

Válasz Prof. Dr. Timár József opponensi véleményére

Megkülönböztetett köszönetemet szeretném kifejezni Opponens Úrnak, hogy számos és jelentős időt igénylő elfoglaltsága mellett időt tudott szakítani értekezésem opponensi véleményének minden részletre kiterjedő, szakszerű elkészítésére. Az opponensi véleményben szereplő teljes mértékben megalapozott, építő jellegű kritikai megjegyzések és kérdések érdemben hozzájárulnak a dolgozat esetleges homályos, félreérthető, kevésbé kidolgozott pontjainak könnyebb megértéséhez, tisztázásához.

A megjegyzésekre és kérdésekre adott válaszaim a következők:

1. Ábrák és táblázatok minőségi kritikája:

Válasz: Az ábrák és táblázatok minőségét egyrészt az intézeti tárgyi-személyi feltételek, a többszörös adatátvitel határozta meg. Az ábrák és táblázatok döntő többsége korábban vezető nemzetközi szakfolyóiratokban került publikálásra és akkor minőségi kifogás velük szemben nem merült fel, így felvetődik a nyomdai technikai háttér szerepe is.

Az ábrák és táblázatok önmagukban történő értelmezhetőségének nehézsége, hiányossága abból adódik, hogy valamennyi a korábbi publikációkban használtaknak pontos (lefordított) mása, mivel semmiben nem akartam eltérni az eredeti közleményektől. A pontos értelmezéshez igaz, sokszor szükség van a szöveges részben leírtakra, ami az eredeti publikációkban problémamentes a rövid terjedelem miatt, ezért az értekezésben nehezebb és körülményesebb az érthetősége, ami miatt elnézést kell kérnem.

2. A bevezetés felszínes, nincsenek terápiás ajánlások, kevés a hazai irodalmi hivatkozás:

Válasz: Az értekezés bevezetése tulajdonképpen két fő részből áll, úgymint a „I Bevezetés” és a „II Onkoterápiás lehetőségek” fejezetekből. A I. fejezet leginkább az orális carcinomák incidenciájával foglalkozik, és az opponensi véleménnyel egyetértve felületesen történik említés a kezelések utáni túlélésekről, a fej-nyak onkoteam fontosságáról. A szakmai ajánlások is röviden említésre kerültek: korai stádium terápiája leginkább sebészi, nem reszekálható esetekben kemo-radioterápia, előrehaladott de reszekálható esetekre kombinált kezelés (Licitra és mtsai 2003; Zorat és mtsai 2004; Forastiere 2004; Shah és Gill 2009; Kalavrezos és Bhandari 2010)

A bevezetés tulajdonképpeni részletesebb része a II. fejezet, amiben a lehetséges terápiák sorbavétele történik, leírva azok elméleti háttérét és gyakorlati használhatóságukat, előnyös és hátrányos oldalukat, valamint a szövődményeket.

Ezen fejezetben ismertetem a régebbi és újabb módszereket így például a sebészetben a rekonstrukciós (nyelezett-, szabadlebenyek) metódusokat (Kuzon és mtsai 1998, Ariyan 2003, Liao és mtsai 2006), az intenzitásban modulált (IMRT) radioterápiát (Vergeer és mtsai 2009, Roe és mtsai 2010), a különböző kemoterápiás protokollok eredményeit és szövődményeit (Licitra és mtsai 2003, Zorat és mtsai 2004), a biológiai (cetuximab) terápiát (Bonner és mtsai 2010) és a kemo-radioterápiát (Forastiere 2004, Psyrri és mtsai 2004, Rapidis és mtsai 2006). A bevezetésnek ez a felosztása szolgálta leginkább a célkitűzésekben megfogalmazottaknak logikus egymásra épülését.

