

MTA Doktori értekezés

**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

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
I.BEVEZETÉS	5
II. ONKOTERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK	7
II.1. Sebészi terápia	7
II.1.1. Elméleti szempont	7
II.1.2. Gyakorlati szempont	8
II.1.3. Rekonstrukciós sebészet	9
II.2. Radioterápia	11
II.2.1. Elméleti szempont	11
II.2.2. Gyakorlati szempont	12
II.3. Kemoterápia	13
II.3.1. Elméleti szempont	13
II.3.2. Gyakorlati szempont	15
II.4. Kemoradioterápia	16
II.4.1. Elméleti szempont	16
II.4.2. Gyakorlati szempont	17
III.CÉLKITŰZÉS	18
IV.ANYAG ÉS MÓDSZER	19
IV.1. Alkiláló szerek	19
IV.1.1. Cisplatin	19
IV.1.2. Cisplatin és mitolactol	22
IV.2. A kemoterápia hatása a tumor tömegére és a műtéti szél érintettségére	24
IV.3 Regressziós – és kiújulási értékek neoadjuváns kemoterápia után az N0 vagy N+ státusz függvényében.	25
IV.4. Orocutan- pharyngocutan fistulák zárása	26
IV.5. Áthatoló arcdefektusok rekonstrukciója	27

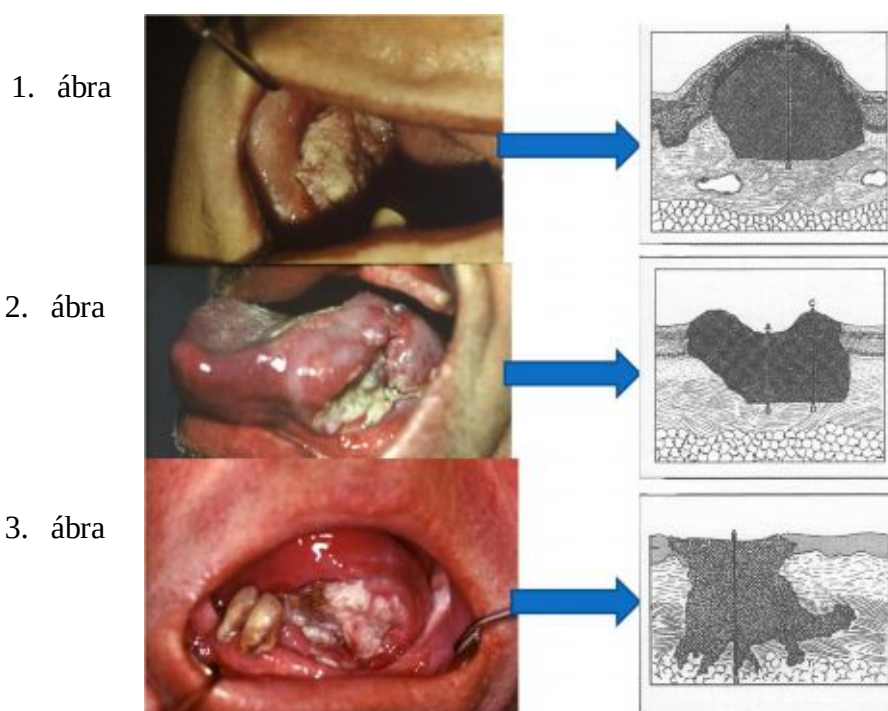
V.EREDMÉNYEK	28
V.1. Alkiláló szerek	28
<i>V.1.1. Cisplatin</i>	28
<i>V.1.2. Cisplatin és mitolactol</i>	31
V.2. A kemoterápia hatása a tumor tömegére és a műtéti szél érintettségére	33
V.3. Regressziós és kiújulási értékek neoadjuváns kemoterápia után az N0 és N+ státusz függvényében.	35
V.4. Orocutan-pharyngocutan fistulák zárása	37
V.5. Áthatoló arcdefektusok rekonstrukciója	42
VI.MEGBESZÉLÉS	46
VI.1. Kombinált kezelések	46
VI.2 Sebészeti műtéttechnikák újítása	54
VII. ÚJ EREDMÉNYEK	61
VIII. ÖSSZEFOGLALÁS	62
IX. IRODALOMJEGYZÉK	64
X. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPEZŐ SAJÁT IRODALOM JEGYZÉKE	82
XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	83

Rövidítések jegyzéke

A	alkiláló szert tartalmazó kemoterápiás csoport
A/C	alkiláló csoport ciszplatin tartalommal
AJCC	Amerikai tumor stádium meghatározó kézikönyv (American Joint Committee on Cancer)
A/Mi	alkiláló csoport mitolactol tartalommal
BVMe	bleomycin, vincristin, methotrexat
C	ciszplatin tartalmú kemoterápiás csoport
CT	számítógépes rétegvizsgálat (röntgen)
CR	komplett regresszió
EGFR	epidermális növekedési faktor receptor (epidermal growth factor receptor)
IMRT	erősen modulált radioterápia (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 (oral squamous cell cancer)
PR	parciális (részleges) regresszió
R0	ép szövettel 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 (Shah és Gill 2009). Az USA-ban évente 24.000 új orális esetet diagnosztizálnak (Jemal és mtsai 2010). A lokalizáció incidenciája és elhalálozási rátája az ezredfordulón Magyarországon volt a legmagasabb az európai országok között (Gaudi és Kásler 2002). A 21. század elején a megbetegedések számának növekedése megállni látszik, mivel például 2004-ben 3815, addig 2008-ban 3806 volt (KSH 2008). A férfiak között a harmadik leggyakoribb helyet foglalta el (Ottó és Kásler 2005). Az elhalálozás 1585 fő volt 2008-ban. Hisztológiaiilag az elszarusodó laphámrák (carcinoma 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 (Shah és Gill 2009). Klinikai megjelenésében exofitikus, ulcerosus és endofitikus típusokat különböztetünk meg (1,2,3 ábrák).



1. ábra: exofitikus-, 2. ábra: ulcerosus-, 3. ábra: endofitikus laphámrák
(saját beteganyag, sematikus AJCC. 2002-ből)

A megbetegedés és elhalálozás mértéke Magyarországon öt-hatszorosra növekedett a 20. század második felében és így gyakorlatilag már népegészségügyi problémává vált

napjainkra (Németh és mtsai 2005). Más országokban is hasonló a tendencia, pl. az Egyesült Királyságban 1995-2004 között évi 23%-al nőtt a felderített új esetek száma (Kalavrezos és Bhandari 2010).

Néhány évtizeddel korábban az OSCC döntő többsége a 60 év feletti korosztályokban jelentkezett, az elmúlt évtizedekben viszont eltolódott a fiatalabb, aktív korosztályok felé (Myers és mtsai 2000, Németh 2001).

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 perivascularis invázió. Egyéb tényezők is szerepet játszanak a prognózisban, így az életkor, az általános állapot (Karnofsky státusz), a foglalkozás (kémiai és fizikai hatások) és az immunológiai reakcióképesség (Bettendorf és mtsai 2004, Hurria és mtsai 2011). A prognózis szempontjából még kevésbé kutatott, de igen fontosak bizonyos hormonszintek (Remenár és mtsai 2003).

A daganatok kezelésének eredményességét többéves (3 vagy 5) túlélésben vizsgáljuk. Magyarországon a férfiak öt éves túlélése kedvezőtlen, 40% alatti (Tusnádý és mtsai 2008). Az öt éves túlélés lokális, korai stádiumú esetekben 80% feletti, míg regionális áttét esetén 40-50%, távoli áttétnél 20% alatti (Kowalski és mtsai 2000, Layland és mtsai 2005, Kalavrezos és Bhandari 2010). A korai stádiumú OSCC ellátásában a vezető szerep a sebészeté, míg előrehaladott esetekben a kombinált kezelés javasolt (Shah és Gill 2009, Kalavrezos és Bhandari 2010). Az OSCC kezelések meghatározásában elengedhetetlen a „fej-nyak onkoteam” szerepe, melyben sebész, radioterapeuta és kemoterapeuta 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 (Forastiere 2004, Kalavrezos és Bhandari 2010, Ow és Myers 2011). Az előrehaladott, de reszekábilis (AJCC Stádium III-IVa) esetek kezelésére, kombinált kezelés javasolt, az ellátás protokollja azonban nem egységes, az eredmények pedig ellentmondásosak (Olasz és mtsai 1996, Kovács és mtsai 1999, Posner és mtsai 2001, Licitra és mtsai 2003, Forastiere 2004, Zorat és mtsai 2004, Olasz és mtsai 2010a).

Az utóbbi években a malignus tumorokhoz kapcsolódó új ismeretek, mint például a mRNS-ek, nagy lehetőséget biztosíthatnak a diagnózis, prognózis és terápia vonatkozásában a szájüregi tumoroknál is (Cho 2010).

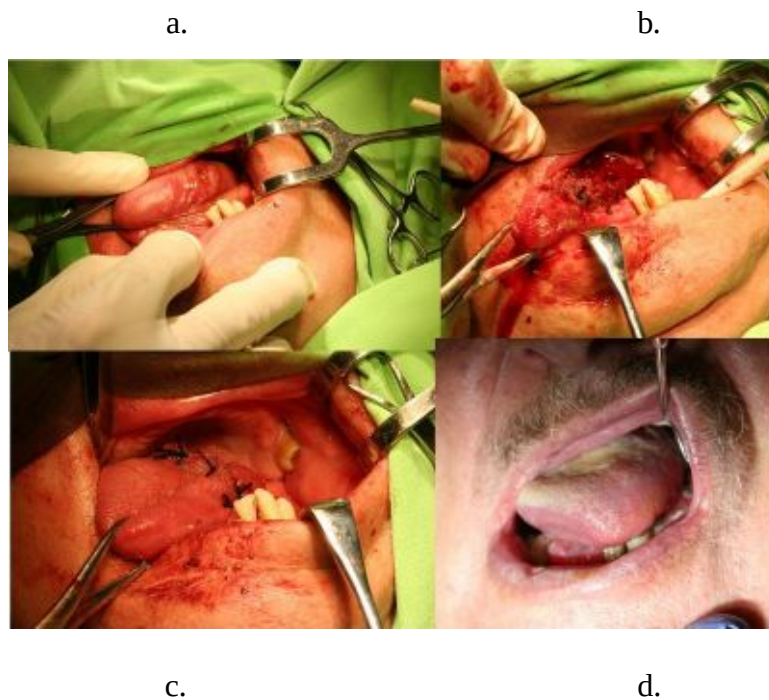
A saját kombinált terápiás eljárásunk tanulmányozása előtt, szükséges a különböző kezeléseket előnyök és hátrányok szempontjából külön-külön is megvizsgálni.

II. Onkoterápiás lehetőségek

II.1. Sebészi terápia

II.1.1. Elméleti szempont

A sebészi terápia a legrégebb óta művelt daganatellenes kezelési forma. A kezelés célja a daganatszövet éppen (R0, ablasztikus) történő eltávolítása. A korai kis kiterjedésű tumorokat, melyek nem involváltnak környező szöveteket lokális reszekcióval távolítjuk el (4. ábra).



