) Results and failures with or without cisplatin containing induction chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Det Prev, 28: 65-71. (IF: 1,408)
7. Olasz L, Nyárády Z, Németh Á, Királyfalvi L, Ember I. (2004b) Failure of alkylating agents to improve induction chemotherapy of oropharyngeal squamous cell cancer. Anticancer Res, 24: 2557-2562. (IF: 1,395)
8. Olasz L, Nyárády Z. (2008) The role of platysma-based flaps in the reconstruction of massive through and through facial defects. JPRAS, 61: 1254-1256. (IF: 1,235)
9. Olasz L, Szalma J, Orsi E, Tornóczky T, Markó T, Nyárády Z. (2010a) Neoadjuvant chemotherapy: Does it have benefits for the surgeon in the treatment of advanced squamous cell cancer of the oral cavity? Pathol Oncol Res, 16: 207-212. (IF: 1,483)
10. Olasz L, Orsi E, Markó T, Szalma J. (2010b) Induction chemotherapy response and recurrence rates in correlation with N0 or N+ stage in oral squamous cell cancer (OSCC). Cancer Met Rev, 29: 607-611. (IF: 7,140)
11. Olasz L, Szalma J, Lempel E, Orsi E, Gelencsér G, Nyárády Z. (2011) Application of platysma-based transpositional flap for through-and through facial defect when the facial artery circulation is blocked or compromised. J Oral Maxillofac Surg, 69: 1242-1247. (IF: 1,500; 2010)

Az összesített impakt faktor: 16,532.

IX. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni azoknak, akik a klinikai munkámban részt vállaltak és a disszertációm elkészítésében segítettek.

Elsősorban köszönettel tartozom tanszékem volt és jelenlegi orvosainak, szakdolgozóinak, a klinikai és tudományos munkában való támogatásban.

Köszönöm a pathológiai- hisztológiai vizsgálatokat Dr. Tornóczy Tamás tanár úrnak.

Köszönet illeti a statisztikai elemzésekért Királyfalvi Lászlót és Markó Tamást.

Köszönöm a disszertációm összeállításában segédkező Mosonyi Dóra és Tornóczy Andrea munkáját.

Végezetül, de leginkább családomnak kell megköszönni folyamatos támogatásukat és türelmüket.