Az első két bevezető részben 12 magyar publikáció szerepel a sajátjaimon kívül, melyek a címben megfogalmazott témához a legszorosabban kapcsolódtak. Magyar szerzőktől még az értekezésem összeállítása után is értékes és fontos publikációk jelentek meg, mint például Remenár tanárnő „Terápiás lehetőségek a fej-nyak daganatok kezelésében” című összefoglaló munkája (Remenár 2012). A citált dolgozatok kiválogatásánál a címben szereplő témához szorosan kapcsolódó irodalom volt a meghatározó, így a rendkívül gazdag magyar onkológiai szakirodalom megemlézéséből kimaradtak például az etiológiai (Szabó és mtsai 1999; Bánóczy és Eckhardt 2001; Bánóczy és Squier 2004), epidemiológiai (Bánóczy 2001, Újpál és mtsai 2004; Döbrössy 2005), precancer léziók (Dombi és mtsai 2001; Bánóczy és mtsai 2003), genetikai (Szabó B és mtsai 2011), molekuláris alapú prognosztikus és prediktív vizsgálatok (Tímár és mtsai 2003, Orosz és mtsai 2007) és esetleges új terápiás target keresés (Tímár és mtsai 2005a; 2005b) publikációi. Az onkológiában fontos új, jövőbe mutató kutatási irányvonalak nyíltak, melyekben munkatársaim is tevékenyen részt vettek és vesznek PhD téma keretén belül (proteomikai és genomikai vizsgálatok).

Az igen széles hazai onkológiai kutatásoknak egy keskeny szeletét választottam témául, mégpedig az operábilis-előrehaladott orális carcinomák sebészi - és azt kiegészítő kemoterápiáját. A választott szegmenshez szorosan nem kapcsolódó irodalmak idézése esetleg zavaró tényező lehetett volna a disszertációm értékelése során.

3. Milyen etikai engedély alapján vizsgálódtak?

Válasz: A betegek mindennapi rutin onkoterápia során kapták a kemoterápiás kezeléseket. Az alkalmazott gyógyszerek törzskönyvezett, normál terápiás forgalomban voltak, így alkalmazásukhoz külön etikai engedélyre nem volt szükség. Az általunk használt citosztatikus szerek alkalmazásáról, eredményeiről publikációk álltak rendelkezésünkre (Carter 1977, Price és Hill 1986; Paccagnella és mtsai 1994; Maipang és mtsai 1995). A kezelések szabályozása etikai szempontból a 1990-es években a mai viszonyokhoz képest lényegesen megengedőbbek voltak, így nem volt szükségünk külön etikai engedélyre. A vizsgálatok a kezeléseket során történt

megfigyelésekből álltak, ennek következtében a publikációkhoz egyetlen nemzetközi szakfolyóirat sem kért engedélyt tőlünk.

4. A táblázatoknál nincs a fejezet jelölve.

Válasz: A táblázatokhoz nem írtam külön fejezetszámot, mivel a táblázatok folyamatosan növekedő számmal vannak jelölve, mely számok a kapcsolódó fejezetek szövegi részében is megjelennek.

5. A táblázatokban nincsenek a rövidítések feloldva.

Válasz: A rövidítések az értekezés elején láthatók, az opponensi javaslat szerint jobb lett volna azokat a táblázatoknál is szerepeltetni, így a táblázatok értelmezése önmagukban is gyorsabb és könnyebb lett volna. Egyetértek Opponens Úr véleményével abban is, hogy az inf., inj., im. rövidítések nem szerepelnek a jegyzékben, ezeknek infúzió, injekció, intramuszkuláris megfelelőjét a táblázatoknál szerepeltetni kellett volna.

6. A vizsgált 38 betegen kívül hány beteget nem tudott követni?

Válasz: Az orális lokalizációjú carcinomás betegek döntő többségére jellemző az erős dohányzás, alkoholfogyasztás és elhanyagolt fogazat, mint klasszikus etiológiai faktorok. Ez a populáció általában alacsony iskolázottságú, rossz szociális helyzetű, többségében falusi és mezőgazdaságban foglalkoztatott egyénekből áll, emellett nem elhanyagolható a hajléktalanok száma sem (Szabó és mtsai 1999; Bánóczy 2001). A 38 beteg mellett így még 7 fő azaz további 15,5% volt olyan, aki kezelését követően rendszeres kontrollon nem jelent meg, ezért kizárásra került.