4. ábra: Korai lingualis tumor műtéti ellátása;

(a. műtét előtt, b. reszekció után, c. suturázás után, d. egy héttel műtét után)

(saját beteganyag)

A kiterjedtebb, előrehaladott tumoroknál, ahol izmok, csont, nyirokcsomók involváltak, radikális sebészi reszekciós beavatkozások javasoltak (Shah és Gill 2009, Rogers és mtsai 2009, Kalavrezos és Bhandari 2010). Az ilyen esetekben alkalmazott „en block” (composit) reszekció során a primer tumorral együtt regionális nyirokcsomókat, nyirokutakat is eltávolítunk. A radikális műtétek után az esetek többségében szükséges, a nagy szövetdefektusok miatt, rekonstrukciós műtéteket is elvégezni. A rekonstrukciónál alkalmazott nyelezett- és szabad lebenyek lehetőséget biztosítanak a radikalitás kiterjesztésére (Urken és mtsai 1991, Wiltfang és mtsai 2003, Liao és mtsai 2006, deVicente és mtsai 2008).

II.1.2. Gyakorlati szempont

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 (Koo és mtsai 2006, Rogers és mtsai 2009, McMahon és mtsai 2011).

Nagy kiterjedésű és kedvezőtlen lokalizációjú primer tumor esetén a tumormentes sebészeti szél igen gyakran nehéz, vagy lehetetlen megvalósítani, ugyanez érvényes a tokot áttört, környezetét infiltráló metasztázisra is. A sikeres műtétet igen erősen befolyásolja a tumor anatómiai- és szövettani karaktere (Woolgar és Triantafyllou 2005, McMahon és mtsai 2011). Előrehaladott esetekben a recidívák magas száma figyelhető meg a korábbi primer tumorágy környezetében, valamint a tokot áttört metasztázisoknál (Schwarz és mtsai 2000, Cooper és mtsai 2004).

Loree és Sutton a primer recidívák számát 20% felettinek találta, mely százalékok emelkedett (36%, 55%) az érintett reszekciós szél esetén. Figyelemre méltó az a tény, hogy hisztológiailag érintetlen reszekciós szélnél (R0) is észleltek (18%, 12%) recidívát, viszonylag jelentős százaléokban (Loree és Strong 1990, Sutton és mtsai 2003). Az érintett reszekciós szélek mértéke együtt emelkedett a T és N stádiumok emelkedésével (Jacobs és mtsai 1993, Woolgar és mtsai 2003, Bernier és mtsai 2005).

II.1.3. Rekonstrukciós sebészet

Tekintettel az arc esztétikai és az orális terület funkcionális fontosságára, a rekonstrukciós sebészet ma már az onkosebészet elengedhetetlenül fontos, szerves része. A sebészetnek ez a viszonylag fiatal ága, a kiterjesztett reszekciók utáni nagy szövethiányok pótlására jött létre, fejlődése rendkívül gyors és látványos volt az elmúlt évtizedekben.

Az első széles körben használt lebenyek cutan típusúak voltak, melyeket a váll, homlok, mellkas területéről mobilizáltak. A legismertebb és legtöbbször alkalmazott közülük a deltopectoralis lebeny volt, melyet Bakamjian írt le (Bakamjian 1965). A cutan lebenyek hátránya a donor terület szabad bőrátültetéssel történő fedése, két műtéti terület, a második műtét szükségessége és a nyél átvágása a szövetek rendezése érdekében. Kicsi- vagy közepes intraorális szövethiányok pótlására transzpozíciós mucosa lebeny is használható (Oberna és mtsai 2005, Olasz és mtsai 2011).

A következő fejlődési fokozat a musculocutan (myocutan) lebenyek alkalmazása. A törzs izmainak jelentős része alkalmas ilyen típusú lebeny kialakítására, mivel vérellátása kapcsolatban van a felette elhelyezkedő bőrrel, perforáns ereinek köszönhetően. Az izom, mint nyélnek a kipreparálásával a felette lévő bőrrel együtt, defektusok zárására felhasználható. A leggyakrabban alkalmazott nyelezett myocutan lebenyek a platysma, sternocleidomastoideus, pectoralis major, (5,6,7,8 ábrák) trapezius és latissimus dorsi (Ariyan 1980, Ord és Avery 1989, Ariyan 2003, Olasz és Nyárády 2008).



5. ábra: m. sternocleidomastoideus
myocutan lebeny preparálás közben



6. ábra: m. pectoralis major
myocutan lebeny kirajzolása

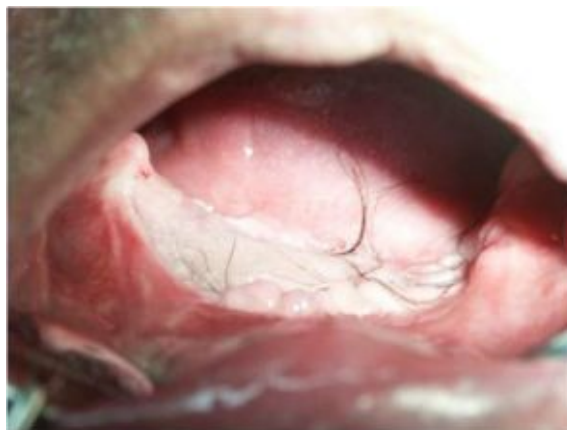
(saját beteganyagok)



7. ábra: m. sternocleidomastoideus myocutan lebeny kipreparálva
(saját beteganyag)



8/a. ábra: m. pectoralis major myocutan lebeny kipreparálva
(saját beteganyag)



8/b. ábra: Intraorális kép gyógyult nyelezett lebennyel
(saját beteganyag)

A legújabb lebenytípus a szabadlebeny, melyet mikrosebészeti módszerrel a vétel után a defektus helyére ültetnek be. A legismertebb és legtöbbször alkalmazott az úgynevezett „kínai” alkari lebeny, melyet fasciocutan- (9. ábra), myocutan és osteomyocutan formában is használnak (Freedman és Hidalgo 1990, Rajacic és Starovic 1993, Angrigiani és Grilli 1997, Kuzon és mtsai 1998).



9. ábra: alkari fasciocutan szabad lebeny
kipreparálva
(saját beteganyag)

A rekonstrukciós sebészet gyors fejlődése kiterjesztette a radikalitás határait, ezzel lehetővé téve korábban non-reszekábilis betegek sebészi kezelését is (Liao és mtsai 2006). A fejlődés tette szükségessé a legkiterjedtebb T4 stádium felosztását, reszekálható és nem reszekálható csoportokra (AJCC 2002).

II.2. Radioterápia

II.2.1. Elméleti szempont

A radioterápia monoterápiaként vagy kombinált kezelés részeként, sebészettel és / vagy kemoterápiával kuratív kezelésre alkalmazható, ezek mellett palliációra is alkalmas

(Németh 2001, Adelstein és mtsai 2003, Denis és mtsai 2004, Gibson és Forastiere 2006). 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 (Lindh 1982). Ez a letális vagy szubletális károsodás jön létre a daganatsejtekben. Az érintett daganatsejtek elpusztulhatnak vagy osztódásra képtelen állapotba kerülhetnek. 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 radio-monoterápiánál a tumorszövet elpusztításához magasabb dózisú kezelést kell alkalmazni, mint a pre- vagy posztoperatív kezelésnél (Ariyan 1987, Mohr és mtsai 1994, Szabó és mtsai 1999). Amennyiben a cél az, hogy redukáljuk a tumor tömegét, ezzel reszekálhatóbbá téve azt (preoperatív radioterápia), akkor megváltoztatják a frakciók dózisait, számát, valamint az összdózist is. A sebészi beavatkozás ilyenkor jelentheti, csak a reziduális tumor eltávolítását (salvage), így csökkentve a lokoregionális recidívát és javítva a túlélést az előrehaladott (IV.) stádiumban (Wang 1990, Németh 2001, Silvermann 2003).

Egy új terápiás kezelési lehetőség IMRT (angolul: intensity-modulated radiation therapy) magas dózist biztosít az involvált területen, ugyanakkor alacsonyabb dózis éri a környező, nem infiltrált szöveteket (Chen és mtsai 2009, Vergeer és mtsai 2009, Roe és mtsai 2010).

II.2.2. Gyakorlati szempont

Az előrehaladott OSCC radio-monoterápiája ma csak abban az esetben alkalmazott, ha a páciens valamely ok következtében alkalmatlan a kombinált kezelésre, vagy elutasít minden más típusú kezelést. A kezelés összdózisa ilyenkor 65-70 Gy, melyet a tumor lokalizációja és mérete befolyásol (Vergeer és mtsai 2009). Ez a magas dózis csak előrehaladott tumorokra alkalmazott. Az esetleges mikroszkópikus tumor részekre (pl. klinikailag negatív nyak) adott dózis általában nem magasabb 50-52 Gy-nél (Rogers és mtsai 2009). 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, lágyyszöveti és csontinfekciókat okozhatnak (10. ábra) (Withers és mtsai 1978, Olasz és mtsai 1992, Rodgers és mtsai 1993, Girod és mtsai 1995, Olasz és mtsai 1996, Németh 2001, Nyárády és mtsai 2006, Kalavrezos és Bhandari 2010).



10. ábra: kiterjedt osteoradionecrosis, mucositissal
(saját beteganyag)

A kis erek károsodása endarteritist, elzáródást, trombózist hoz létre (Johnson és Bloomer 1989). Késői károsodások a száraz bőr, teleangiektáziás elváltozások, fibrózis, szájszárazság és fogazati károsodások. A súlyos fibrózis gyakran fájdalmas, a szövetek duzzadtak és rigidek (Silvermann 2003). Ezek a terápia miatti szövődmények nehezített táplálkozáshoz vezethetnek, ami esetenként komoly súlyvesztést (alultápláltság) okozhat, amivel jelentős számú fertőzés, gyulladás és elhúzódó felgyógyulás jár (Sepehr és mtsai 2009). Az IMRT kezeléssel mérsékelhetők a mellékhatások (Chen és mtsai 2009, Vergeer és mtsai 2009, Roe és mtsai 2010).

II.3. Kemoterápia

II.3.1. Elméleti szempont

A kemoterápiát adjuváns és neoadjuváns formában használják (Maipang és mtsai 1995, Licitra és mtsai 2003, Gibson és mtsai 2005). Alkalmazhatják mono-vagy kombinált

formában, utóbbit radioterápiával és/ vagy sebészi kezeléssel együtt (Eckhardt 1999, Olasz és mtsai 2000a, Olasz és mtsai 2010a). Az igen kiterjedt vagy kiújult esetekben még palliatív céllal is alkalmazható (Carter 1977, Schwarz és mtsai 2000, Gibson és mtsai 2005).

A különböző daganatellenes hatásmechanizmusok a kemoterápiás szerektől függnnek (Wittes 1981, Vogl és mtsai 1982, Olasz és mtsai 1988).