7. A negyedik táblázatban 50 fős heterogén (30 mitolactol, 20 cisplatin) csoport szerepel.

Válasz: A két csoport csak minimális mértékben heterogén, hiszen a kemoterápiás protokoll 75%-a (Bleomycin, Vincristin, Methotrexat (BVMé)) mindkét csoportban ugyanaz, másrészt a mitolactol és a cisplatin szercsoportja és hatásmechanizmusa megegyezik (DNS láncok közötti keresztkötés), mivel mindkettő alkiláló szer, harmadsorban a két szer kezelési eredményeit külön – külön is publikáltuk (Olasz és mtsai 1996 (mitolactol); Olasz és mtsai 2004 (cisplatin)) és hasonlóan magas regressziós százalékot és regionális nyirokcsomó áttétet találtunk mindkét csoportban. Az értekezésből az összekapcsolásnak ez a magyarázata kimaradt, így az önkényesnek hatott. Köszönettel tartozom Opponens Úrnak, hogy erre a fontos hiányosságra rámutatott.

8. Mi volt a vizsgálatokba kerülő betegek szelekciójának az alapja?

Válasz: A vizsgálatokba kerülés alapja, vagyis a betegek szelekciója minden vizsgálat esetén ugyanazon kritériumok alapján történt, amit a IV.1.1 fejezet elején rögzítettem:

1. A betegeknek nem volt korábban malignus betegségük. 2. Nem volt távoli áttétük. 3. Teljes vérképük normál értékeken belül volt. 4. Daganatellenes kezelésben korábban nem részesültek. 5. Jó általános állapotuk (Karnofsky 70-100) volt. 6. Szövettani vizsgálat eredménye cc. planocell. kerat. volt. A további vizsgálatoknál a bekerülés feltételei félreérthetőek, nem pontosan fogalmazottak „a bekerülés feltételei megfeleltek az előző fejezetekben használt ismertettekkel” helyett „a bekerülés általános feltételeit lásd IV.1.1 fejezet elején” lett volna a szerencsésebb megfogalmazás.

9. A IV.2. fejezet beteganyagába miért három kemoterápiás séma szerint kezelt esetek kerültek?

Válasz: Talán nem a legszerencsésebb látszólag különböző típusú kezelések betegeit egyben vizsgálni, de emlékeztetnék a 7. pontban elmondottakra, vagyis a kemoterápiás kezelések közötti gyógyszeres eltérés minimális voltára. A BVMe és a BVMe + ciszplatin kezelések között klinikai regresszióban nem találtunk értékelhető (84,1% és 89,5%) különbséget, igaz különbség mutatkozott a hisztológiai képben, de ez az eltérés nem volt kizáró ok, mivel hisztológiailag nem reagált eset egyik csoportban sem fordult elő (V.1.1. fejezet). A BVMe + mitolactol kemoterápiás séma klinikai regressziós értéke 90% (lásd 17. táblázat), ami megegyezik a ciszplatinos értékkel, így a nagyon eltérő értékek hiánya miatt tartottam összevonhatónak a három nagyon hasonló protokoll beteganyagát. A száz beteg műtéti preparátumának vizsgálata arra az alapkérdésre kereste a választ, hogy az indukciós kemoterápia ad-e bármilyen előnyt a sebész számára? A vizsgált kérdés precizitás követelménye megengedhette véleményem szerint a minimális eltérést a kemoterápiás protokollok között.

10. A VI.3. fejezet 180 betegének kezelésére utalás pontatlan.

Válasz: A kezelésre vonatkozó adat „lásd korábbi BVMeMi” helyett pontosabb lett volna a „lásd 6. táblázat A/Mi kezelése”.

11. A 9. táblázat a betegek nevének rövidítését tartalmazza, ami nem megengedhető.

Válasz: A táblázatban a betegek vezeték és keresztnevének kezdőbetűje szerepel, ami anonimitást ugyan biztosít, de jogos az opponensi felvetés, ahogy később mi is a 10. táblázatban a betegeket számmal jelöltük.