A methotrexat, 5 Fu és gemcitabin megakadályozzák a DNS szintézisét, a cisplatin és mitolactol blokkolják a DNS láncok szétválását (Jeney és mtsai 1995), a taxánok hiperstabilizálják a mikrotubulusokat vagy hasonlóan a bleomycinhez a DNS láncok széttördelését okozzák. A radioterápiához hasonlóan a kemoterápia maximális hatását a jól oxigenizált, ép keringésű perifériás területen képes kifejteni, így a rossz vérellátású nagy és nekrotikus tumor centrumában a hatás kétséges. Ez a mérsékelt hatás is lehet a magyarázata nagy tumorok minimális vagy elmaradó regressziójának.

A kemoterápiára mutakozó és jól ismert rezisztencia jelensége kifejlődhet a kezelés ideje alatt, vagy már meglehet a kezelés előtt is (Parise és mtsai 1994, Milano és mtsai 1994). A kemoterápia aktivitása sejtciklus specifikus. A G0 és meghosszabbodott G1 fázisban az aktivitás közel zéró, míg az 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 (Jeney és mtsai 1999).



11. ábra: előrehaladott lingualis-sublingualis tumor kemoterápia előtt
(saját beteganyag)

12. ábra: ...és regresszióban
BVMeMi után
(saját beteganyag)



Az orális és más anatómiai lokalizációkban elhelyezkedő elszarusodó laphámrákokra leggyakrabban alkalmazott kombinációk ciszplatin alapúak, (Doci és mtsai 1996, Al-Sarraf és mtsai 1997, Rose és mtsai 1999, Hironaka és mtsai 2003, Licitra és mtsai 2003, Rapidis és mtsai 2006) magas klinikai regressziós értékekkel.

Így például Vokes, Basu, Posner (Vokes és mtsai 1991, Basu és mtsai 1999, Posner és mtsai 2001) 43-25-40 % teljes klinikai, míg 47-64-54 %-ban részleges regressziót értek el.

A mi észlelésünk BVMeMi (bleomycin, vincristin, mitolactol, methotrexat) kombinációval a teljes és részleges regresszió tekintetében (27-63%) a fentiekhez hasonlóak voltak (Olasz és mtsai 2010b).

II.3.2. Gyakorlati szempont

A kitűnő klinikai regressziós eredményeknek ára a korai és késői toxikus hatás, mely különböző mellékhatások (szövődmények) formájában mutatkozik. A mellékhatás típusa az alkalmazott citosztatikus szer/szerektől függ (Verschraegen és mtsai 1997, van der Hage és mtsai 2001, Rastogi és mtsai 2008, Frasci és mtsai 2010).

Akut, nem hematológiai mellékhatás lehet alopecia, mucositis, dysphagia, nausea, vomitus, diarrhea melyeknek következtében súlyvesztés, fáradtság, álmatlanság alakulhat ki (Al-Sarraf és mtsai 1997, Giralt és mtsai 2000).

A hematológiai mellékhatások közül a neutropenia, anemia és trombocytopenia a leggyakoribbak. Posner, Psyrri észleléseikben Grade 3-4 neutropenia 95-59%-ban mutatkozott (Posner és mtsai 2001, Psyrri mtsai 2004). Jól ismertek a bleomycin tüdő, a ciszplatin vese, az adriamycin szív, az 5FU és methotrexat emésztőrendszeri mellékhatásai.

A maximális regresszióra való törekvés következtében a kezeléseknél néhány százalékban halálos szövődmény is előfordult. 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 (Vokes és mtsai 1995, Rose és mtsai 1999, Posner és mtsai 2001, Licitra és mtsai 2003). A mi preoperatív gyakorlatunkban Grade 3-4 mellékhatást nem észleltünk, szövődményeink enyhék és reverzibilisek, így betegeink a műtét időpontjában normál státuszúak voltak (Olasz és mtsai 2010b).

II.4. Kemoradioterápia

II.4.1. Elméleti szempont

A radioterápia és kemoterápia kombinált kezelés ma már igen fontos és önálló terápiának tekinthető. Gyakran alkalmazzák önálló formában kuratív céllal, vagy adjuváns-neoadjuváns formában (Taylor és mtsai 1994, Pinnaro és mtsai 1994, Forastiere 2004). A kombinációnak számos előnye ismert a fej-nyak rákok, így az OSCC kezelésében is.

Ezen előnyök között szerepel, hogy megakadályozza a radioterápia során szubletális károsodást szenvedett sejtek reparációját (kijavítását), megakadályozza a sejtek repopulációját, kiírtja a radioterápiára rezisztens sejtvonalakat és szinkronizálja a sejteket a radioterápiára szenzitív fázisban, így javítja a radioterápia hatékonyságát (Bernier és mtsai 2005, Bonner és mtsai 2006). A kemoradioterápia alkalmazásával a teljes klinikai regresszió (CR) magasabb értéket mutatott a csak kemoterápiával kezelttekkel összehasonlítva, ezt bizonyítják Psyrri 67/24% vagy Rapidis 64/24% adatai (Psyrri és mtsai 2004, Rapidis és mtsai 2006).

Elméletileg a kemoterápia a fentieken kívül még képes elpusztítani a lehetséges (klinikailag nem detektált) loko-regionális és távoli mikrometasztázisokat, így javítja a tumormentes túlélést (Vokes és mtsai 1995, Zorat és mtsai 2004). A radioterápia és kemoradioterápia összehasonlító vizsgálatai, a fentieknek megfelelően, a kombinált formában szignifikánsan jobb túléléseket mutattak (Al-Sarraf és mtsai 1998, Forastiere és Trotti 1999, Adelstein és mtsai 2003).

Az EGF (epidermal growth factor) fontos szerepet játszik a sejtek növekedésének, proliferációjának és differenciációjának regulációjában. Az EGF egy alacsony molekulásúlyú polipeptid, receptora az EGFR. Az EGFR monoclonalis antitestje a cetuximab (Erbix) onkoterápiai értékkel bír, melyet in vitro és in vivo is bizonyítottak (Park és mtsai 2010). Jelentős számú beteg randomizált vizsgálata, cetuximab radioterápiával kombinálva, javította a túlélést (Bonner és mtsai 2010).

II.4.2. Gyakorlati szempont

A kombinált kezelés (kemoradioterápia) kedvezőbb klinikai eredménye kedvezőtlenebb mellékhatásokkal járt, mint a külön-külön, monoterápiaként alkalmazott kezelések. A nem hematológiai mellékhatásoknál a korábban leírtak (lásd megfelelő monoterápiák) összegződtek, csak magasabb mértékben és súlyosságban. A kuratív kezelések magasabb radio-és kemoterápiás dózisainál fokozott mértékben fejlődött ki a lágy- vagy csontszövetek nekrozisa. A nekrosis miatti erős fájdalom és szájszárazság súlyosan zavarta a táplálkozást, ami komoly súlycsökkenést (a kezelés előtti súly több mint 10%-át) okozott, mentális státusz romlással és álmatlansággal (Al-Sarraf és mtsai 1997).

A hematológiai szövődményeknél Grade 3-4 neutropeniát Giralt 21%-ban, Psyrri 50 %-ban, Rapidis 67%-ban észlelt betegeiken (Giralt és mtsai 2000, Psyrri és mtsai 2004, Rapidis és mtsai 2006). A Grade 3-4 mucositis szintén rendkívül magas volt, így Cooper 77%, Psyrri 79%, Rapidis 30%, Beckmann 86%, Giralt 59% (Giralt és mtsai 2000, Beckmann és mtsai 2004, Cooper és mtsai 2004, Psyrri és mtsai 2004, Rapidis és mtsai 2006).

Különböző súlyosságú késői mellékhatások voltak a bőrszárazság, subcutan fibrózis fájdalommal és/vagy merevséggel, fogazati károsodás, amit a csont és nyálkahártya fájdalmas nekrozisa tovább rontott.

III.Célkitűzés

- 1.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 alkilálók 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.
- 2.Megvizsgáljuk a tumor tömegének indukciós kemoterápiára létrejött csökkenését és a műtéti széli érintettség százalékát, mértékét.
- 3.Megvizsgáljuk a nyirokcsomó áttét jelenlétének hatását a kemoterápiás regresszióra valamint a kiújulások lokalizációjára és mértékére.
- 4.Kidolgozunk az orocutan/ pharyngocutan fistulák, defektusok zárására egy szövetkímélő és biztonságos műtéti megoldást.
- 5.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* (Olasz és mtsai 2000, Olasz és mtsai 2004a)

Az 1996-98 évek közötti időszakban kombinált indukciós preoperatív kemoterápiás kezelésben részesült OSCC betegek közül 38 olyan beteg került a vizsgálatba, akik a műtét után követhetők voltak. A vizsgálatbavétel előtt a betegek általános kivizsgálása megtörtént. Ennek keretében klinikai, teljes vérkép, szövettani és képalkotó vizsgálatok történtek. A vizsgálatba azon betegek kerültek, akiknek korábban nem volt megelőzően malignus betegségük és nem volt távoli áttétük. Szív, máj és vesefunkcióik normál értéken belül voltak, leukocita számuk 4000/mikroliter és trombocita számuk 100.000/mikroliter felett volt. A betegek általános állapota 70-100 volt a Karnofsky skálán és korábbi daganatellenes kezelésben nem részesültek. A randomizált vizsgálatban 19-19 normál vérképű és általános állapotú beteg szerepelt mindkét csoportban. Az életkor, lokalizáció (1. táblázat) szempontjából különbséget nem mutattak.

1. táblázat

A betegek általános adatai és a tumorok lokalizációja			
	Ne csoport	C csoport	Összes
Általános adatok			
Betegszám	19	19	38
Életkor $\pm$ S.D.	60,8 $\pm$ 9,4	47,9 $\pm$ 7,8	54,4 $\pm$ 10,7
Nem (férfi/nő)	12/7	16/3	28/10
Dohányzott	18	18	36
Tumor lokalizáció			
Nyelv	6	7	13
Szájfenék	5	6	11
Gingiva	6	3	9
Bucca	1	1	2
Palatum	1	1	2
Mandibula	0	1	1
Összes	19	19	38

A stádium beosztásban a II:4/3, a III:13/12, a IV:2/4 különbséget nem mutattak (2. táblázat).

2. táblázat

A tumorok TNM (AJCC 2002) stádium szerinti megoszlása			
Stádium	Ne csoport	C csoport	Összes
T2N0 II	4	3	7
T2N1 III	2	3	5
T3N0 III	6	3	9
T3N1 III	5	6	11
T2N2 IVa	1	0	1
T3N2 IVa	1	2	3
T4aN1 IVa	0	1	1
T4aN2 IVa	0	1	1

Az egyik (Ne) csoport bleomycin, vincristin, methotrexat (BVMe) kezelésben részesült, míg a másik (C) csoport BVMe + cisplatin kezelést kapott. A kemoterápiás kezelés a 3. táblázatban látható.

3. táblázat

Az alkalmazott kemoterápiás protokollok		
Nap	Ne csoport	C csoport
1. és 2.	2x4 mg/m ² bleomycin im. Inj. 12 óránként	
3.	1,5 mg/m ² vincristin iv. inf.	
4.	60 mg/m ² methotrexat iv. inf.	30 mg/m ² cisplatin iv. inf. Zofran i.m.
5.	7 mg/m ² Ca-leuovorin im. Inj.	60 mg/m ² methotrexat iv. inf.
6.		7 mg/m ² Ca-leuovorin im. inj.