12. Az új sebészi eljárások betegeinek száma alacsonynak tűnik.

Válasz: Az új műtéti eljárásokat kis számban kellett alkalmazni, ami szerencsésnek mondható, mivel ezek rendkívül bonyolult műtétek. A 146 műtétből szövődményként kialakult oro-pharyngocutan defektusok (fistulák) műtéti ellátására csupán 5 betegnél (3%) volt szükség. Ez az arány tovább csökkent napjainkra, mivel

radikális radioterápia után ma már Salvage műtétet és preoperatív a radikális radioterápia helyett, az eredményesebb csökkentett dózisú kemo-radioterápiát végzünk. Az áthatoló nagy maxillofaciális primer defektusok száma ugyancsak alacsony, hiszen 342 betegből csupán hat esetben (1,7%) kellett alkalmaznunk az általunk kidolgozott új műtéti technikát. A bemutatott új műtétek esetszáma arra elégséges, hogy új műtéti eljárásként számon lehet tartani, viszont indokolt Opponens Úr felvetése olyan aspektusban, miszerint annak más módszerekkel történő összevetésére nem elegendő. Új műtéttechnikát egyébként akár 1 eset kapcsán is leírni (Ramkumar és mtsai 2012).

13. A nyirokcsomó recidíva inkorrekt, mert áttét keletkezéséről van szó (VI.1. fejezet).

Válasz: Az opponensi felvetés jogos, a fejezetben sajnálatosan együtt szerepel a nyirokcsomó regionális áttét és nyirokcsomó recidíva is. Az opponensi véleménnyel megegyezően nyirokcsomó áttét kifejezés a helyes.

14. Tettek-e mások is hasonló megfigyeléseket a cisplatin kezelésekkel kapcsolatban?

Válasz: A cisplatin tartalmazó kemoterápiás kombinációk igen magas regressziós értékeket mutattak (Vokes és mtsai 1991, Athanasiadis és mtsai 1997). A mi randomizált (BVC-M-BVM) vizsgálatunkban a cisplatinos csoport szignifikánsan ($p=0,0337$) jobb hisztológiai (komplett+magas) regressziós értéket (84/52%) mutatott, és hasonlóan magas RR értéket láttunk a korábban mitolactolt tartalmazó kemoterápia esetén is. A magas regressziós értékek mellett már korábban észleltük a műtét után kialakult magas számú metasztázist, de ezt a kemoterápiának és nem egy bizonyos kemoterápiás szertől függőnek tartottuk (Olasz és mtsai 1996).

Amikor alkiláló szer nélküli kemoterápiákat is végeztünk (cisplatinos randomizált vizsgálat) derült ki, hogy az alkiláló szerek lehetnek a felelősek.

Az alkiláló szerek alkalmazása utáni magasabb regionális metasztázis előfordulást más szerzőknél ellensúlyozta, egyrészt a kombinált kezelés radioterápiás részének elektív hatása (Jacobs és mtsai 1993, Giralt és mtsai 2000) vagy a radikális nyirokcsomó disszekció (Gregoire és mtsai 1991, Szabó és mtsai 1999a) vagy csak alkiláló szert tartalmazó szerkombinációt használt és nem volt összehasonlíthatóság (Olasz és mtsai 1996). Okura talált szignifikáns emelkedést a cisplatin is tartalmazó kemoterápiás protokoll alkalmazása után a regionális metasztázisoknál (Okura és mtsai 1998), oki következtetést azonban nem tudott levonni. Paccagnella cisplatin tartalmú indukciós kemoterápiánál szintén magasabbnak találta a posztoperatív tumor-és metasztázis megjelenését operábilis eseteinél, oki következtetést azonban ő sem vont le (Paccagnella és mtsai 1994). A mi randomizált vizsgálatunknál a két

kemoterápiás protokoll egy szerben (cisplatin) tért el, ezért a köztük lévő szignifikáns különbség értékelhetővé vált, amit a mitolactol-os adataink (mint másik alkiláló szer) megerősítettek.