A 2. kezelési héten a vincristin, methotrexat és cisplatin dózisait emeltük (25, 100 és 50%-kal). Két hét szünet után a 3. heti kezelés dózisa a 2. hét kezelésével megegyeztek. A cisplatin kezelésnél előtte hidrálás történt, utána manisol-lal dehidrálás.

A kemoterápiás kezelések hetes periódusokban történtek, az első két hét folyamatos kezelésből állt, majd két hét szünetet követően újabb egy hét kezelés történt. A második

és harmadik kemoterápiás ciklusban a vincristin, methotrexat és cisplatin dózisait 25-100-50%-al megemeltük. 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. A regresszió mértékének vizsgálata a primer tumorra és a regionális áttétre is vonatkozott. A primer tumorokat a kemoterápia előtti tumorstátusznak megfelelően reszekciós műtéttel láttuk el, míg a nyirokcsomók műtéteinél parciális vagy radikális disszekció végítettünk. Az eltávolított szövetek részletes szövettani vizsgálatra kerültek, melynek során meghatároztuk a kvantitatív és kvalitatív típusú változásokat. Első vizsgálatként makroszkópiusan került meghatározásra a maradék tumor nagysága, majd sokszoros hematoxylin-eozin festett metszetekben fénymikroszkóppal határoztuk meg a hisztológiai regresszió típusát és mértékét. Valamennyi esetben a próbaexciziós anyagot és a műtéti 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 vizsgálatokat a primer tumor és a metasztázisok vonatkozásában is elvégeztük. A betegeket ellátásuk után 3-4 havonként ellenőriztük. Az ellenőrző vizsgálatok során állapítottuk meg az esetleges recidívák idejét, lokalizációját és számát, elhalálozás esetén rögzítettük a halál okát, valamint az ellátástól a halálig eltelt időtartamot. 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 (Mantel 1966, Cox 1972, Schmees és Hanks 1979). Említésre méltó, hogy a szignifikáns eredményt egy stádium, illetve életkor szempontjából nem kontrollált mintában kaptuk; ez azt sejteti, hogy egy olyan mintában ahol a kísérő változó hatása ki van küszöbölve, a cisplatin hatása (a prognózisra) még határozottabban megmutatkozna. Ezt ellenőriztük a kölcsönhatások statisztikai kiküszöbölésével és az elért javulás lényegtelen mértékű volt, annak jeléül, hogy a minta a stádium és különösen az életkor

szempontjából eléggé kiegyensúlyozott. Mindenképpen jogosnak látszott, hogy csak a ciszplatin-t szerepeltessük regresszorként (Wiend 1984).

IV.1.2. Ciszplatin és mitolactol (Olasz és mtsai 2004b)

A 2000 február előtti hatéves periódusban 80 követhető és más betegségben nem elhalálozott beteg részesült indukciós neoadjuváns kemoterápiás plusz műtéti 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 + ciszplatin kezelést kapott. A terápia előtt rögzítettük a betegek lokalizációs és stádiumokra (AJCC 2002) vonatkozó adatait (4-5 táblázat).

4. táblázat

A betegek általános adatai és a tumorok lokalizációja			
	Ne csoport	A csoport	Összes
Általános adatok			
Betegszám	30	50	80
Életkor ($\pm$ SD)	58,9 ($\pm$ 8,1)	54,1 ($\pm$ 7,9)	56,4 ($\pm$ 9,7)
Nem (férfi/nő)	22/8	41/9	65/15
Dohányzott	27	46	73
Tumor lokalizáció			
Nyelv	11	15	26
Szájfenék	9	20	29
Gingiva	7	10	17
Bucca	1	2	3
Palatum	1	1	2
Mandibula	0	1	1
Maxilla	1	1	2
Összes	30	50	80

5. táblázat

A tumorok (AJCC2002) stádium szerinti megoszlása			
Stádium	Ne csoport	A csoport	Összes
Stádium II	6	7	13
Stádium III.	18	29	47
Stádium IVa.	6	14	20
Összes	30	50	80

A betegek stádiumai: II: 6/7 (Ne/A); III: 18/29 (Ne/A); IVa: 6/14 (Ne/A); összes: 30/50 (Ne/A). A betegek hasonlóan az előző kemoterápiás kezeléshez heti ciklusokban három alkalommal kaptak a kemoterápiás protokollnak megfelelő (6. táblázat) preoperatív ellátást.

6. táblázat

Az alkalmazott kemoterápiás protokollok			
Napok	Ne csoport	A csoport	
		A/C csoport	A/Mi csoport
1. és 2.	2x4 mg/m ² bleomycin i.m. naponta		
3.	1,5 mg/m ² vincristin i.v. inf.		
4.	60 mg/m ² methotrexat i. v. inf.	30 mg/m ² cisplatin i. v. inf.	400 mg/m ² mitolactol per os 400 mg/m ² mitolactol per os zero időpont and 60mg/m ²
5.	7 mg/m ² ca-leucovorin i.m. inj.	60 mg/m ² methotrexat i.v. inf.	methotrexat i.v. inf. 6 órával később
6.	7 mg/m ² ca-leucovorine i.m. inj.		

A kezelési protokoll a 3. táblázat szerint történt, amit mitolactol adásával egészítettünk ki. A mitolactol dózisait a 2. és 3. kezelési héten 50%-kal megemeltük.

A második és harmadik kezelés emelt dózisokkal történt (lásd előző vizsgálat) és a mitolactol dózisát is emeltük 50%-al. A műtéti protokoll az előzőek szerint lett végrehajtva, ami 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 műtéti szél érintettségére (Olasz és mtsai 2010a)

A vizsgálatba hét éves periódus 100 betegét vettük be. A bekerülés feltételei megfeleltek az előző fejezetekben használt ismertettekkel. A kemoterápia előtt a T státusz meghatározása történt (AJCC 2002), melynek során 37 esetben CT, 9-ben MRI, a többi esetben pedig klinikai vizsgálatot végeztünk. A lokalizációk az alábbiak voltak: szájfenék 39, nyelv 29, gingiva 20, trigonum retromolare 6, palatum 4, bucca 2. A betegek közül 20 részesült BVMe -, 20 BVMe + cisplatin (BVCMc) és 60 BVMe + mitolactol (BVMeMi) kemoterápiában, majd azt követő műtéti ellátásban. A műtét előtti kemoterápia a hatodik táblázat szerint történt. A műtét radikalitása úgy a primer, mint a regionális területen megegyezett a korábbi gyakorlattal.

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 (Batsakis 1999), és így három státuszt különítettünk el:

- 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. A tumor

tömegének változására a T méretek középértékét vettük, úgy a kezelés előtti mint a műtéti preparátum vonatkozásában, azaz $T_1=1$ cm, $T_2= 3$ cm, $T_3= 5$ cm, $T_{4a}= 7$ cm értékben kiszámítva.

IV.3 Regressziós – és kiújulási értékek neoadjuváns kemoterápia után az N0 vagy N+ státusz függvényében. (Olasz és mtsai 2010b)

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 általános adatait a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat

A betegek általános adatai és a tumorok lokalizációja	
	N0/N+
Betegszám	78/102
	($\pm 9,4$) 54,1/51,7
Életkor ($\pm$ SD)	($\pm 9,8$)
Nem (férfi-nő)	65-13/84-18
Dohányzott	64/83
Nyelv	28/37
Szájfenék	26/43
Gingiva	9/12
Retromolar	9/4
Bucca	4/3
Palatum	2/3

A betegek bleomycin, vincristin, mitolactol és methotrexat kezelést kaptak három ciklusban (lásd korábbi BVMeMi kezelést). A kezelés előtt meghatároztuk a TNM státuszt (8. táblázat) és műtét előtt a regresszió klinikai (CR, PR, NR) értékeit.

8. táblázat

A tumorok TNM (AJCC 2002) stádium szerinti megoszlása				
	N0	N1	N2	Összes (%)
T2	36	16	4	56 (31)
T3	42	50	20	112 (62)
T4a	–	8	4	12 (7)
Összes	78	74	28	180 (100)

A primer tumor a kezelés előtti státusznak megfelelően reszekálásra került, míg az N+ esetekben nyaki radikális, funkcionális vagy parciális disszekciót végeztünk. Az N0 esetekben, a primer tumor méretétől függően, parciális disszekciót végeztünk, vagy disszekció nem történt. A műtéti preparátum patológiai vizsgálata alapján a magas rizikójú (érintett reszekciós szél, két vagy több metasztatikus nyirokcsomó) betegeket posztoperatív radioterápiában részesítettük.

A műtét utáni ellenőrző vizsgálat 3-4 havonként történt. Klinikailag vizsgáltuk a tumormentes túlélést 3 éves követési időben. Az N0 és N+ betegek életkora között nem volt szignifikáns különbség ($P=0,2083$), így ebből a szempontból összehasonlíthatók voltak.

Statisztikai analízisre az χ^2 tesztet alkalmaztuk.

IV.4. Orocutan- pharyngocutan fistulák zárása (Olasz és mtsai 1998, Olasz és mtsai 1999, Olasz és mtsai 2000b)

Radikális onkológiai műtéten átesett 146 vizsgált betegből, 12 esetben alakult ki (8,2 %) orocutan / pharyngocutan fistula. Papazoglou alapján a fistulákat 3 csoportba-, úgymint kicsi I. (a legnagyobb átmérő < 5 mm), közepes II. (5-20 mm) és nagy III. (> 20mm) csoportba osztottuk (Papazoglou és mtsai 1994).

Valamennyi (12) betegünket első lépésként konzervatív sebkezelésben részesítettük, mely nekrektómiából, hyperolos sebtoiletből és perubalzsamos-jodoformos pakolásból állt. A hiperkalorikus táplálás nasogastrikus szondával történt, emellett antibiotikus terápia egészítette ki a konzervatív kezelésünket. 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 primer tumorok szerint 3-nál nyelv, 2-nél pedig szájfenei lokalizáció volt. A stádium beosztás szerint három III. stádiumú, kettő pedig IVa stádiumú volt. Három beteg a primer reszekciós műtete előtt 60-70 Gy közötti radioterápiás + BVMeMi kemoterápiás, egy beteg csak BVMeMi kemoterápiás, míg egy beteg 64 Gy radioterápiás kezelésben részesült. A radioterápia 4 esetben TeCo volt, míg egy beteg TeCo+ Ra implantációs kezelésben részesült. A primer tumor reszekciója mellett 3 betegnél radikális, kettőnél pedig parciális nyirokcsomó disszekció is történt (9. táblázat). A fistulák zárása minden esetben két (külső és belső) lebennyel történt.

9. táblázat

A fistulázárt betegek adatai					
Név, életkor (év)	Primer tu. Lokalizációja	Stádium	Preoperatív terápia	Tumor-műtét	Fistulazárás lebenytípusa
A. A. (41)	lingualis et mand.	T3N1M0	70 Gy Te-Co BVMeMi	hemiglossect., part. res. mand., supraomohyoid diss.	sternocleidomast. + platysma
K. E. (55)	lingualis et mand.	T3N2M0	60 Gy Te-Co + interstic. BVMeMi	hemiglossect., part. res. mand., block-diss. colli	trapezius
F. L. (57)	sublingualis	T3N1M0	64 Gy Te-Co BVMeMi	part. res. mand., block-diss. colli	platysma
B. M. (52)	lingualis et mand.	T3N2M0	BVMeMi	hemiglossect., part. res. mand., block-diss. colli	platysma
A.-né Sz. A. (71)	sublingualis	T3N0M0	64 Gy Te-Co	part. res. mand supraomohyoid diss.	platysma

IV.5. Áthatoló arcdefektusok rekonstrukciója (Olasz és mtsai 2000c, Olasz és Nyárády 2008, Olasz és mtsai 2011).

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 hat közül 3 recidív eset volt, akiknél korábban 30-36 Gy közötti radioterápia + műtét történt. A betegek közül négy III-, kettő pedig IVa stádiumú volt. Az artéria facialis megszűnt keringése előzményeként a három irradiáltnál a bucco-faciális- submandibularis rész kapott preoperatív kezelést, kettőnél

submandibularis metasztázis volt, egyet korábban krónikus sialoadenitis glandulae submandibularis miatt operáltak.

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 (10. táblázat). A defektusok zárása minden esetben két (külső, belső) lebennyel történt.

10. táblázat

A páciensek jellemző adatai						
Betegszám	Nem	Életkor	Megelőző terápia	Stádium	Műtét	Belső lebeny
1*	Férfi	43	RT + műtét	T3N0M0	BR	Megkímélt mucosa
2	Férfi	52	Nincs	T3N1M0	BR + SOD	Megkímélt mucosa
3*	Férfi	41	RT + műtét	T3N0M0	BLR	Megkímélt mucosa
4	Férfi	42	Nincs	T4N1N0	BLR + PM + SOD	Szabad fasciocutan
5	Férfi	46	Nincs	T3N0M0	BLR	Megkímélt mucosa
6*	Nő	61	RT + műtét	T4N0M0	BR + PM + PMX	Szabad fasciocutan

Rövidítések: RT preoperatív radioterápia, BR buccalis reszekció, BLR buccolabialis reszekció, PM parciális mandibulectómia, PMX parciális maxilla reszekció, SOD supraomohyoid dissectio, * Kiújulás utáni kezelés.

V.Eredmények

V.1. Alkiláló 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 (11. táblázat). Nem reagált 3/2 (Ne/C) eset.

11. táblázat

Klinikai regressziós érték a Ne/C csoportokban				
Stádiumok	Komplett	Parciális	Nem reagált	Összes
II	3/2	1/1	0/0	4/3
III	2/2	9/9	2/1	13/12
IVa	0/0	1/3	1/1	2/4
Összes	5/4	11/13	3/2	19/19

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). További szövődmények még egy-két esetben gastritis és dermatitis voltak. A szövődményekre jellemző volt az enyhe és reverzibilis lefolyás.

A nyirokcsomók disszekcióját a Ne csoportban 47,3 %, míg a C csoportban 68,4 %-ban végeztük el.

A műtéti preparátumban először 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. A részletes hisztopatológiai mikroszkópos vizsgálat során a Ne csoportban Grade I kiérettsegiű tumort 6-, Grade II-t 12 - és Grade III-t 1 esetben találtunk.

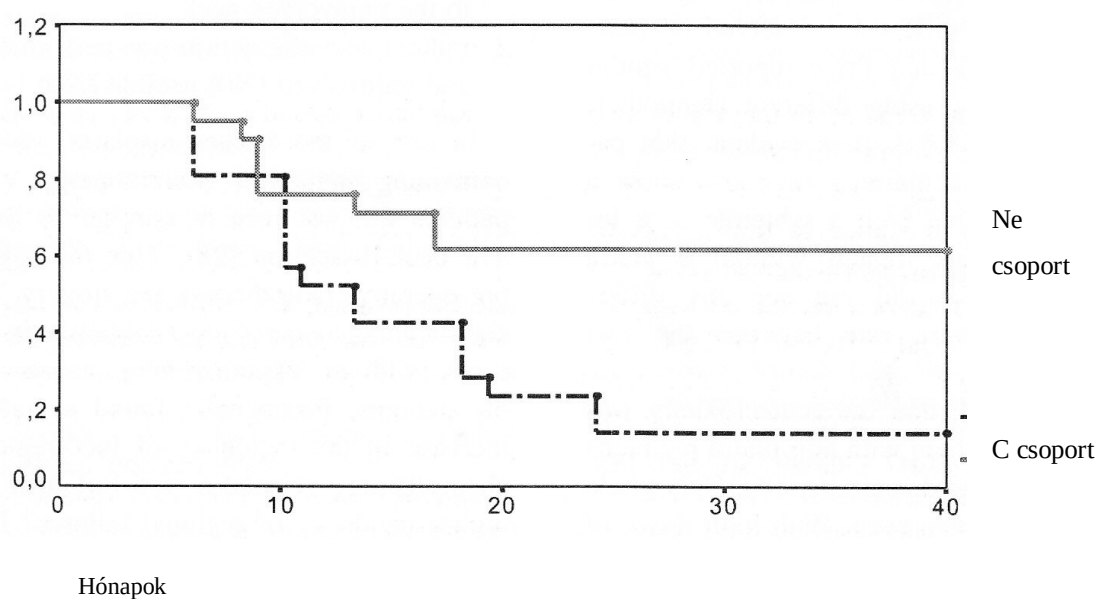
A C csoportban Grade I: 11, Grade II: 8, Grade III: 0 volt.

Patológiai komplett 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: $p=0,0337$). Hisztológiai nem reagált esetet nem találtunk. Hisztológiai pozitív nyirokcsomó 7/10 (Ne/C) esetben volt.

Az átlagos követési idő 52 (36-70 hónap) volt. 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. Az összesített 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 (12. táblázat, 13. ábra).

12. táblázat

A kiújulások lokalizációja és száma			
Lokalizáció	Ne csoport	C csoport	Összes
Primer	3	4	7
Regionális metasztázis	2	10	12
Primer + regionális metasztázis	1	1	2
Távoli metasztázis	2	0	2
Összes	8	15	23

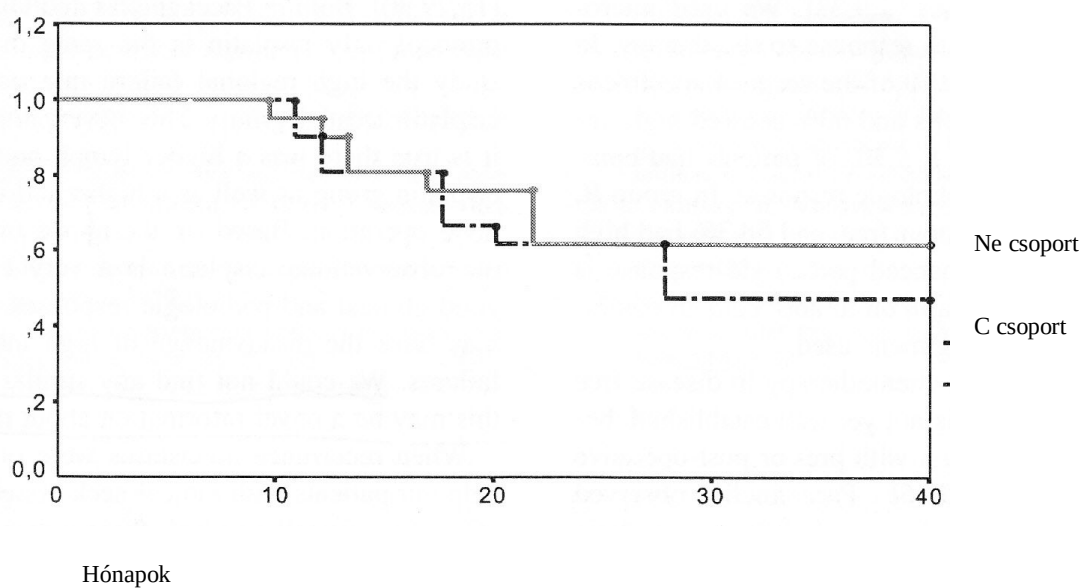


13. ábra: Tumormentes túlélés százaléka hónapokban

Recidíva esetén lehetőség szerint reoperációt hajtottunk végre, így az összesített túlélésben már nem volt szignifikáns ($p > 0,6$) a különbség (13. táblázat, 14. ábra).

13. táblázat

Összesített túlélési adatok			
	Ne csoport	C csoport	Összes
Tumormentes	12	7	19
Recidívával él	0	1	1
Elhalálozás (primer recidíva)	4	3	7
Elhalálozás (regionális áttét)	0	5	5
Elhalálozás (távoli áttét)	2	0	2
Elhalálozás (egyéb betegség)	1	3	4



14. ábra: Összesített túlélés százaléka hónapokban

V.1.2. Cisplatin és mitolactol

Az előző vizsgálatot nagyobb esetszámon végeztük el és a cisplatin mellé bevettük a mitolactolt (Mi) mint másik alkiláló szert.

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.

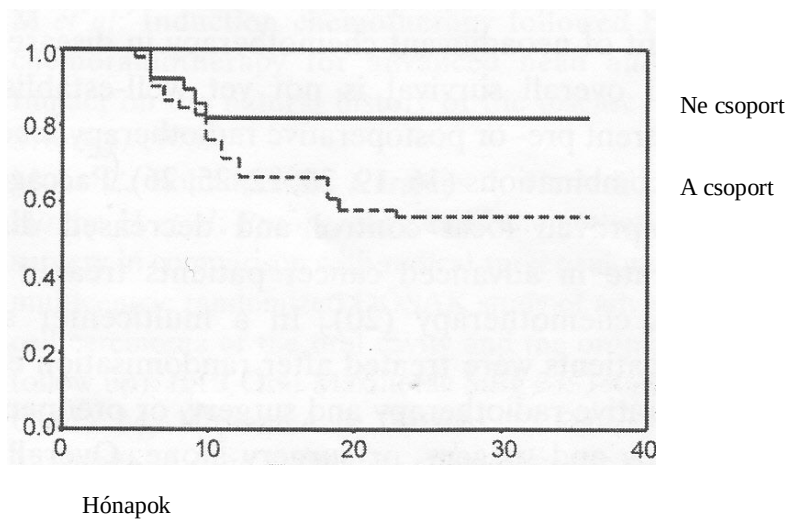
Szövődményként Grade I-II alopecia, 27/44 % (Ne/A), Grade I-II mucositis 13/20 % (Ne/A), ezek mellett 1-2 betegen észleltünk Grade I dermatitist, gastritist és nauseát. Az A csoportban észleltünk még 20% anémiát és néhány leukopéniát Grade I szinten. A szövődmények enyhe lefolyásúak voltak.