15. A regressziós és kiújulási hatásokban volt-e különbség a cisplatin és a mitolactol között?

Válasz: A klinikai regressziós értékekben bár az esetszámok különböznek igen erős a hasonlóság, hiszen mitolactolnál a komplett regresszió (CR) 26%, nem reagált (NR) 9,4 %, míg cisplatinnál a CR 21%, NR 10%. A kiújulási értékekben a követési idő és a betegszám sem egyforma, így érdemi következtetést nem vonnák le, annyi azonban igaz, hogy a kezeléseket utáni regionális metasztázis szám mindkettőnél igen magas (cisplatin/mitolactol=50/28%; lásd V.1. és V.3. fejezetek).

Megjegyezni kívánom, hogy a mitolactol alkalmazásánál nem észleltünk hányingert, vesekárosítást és egyszerűbb volt az alkalmazás is! A mellékhatásokban tehát jelentős különbségek voltak. A fentiek alapján számomra érthetetlen, hogy miért nem lett a Dr. Institoris által feltalált magyar mitolactolból világsiker, amikor a cisplatinból az lett, amit a napjainkig tartó széles alkalmazás bizonyít.

16. Az agresszívebb N+ daganatok egyben rezisztensebbek a kemoterápiára is?

Válasz: A feltett kérdésre klinikusként egyértelmű választ nehéz adni, így a rendelkezésemre álló adatok adhatnak csak támpontokat.

Az N0 és N+ klinikai regressziós értékek közötti különbség, valamint a kiújulások közti különbség is szignifikáns. Ezekből a tényekből látható, hogy a metasztázis megléte erősen emeli a sikertelen kezelés rizikóját. A magas rizikójú betegeknél minden esetben posztoperatív kezelést kell alkalmazni, amely radioterápia, esetenként kemoradioterápia (Bernier és mtsai 2005, Remenár 2012). Neoadjuváns kezelési formában adott kemoradioterápiának, még csökkentett 30-40 Gy dózisban is kimutatottan kedvező a hatása a túlélésre (Mohr és mtsai 1994).

17. Fontos megfigyelésnek tartja Opponens Úr, hogy a klinikai válasz (Regressziós ráta; RR) és a patológiai közé nem lehet egyenlőségjelet tenni, ilyen típusú eltérést milyen gyakorisággal észlelte?

Válasz: Nagyon köszönöm Opponens Úr elismerő szavait. A 80-as évek elejétől kemoterápiás kezeléseink eredményességét a műtéti preparátum részletes patológiai vizsgálatával ellenőriztük (Olasz és mtsai 1988). Más szerzők publikációinak döntő többsége csak klinikai regressziót közöl, ami félrevezető lehet (Opponens Úr véleménye szerint is) és csupán néhány esetben szerepel a klinikai mellett patológiai értékelés is. Az irodalomban a klinikai komplett regressziós érték (KCR) általában és körülbelül kétszerese a patológiai komplett regressziós értéknek (PCR) (Gregoire és mtsai 1991 (32/18%), Vokes és mtsai 1996 (43/24%)). A mi praxisunkban mitolactol kezelésnél a KCR 26%-nak bizonyult (17. táblázat), egy korábbi feldolgozás során a

PCR 10% volt (Olasz és mtsai 1988). A 38 beteg vizsgálata során a KCR 24%-ot, a PCR 10,5%-ot mutatott (V.1.1. fejezet). A mi értékeink némileg magasabbak a fenti kétszeres szorzónál, de azokban a vizsgálatok fele csak biopsziás anyagból készült, míg a mi vizsgálataink minden esetben teljes műtéti preparátumból történtek, így pontosabbnak tekinthetők.

Végezetül hálás köszönetemet fejezem ki Opponens Úrnak, hogy értekezésem nyilvános vitára bocsátását támogatta, egyben tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Tisztelettel:

Dr. Olasz Lajos

IRODALOMJEGYZÉK

Ariyan S. (2003) Further experience with the sternocleidomastoid myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*, 111, 378-380.