Műtét utáni sebszétválást, renyhe sebgyógyulást nem észleltünk. Nyirokcsomó disszekció (parciális vagy radikális) a Ne csoportban 77%, míg az A csoportban 86% történt. Valamennyi betegnél 36 hónapos követési időben vizsgáltuk a tumormentes túlélést, azaz a kiújulások számát és lokalizációját. A primer tumor területére vonatkozó érték 10/14% (Ne/A), míg a regionális 10/42% (Ne/A) voltak, egyéb kiújulás egy-két esetben fordult elő. 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 $p=0,01$) (14. táblázat).

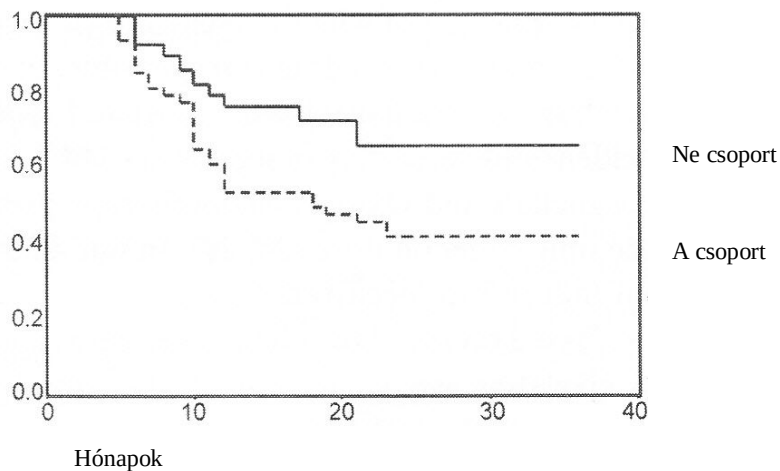
14. táblázat

Lokalizáció	A kiújulások lokalizációja és száma		
	Ne csoport (%)	A csoport (%)	Összes
Primer	3 (10)	7 (14)	10
Regionális metasztázis	3 (10)	21 (42)	24
Primer + regionális	2 (7)	1 (2)	3
Második primer	1 (3)	1 (2)	2
Távoli metasztázis	2 (7)	0 (0)	2
Összes	11 (37)	30 (60)	41

Az összesített tumormentes- és a regionális tumormentes görbe nagy hasonlóságot mutatott, ami a fenti adatokból következik (15. és 16. ábrák).



15. ábra: Tumormentes túlélés százaléka hónapokban

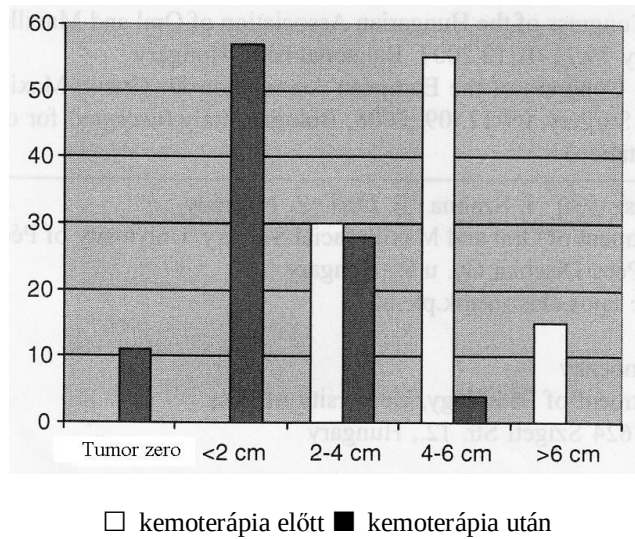


16. ábra: Regionális tumormentes túlélés százaléka hónapokban

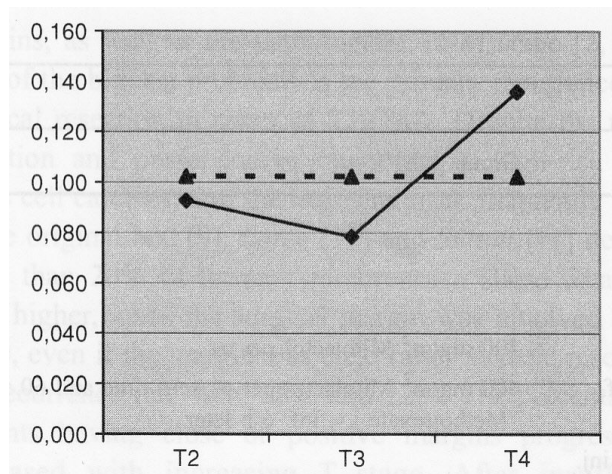
V.2. A kemoterápia hatása a tumor tömegére és a műtéti szél érintettségére

A kemoterápia mellékhatásai megegyeztek az előzőleg leírtakkal, azaz alopeciát, mucositist, anémiát és leukopeniát észleltünk jelentősebb százaléokban. A szövödmények enyhék és reverzibilisek voltak.

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 (17. és 18. ábrák).



17. ábra: A tumor méretének százalékos csökkenése kemoterápia hatására



18. ábra: A tumor tömegének változása kemoterápia előtt/után

A műtéti preparátum tumormentes, vagy kisebb maradék tumor volt mint 2 cm (optimális operabilitás) a T2-nél 94%, T3-nál 73%, T4a-nál 0% (15. táblázat). A tumor tömegének változása, azaz csökkenése (kvantitatív regresszió) statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0001$).

15. táblázat

A regresszió mértéke különböző T stádiumokban %-ban					
T stádium	Maradék tu. Ø	< 2 cm	2-4 cm	4-6 cm	
T2	24%	70%	6%	–	100%
T3	8,30%	64%	25%	2,70%	100%
T4a	–	–	75%	25%	100%

A reszekciós szél tiszta volt 83%-ban, megközelített 9%-ban és érintett 8%-ban (16. táblázat).

16. táblázat

A sebészi szél státusza különböző tanulmányokban				
	Olasz (2010a)	Sutton (2003)	Woolgar (2003)	Loree (1990)
Tiszta	83	53,5	35	68
Közeli	9	42	50	
Érintett	8	4,5	15	32

A T4a tumorok 40%-a (6 eset) érintett reszekciós szél mutatott.

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 (17. táblázat).

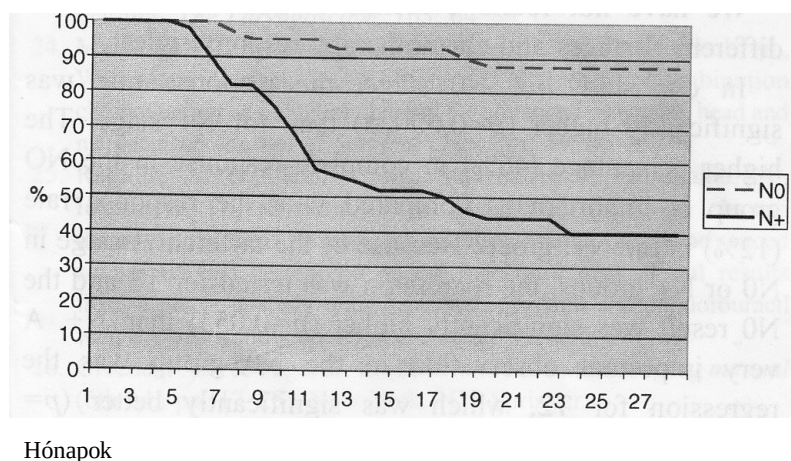
17. táblázat

T-N stádium	Tumor regressziók mértéke (%)			Összes
	Komplett	Parciális	Nem reagált	
T2 N0	24	12	–	36
T3 N0	12	29	1	42
Összes	36 (46)	41 (53)	1 (1)	78 (100)
T2 N+	6	12	2	20
T3 N+	6	54	10	70
T4a N+	–	8	4	12
Összes	12 (12)	74 (72)	16 (16)	102 (100)

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 mellékhatások közül gyakoribbak voltak a Grade I-II alopecia (34%), Grade I anemia (24%), Grade I leukopenia (18%) és Grade I-II mucositis (17%).

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 (19. ábra).



19. ábra: Tumormentes túlélés százaléka hónapokban az N0/N+ státusznál

A recidívák száma az N0 csoportban 12 betegnél (15%) mutatkozott, valamennyi metasztázis formában, közülük 2 a CR-ből, 9 a PR-ből és 1 az NR-ből alakult ki.

Az N+ csoportból 60 betegnél (59%) mutatkozott kiújulás, melyek közül 20 primer, 35 metasztázis, 2 primer + metasztázis, 3 regionális + távoli metasztázis voltak. A kiújulások minden esetben a PR vagy NR csoportból kerültek ki (18 táblázat).

18. táblázat

A regresszió/kiújulás közötti összefüggés N0 vagy N+ stádiumokban				
T-N stádium	Komplett	Parciális	Nem reagált	Összes (%)
T2-3 N0				
Primer	36/0	41/0	1/0	78/0
Metasztázis	36/2	41/9	1/1	78/12
Összes	36/2	41/9	1/1	78/12 (100/15)
T2-4a N+				
Primer	12/0	74/16	16/6 ^a	102/22
Metasztázis	12/0	74/34 ^b	16/4	102/38
				102/60
Összes	12/0	74/50	16/10	(100/59)

^a Közülük két primer + regionális metasztázis, ^b közülük három primer + távoli metasztázis

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.

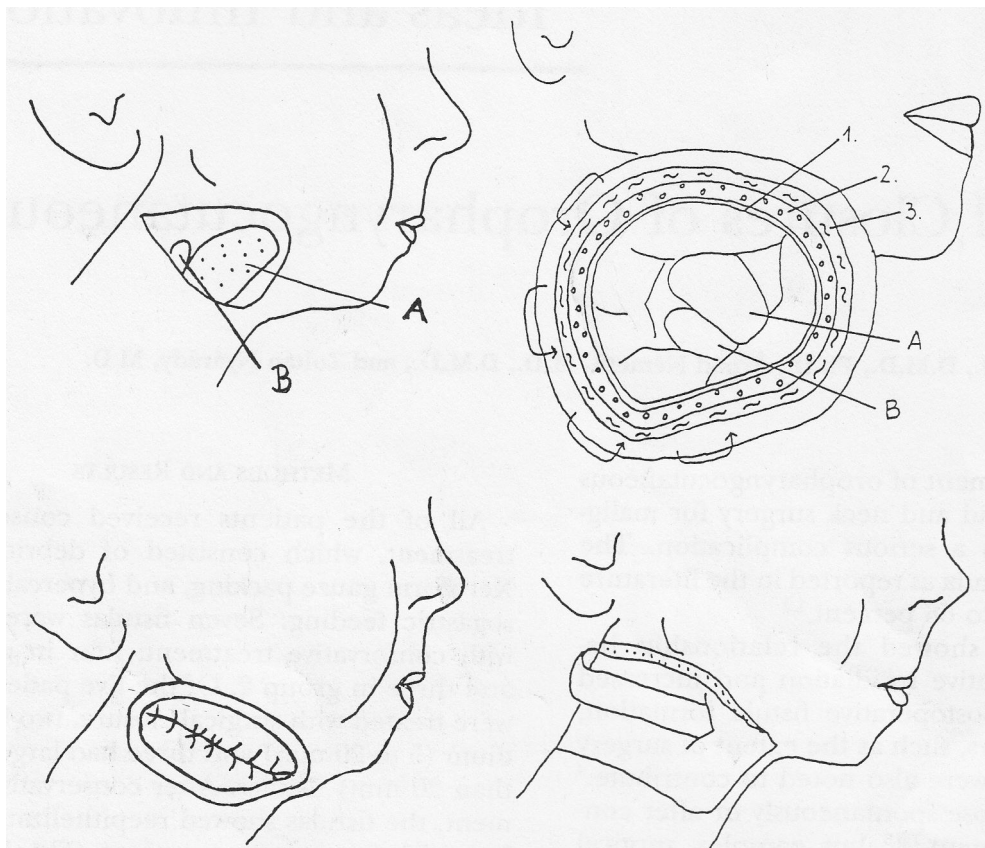
Az N0 betegek CR+PR és N+ betegek CR 89-es csoportjából mindössze 11 (12%) recidívát észleltünk, míg az N+ csoport PR+NR betegeinek 90-es létszámából 60 (67%) kiújulás jött létre.

Valamennyi primer recidíva az N+ csoportból került ki!

V.4. Orocutan-pharyngocutan fistulák zárása

A 12 fistulából 7 (4 kicsi, 3 közepes) a konzervatív kezelés hatására záródott, sebészeti beavatkozást nem igényelt.

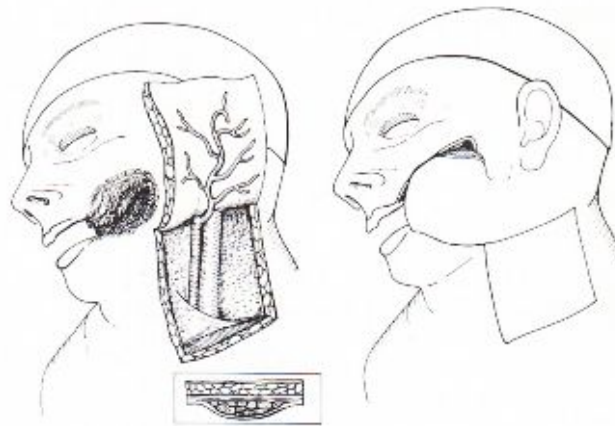
A további 5-nél (2 közepes, 3 nagy) a konzervatív kezelés után műtéti zárást kellett végezni. A zárás sematikus ábrája a 20. ábrán látható.



20. ábra: A fistulazárás sematikus ábrája (saját ábra)

A: nyelvgyök, B: epiglottis, 1: bőr, 2: subcutan szövet, 3: kötőszövet-platysma

A műtét előtt ezen esetekben is konzervatív kezelés volt az első lépés, melyre a fistula kihámosodott, a gyulladásos jelek megszűntek. A zárás két lebenye közül a belső lebenyt minden esetben a fistula környezetéből, körkörös metszésből végzett preparálással nyertük. A metszési vonal fistulától mért távolságát a fistula mérete adta meg, vagyis az másfél-két centiméterre húzódott a defektustól. 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 belső zárás után 50-80 mm közötti külső bőrdefektus keletkezett. A külső zárásra egy esetben Owens-féle musclocutan (sternocleidomastoideus + platysma) lebenyt használtunk (21 és 22. ábrák) (Owens 1955), melyet a submandibularis lokalizációjú fistula miatt módosítani kellett.



21. ábra: az Owens lebeny preparálása és alkalmazása
(in Ariyan S. Cancer of the Head and Neck 1987; 277.)



22. ábra: Módosított Owens lebeny a fistula zárására
a: fistula konzervatív kezelés után, b: preparált belső lebeny, c: suturázott belső lebeny és a m. sternocleidomastoideus + platysma lebeny preparálása, d: a fistula külső lebenyes zárása, e: a beteg egy évvel a műtét után
(saját beteganyag)

A lebeny kialakítása egy submandibularis bőrmetszéssel kezdődött, melyet a submentális területig terjesztettünk ki, majd a középvonalban vertikális metszést ejtettünk a sternum irányába, ezt a supraclavicularis árokban folytattuk a m. scalenus elülső széléig. A lebeny kialakításánál hátsó vertikális metszést nem végeztünk. A bőr után átvágtuk a platysmát és felső tapadása alatt a m. sternocleidomastoideust.

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 két lebeny közé szívódraint helyeztünk, a beteget nasogastrikus szondával tápláltuk. A posztoperatív szak eseménytelen volt. A draint tíz nap után távolítottuk el, az oralis táplálkozás két hét után vált lehetségessé.

A belső lebenyképzés minden esetben a korábban leírtak szerint történt, külsőként a módosított Owens lebenyen kívül, egy trapezius - (23, 24. ábrák) és három a fistula környékéről preparált platysma alapú lebenyt használtunk.



23. ábra: Radioterápia és műtét után
nekrotizálódott arc és nyak kiterjedt oro-
pharyngocutan defektussal
(saját beteganyag)

a.



b.



c.



d.

24. ábra: A 23. ábrán látható defektus rekonstrukciója

a: defektus a konzervatív kezelés után, b: belső zárás a defektus környezetéből,
c: külső zárás trapezius myocutan lebennyel, d: a beteg egy évvel az operáció után
(saját beteganyag)

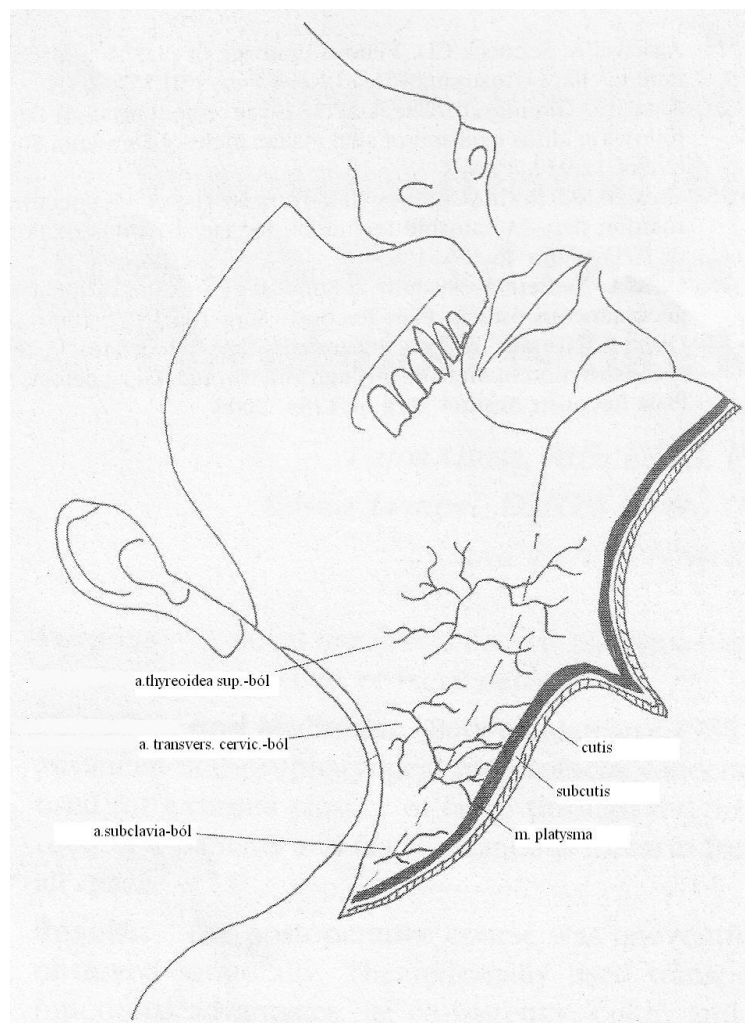
A posztoperatív szak minden esetben zavartalan volt, fistula recidívát, varrat elégtelenséget nem észleltünk.

A 9. táblázat részletesen tartalmazza a betegek adatait, a tumorok lokalizációját és stádiumát, a preoperatív terápiát, a reszekciós műtét- és a zárásnál használt külső lebeny típusát.

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, melynek vérkeringését az artéria facialis illetve lingualis, valamint a véna jugularis externa biztosította. A további négy esetben a meghagyott oralis mucosa adta alápreparálás, nyújtás után a belső záró lebenyt. Két esetben kellett a mandibula parciális reszekciója után a crista iliaca-ból csontpótlást végezni, amit titánlemezzel rögzítettünk a meghagyott mandibula részekhez.

A külső zárást mind a hat esetben platysma alapú transzpozíciós lebeny biztosította, melyet a megmaradt facialis-submandibularis-nyaki régióból nyertünk (10. táblázat). A külső zárásra használt platysma alapú lebeny sematikus képe a 25. ábrán látható.



25. ábra: Platysma alapú transzpozíciós lebeny preparálása és vérellátása (saját ábra)

A lebenyek preparálása az alábbiak szerint történt:

A reszekció felső metszési vonalát horizontálisan, a fülkagyló irányába meghosszabbítottuk, majd az alatt a m. sternocleidomastoideus hátsó-felső pontjáig vezettük. Ettől a ponttól vertikális metszési vonalat húztunk az izom mentén. A véna jugularis externát proximálisan lekötöttük, átvágtuk és distalis irányban megkíméltük. A reszekció proximális határától vertikális metszést ejtettünk a submentalis régióba. A metszést a bőrön, subcutan szöveten keresztül, a platysma átvágása után, az alá vezettük. A platysma alapú lebenyt tompa, óvatos preparálás után felemeltük. A lebeny felső szélét rotáltuk, és szutúráztuk a proximális reszekciós szélhez, majd a szutúrázást hátra- és lefelé folytattuk. A lebeny méretét és a vertikális metszési vonalak hosszát, a faciális defektus mérete és a rotálhatóság mértéke adta meg. A lebeny folytonossága, a nyak-supraclavicularis régió felé megmaradt. 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. Az áthatoló faciális defektusok belső rekonstrukciójának környező szövetekből és alkari fasciocutan szabad transzplantációval történő zárását a 26. és 27. ábrák mutatják.



26/a. ábra: Radioterápia és műtét után recidivált faciális tumor (saját beteganyag)

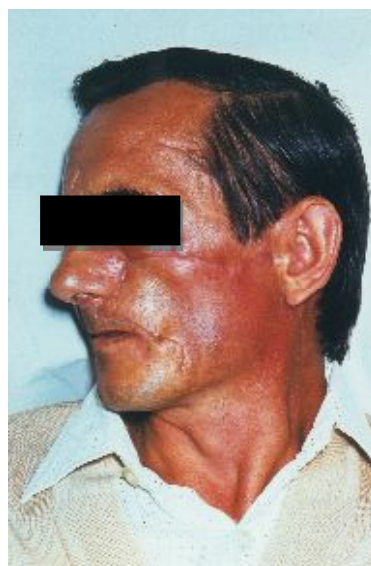
b.



c.