Bánóczy J. Szájüregi rákszűrés és a korai diagnózis lehetőségei, In: Sebestyén A (szerk). *Az onkológiai prevenció helyzete Pécs*, 2001, OEP pp. 47-53

Bánóczy J, Eckhardt S. (2001) A rizikótényezők a szájüregi daganatok kialakulásában. *Magy. Onk.*; 45, 158-159.

Bánóczy J, Squier C. (2004) Smoking and disease. *Eur J Dent Educ*; Feb. Suppl, 7-10.

Bánóczy J, Squier CA, Kremer M, Wertz PW, Kövesi G, Szende B, Dombi C. (2003) The permeability of oral leukoplakia. *Eur J Oral Sci*; 111, 312-315.

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsalin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*, 27, 843-850.

Bonner JA, Harrari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 11, 21-28.

Carter SK. (1977) The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 4, 413-424.

Dombi C, Vörös-Balog T, Czeglédy A, Hermann P, Vincze N, Bánóczy J. (2001) Risk group assessment of oral precancer attached to X-ray lung screening examinations. *Community Dent Oral Epidemiology*; 29, 9-13.

Döbrössy L. (2005) Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer Met. Rev*; 24, 9-17.

Forastiere AA. (2004) Is there a new role for induction chemotherapy in the treatment of head and neck cancer? *J Natl Cancer Inst*, 96, 1647-1649.

Gregoire V, Beauduin M, Humblet Y, Hamoir M, Longueville J, Majois F, Remacle FM, Rousseau F, Salamon E, Wambersie A. (1991) A phase I-II trial of the induction chemotherapy with carboplatin and fluorouracil in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Report from the UCL-Oncology Group, Belgium. *J Clin Oncol*; 9, 1385-1392.

Kalavrezos N, Bhandari R. (2010) Current trends and future perspectives in the surgical management of oral cancer. *Oral Oncology*, 46, 429-432.

Kuzon WM, Jejurikar S, Wilkins EG, Schwarz WM. (1998) Double free-flap reconstruction of massive defects involving the lip, chin and mandible. *Microsurg*, 18, 372-378.

Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng Sh, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Kang CJ, Huang SF, Tsai MF, Yen TC. (2006) Surgical outcome of T4a and resected T4b oral cavity cancer. *Cancer*; 107, 337-344.

Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, Quattrone P, Valagussa P, Bonnadonna G, Molinari R, Cantu G. (2003) Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: A randomised controlled trial. *J Clin Oncol*; 21, 327-333.

Maipang T, Maipang M, Geater A, Pnapiakul C, Watanaarepornchai S, Punperk S. (1995) Combination chemotherapy as induction therapy for advanced resectable head and neck cancer. *J Surg Oncol*, 59, 80-85.

Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Hörle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühling J, Reuther J, Sack H, Schettler D, Stellmach R, Wagner W, Wannenmacher MF. (1994) Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective multicentric randomised DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow up). *Int J Oral Maxillofac Surg*; 23, 140-144.

Okura M, Hiranuma T, Adachi T, Ogura T, Aikawa T, Yoshioka H, Hayashido Y, Kogo M, Matsuya T. (1998) Induction chemotherapy is associated with an increase in the incidence of locoregional recurrence in patients with carcinoma of the oral cavity: results from a single institution. *Cancer*; 82, 804-815.

Olasz L, Szabó I, Horváth A. (1988) A combined treatment for advanced oral cavity cancers. *Cancer*; 62, 1267-1274.

Olasz L, Kwashie F, Herczegh P, Bruncsics Z, Horváth A, Királyfalvi L. (1996) A comparative study of preoperative B-V-M-M chemotherapy and irradiation in advanced squamous cell cancer of the oral cavity. *Neoplasma*, 43, 51-56.

Olasz L, Németh Á, Nyárády Z, Tornóczy T, Királyfalvi L. (2004) 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.

Orosz Z, Sápi Z, Szentirmay Z, Tímár J, Tóth J. (2007) Paradigmaváltás a daganatok patológiai diagnosztikájában: molekuláris alapú differenciáldiagnosztikus és prediktív patológia. *Magy Onk*; 51, 103-112.

Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, Jirillo A, Tomio L, Fila G, Fede A, Endrizzi L, Bari M, Sampognaro E, Balli M, Gava A, Pappagallo GL, Fiorentin MV. (1994) Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Nat Canc Inst*, 86, 265-272.

Price LA, Hill BT. (1986) Impact of primary site Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck on 7-year survival figures following initial noncisplatin-containing combination chemotherapy. *Rec Res Cancer Res*; 103, 124-134.

Psyrri A, Kwong M, DiStasio S, Lekakis L, Kassir M, Sasaki C, Wilson LD, Haffty BG, Son YH, Ross DA, Weinberger PM, Chung GG, Zelterman D, Burtneess BA, Cooper DL. (2004) Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 22, 3061-3069.

Ramkumar A, Francis NJ, Senthil Kumar R, Dinesh Kumar S. (2012) Bipadded submental artery flap. *Int. J. Oral Maxillofacial Surg*; 41, 458-460.

Rapidis AD, Trichas M, Stavriniadis E, Roupakia A, Iannidou G, Kritselis G, Liossi P, Giannakouras G, Douzinas EE, Katsilieris I. (2006) Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. *Oral Oncol*; 42, 675-684.

Remenár E. (2012) Terápiás lehetőségek a fej-nyak daganatok kezelésében. *Onkológia*; 2, 45-51.

Roe JW, Carding PN, Dwivedi RC, Kazi RA, Rhys-Evans PH, Harrington KJ, Nutting CM. (2010) Swallowing outcomes following Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for head & neck cancer, a systematic review. *Oral Oncol*; 46, 727-733.

Shah JP, Gil Z. (2009) Current concepts in management of oral cancer - surgery. *Oral Oncol*; 45, 394-401.

Szabó B, Nelhubel GA, Kárpáti A, Kenessey I, Jóri B, Székely C, Peták I, Lotz G, Hegedus Z, Hegedus B, Füle T, Döme B, Tímár J, Tóvári J. (2011) Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*, 47, 487-496.

Szabó G, Klenk G, Veér A, Németh Z. (1999) Correlation of the combination of alcoholism and smoking with the occurrence of cancer in the oral cavity. A screening study in the endangered population. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 3, 119-122.

Szabó G, Kriedler J, Hollmann K, Kovacs A, Németh Gy, Németh Zs, Tóth-Bagi Z, Barabás J. (1999a) Intra-arterial preoperative cytostatic treatment versus preoperative irradiation. A prospective, randomized study of lingual and sublingual carcinomas. *Cancer*; 8, 1381-1386.

Tímár J, Ladányi A, Peták I, Jeney A, Kopper L. (2003) Molecular pathology of tumor metastasis III target array and combinational therapies. *Pathol Oncol Res*; 9, 49-72.

Tímár J, Csuka O, Remenár E, Répássy G, Kásler M. (2005) Progression of head and neck squamous cell cancer. *Cancer Met Rev*; 24, 107-127.

Tímár J, Ladányi A, Forster-Horváth C, Lukits J, Döme B, Remenár E, Godény M, Kásler M, Bencsik B, Répássy G, Szabó G, Velich N, Suba Z, Elo J, Balatoni Z, Pócsa K, Zemplén B, Chretien P, Talor E. (2005) Neoadjuvant immunotherapy of oral squamous cell carcinoma modulates intratumoral CD4/CD8 ratio and tumor microenvironment multicenter phase II clinical trial. *J Clinical Oncology*; 23, 3421-3432.

Ujpál M, Matos O, Bíbok G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. (2004) Diabetes mellitus and oral tumors in Hungary. Epidemiological correlations. *Diab. Care*; 27, 770-774.

Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. (2009) Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 74, 1-8.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. (2008) Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*; 359, 1116-1127.

Vokes E, Mick R, Kies MS, Dolan ME, Malone D, Athanasiadis I, Haraf DJ, Kozloff M, Weichselbaum RR, Ratain MJ. (1996) Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*; 14, 1663-1671.

Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA. (2004) Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 96, 1714-1717.