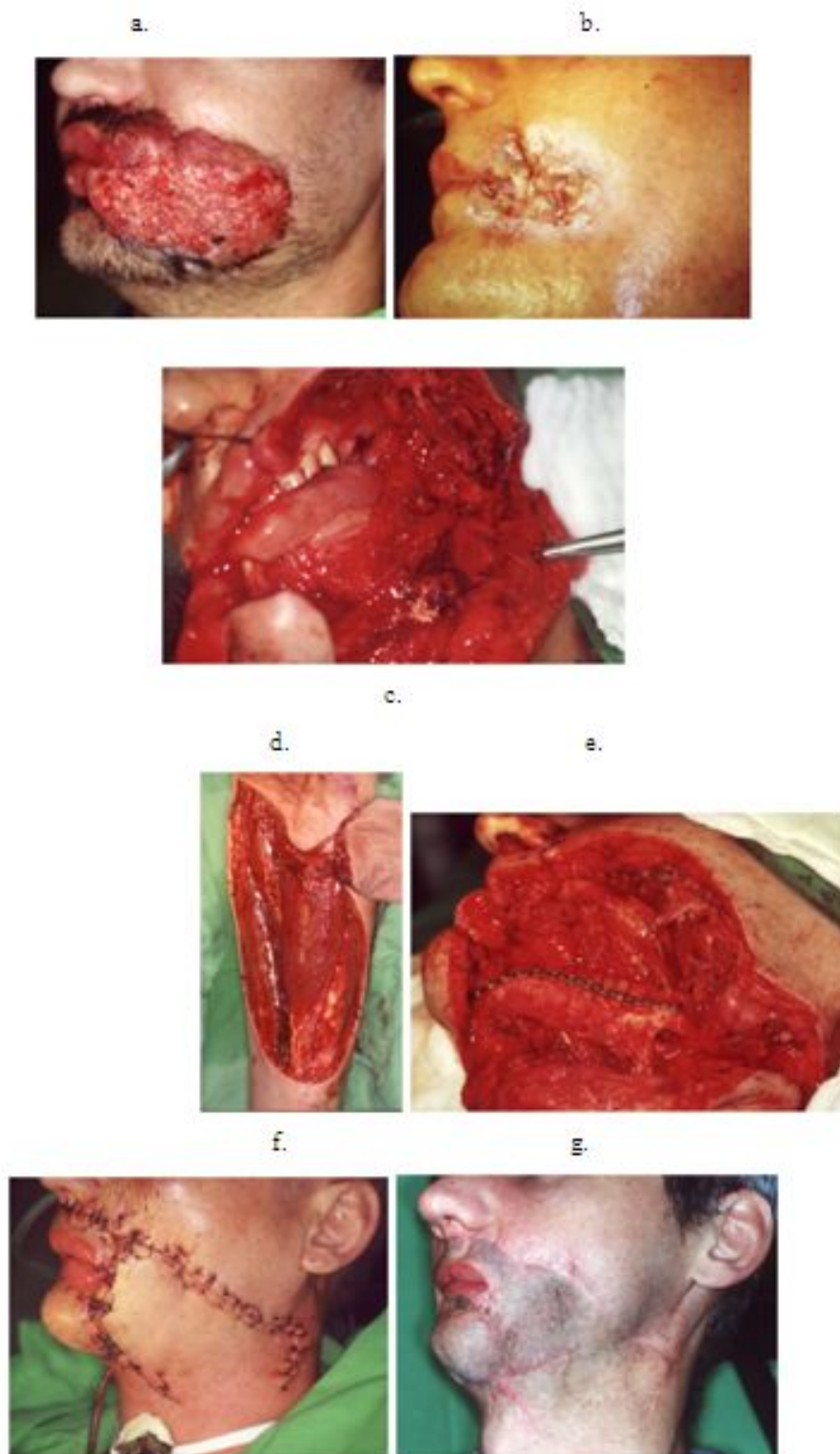


d.



e.

26. ábra: b: reszekció utáni faciális defektus, c: intraoralis zárás környező mucosából és a platysma alapú lebeny preparálása, d: a külső zárás a műtét után egy nappal, e: az arc egy évvel a műtét után
(saját beteganyag)



27. ábra: a: kiterjedt faciális tumor, b: regresszió kemoterápia után, c: arcdefektus reszekció után, d: alkari fasciocutan lebeny, e: belső zárás és a mandibula rekonstrukciója, f: a beteg műtete után egy nappal, g: műtét után egy évvel (saját beteganyag)

A két lebeny közé minden esetben szívódraint helyeztünk. A belső lebenyek közül egy esetben észleltünk részleges lebenyelhalást, ami konzervatív kezelésre rendeződött és az elhalt rész másodlagosan hámosodott. Ezen beteg korábban radioterápia + műtéti kezelésben részesült és elégtelen volt a fasciocutan lebeny vénás keringése. A külső lebenyek problémamentesen gyógyultak. A tápszondákat általában 14 nap után lehetett eltávolítani és a betegek orális táplálkozása biztosított lett.

VI. Megbeszélés

VI.1. Kombinált kezelések

Az orális 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 (Gaudi és Kásler 2002, Nemzeti Rákregiszter 2008). Az orális- és oropharyngealis carcinómák világszerte a hatodik leggyakoribb lokalizációt mutatják (Shah és Gil 2009). 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 (Kowalsky és mtsai 2000, Layland és mtsai 2005). A két mutató együttesen népegészségügyi problémához vezethet hazánkban és más országokban is (Németh és mtsai 2005, Kalavrezos és Bhandari 2010).

A korai stádiumú tumorkezelés fő- és meghatározó terápiája ma is a műtét, a nem reszekálható eseteknek pedig a kemoradioterápia (Forastiere 2004, Shah és Gil 2009, Kalavrezos és Bhandari 2010). A kettő közötti stádium az előrehaladott, de reszekálható esetek kezelésére a sebészi-, radio- és kemoterápia kombinációja javasolt (Rodgers és mtsai 1993, Licitra és mtsai 2003, Forastiere 2004, Patel és mtsai 2008). A sebészi-, radio- és kemoterápia (radikálisabb műtétek, jobb rekonstrukciós lehetőségek, a radioterápia tervezésében a CT bevezetése- IMRT, új kemoterápiás szerek és protokollok) fejlődésük javította ugyan az eredményeket, de átütő sikereket nem tudtak elérni. A probléma megoldása túlmutat az egészségügyön, de ugyanakkor nem tárhatjuk szét a kezünket, mondván nem tudunk többet tenni. A mi, mint betegellátó személyzet számára kötelesség a lehetőségeinken belül keresni a javítás módjait és helyeit.

A klinikai gyakorlatunkban lehetőségünk volt a kemoterápia és a sebészet kapcsolatának, kombinációjának vizsgálatára. A kandidátusi disszertációmban (Olasz 1992) már elkezdtem ezen klinikai és hisztológiai vizsgálatokat, megfigyeléseket, melyek folytatásáról jelen disszertációmban számolok be. A vizsgálatainkat preoperatív neoadjuváns kemoterápia + műtét eseteinknél végeztük.

Az első vizsgálatunk a ciszplatin felé irányult, mivel ez a szer igen kedvelt, különböző anatómiai lokalizációkban igen gyakran használt (Rastogi és mtsai 2008, Frasci és mtsai 2010, Iwase és mtsai 2011). 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 ciszplatin + 5 Fu kombinációjával 79%-os RR-t ért el, melyből 28% CR, Grau ciszplatin + bleomycinnel 80%-os RR-t tapasztalt, melyből 13% CR volt (Grau és mtsai 1996, Zidan és mtsai 1997). Mások, mint Vokes szintén ciszplatin + 5 Fu-val 90%-os RR-t észlelt, melyből 43% volt CR, vagy ugyanezen szerekekkel Athanasiadis 83% RR-t ért el, melyből a CR 32%-ot mutatott (Vokes és mtsai 1991, Athanasiadis és mtsai 1997). A ciszplatin-tartalmú kombinációkkal igen magas RR-értékek érhetőek el. A miénkhez hasonló szereket tartalmazó kombinációval (vincristin, bleomycin, methotrexat, hydrocortison, leucovorin) Price és Hill 75%-os RR-t ért el (Price és Hill 1980). Az RR adatokat összehasonlítva az általunk elért értékek (Olasz és mtsai 1988, 1996) a többi szerzőhöz hasonló adatokat tartalmaznak, általánosságban nem jobbak, de nem is rosszabbak azoknál. Adataink azt mutatták, hogy a ciszplatint tartalmazó, illetve nem tartalmazó kombináció között ilyen szempontból különbség nem mutatkozott, valószínűleg azért, mert a klinikai RR-vizsgálat a finom különbségeket nem volt képes (megkülönböztetni) identifikálni. Annyit az irodalomból is láthatunk, hogy a ciszplatin sok kombináció effektív alkotó része, nagyon kedvelt, (Chambers és mtsai 1989, Gregoire és mtsai 1991, Vokes és mtsai 1991, Mohr és mtsai 1994, Athanasiadis és mtsai 1997), ellene szóló, a toxicitását hangsúlyozó dolgot nehezen találtunk (Price és Hill 1986). Az általunk alkalmazott indukciós kemoterápia klinikai értékeléséhez szorosan hozzátartozik a szövődmények vizsgálata is, melyeknek igen enyhe, reverzibilis volta hosszabb értékelést nem tesz szükségessé. Az irodalomban kevesebb kemoterápiás szer (általában kettő) viszonylag

magasabb dózisban történő alkalmazása komolyabb (néhány letális kimenetelű is előfordult) szövődményekkel járt (Gregoire és mtsai 1991, Vokes és mtsai 1991, Paccagnella és mtsai 1994). A mi programunkban jobbnak gondoltuk több szer kisebb dózisban való alkalmazását, a korábbi tapasztalataink alapján is (Olasz és mtsai 1988, Olasz és mtsai 1992, Olasz és mtsai 1996), mely így biztonságos, veszélytelen, de ugyanakkor effektív. Az értékelés következő lépése a részletes patológiai vizsgálat, mellyel egyik korábbi dolgozatunkban kimerítően foglalkoztunk (Olasz és mtsai 1988). Ezt a vizsgálatot rendkívül fontosnak tartjuk az indukciós kemoterápia értékelésénél, hiszen precízebb és talán fontosabb, mint a klinikai RR értékelés. Az irodalomban találhatók olyan dolgozatok, ahol a klinikai mellett a patológiai mikroszkópos regressziót is megadják (Hamakawa és mtsai 1998). A két érték között jelentős különbség mutatkozik, mint például Gregoire klinikai CR: 32%, patológiai CR:18%, vagy Vokes 43%, illetve 24% (Gregoire és mtsai 1991, Vokes és mtsai 1996). A két érték között tehát megközelítőleg kétszeres az eltérés, de ezt módosíthatja, hogy a kérdéses esetek mintegy felében a patológiai vizsgálat csak biopsziás anyagból készült. A mi esetünkben a patológiai vizsgálat mind a 38 esetben a teljes műtéti preparátumból készült. A makroszkópos képből megállapítottuk a primer tumor méretét vagy esetleges hiányát. Tumormaradványt nem találtunk 12 esetben (32%) és minimálist (2 cm) tapasztaltunk 15 esetben (40%), ami összesítve annyit jelent, hogy betegeink több mint 70%-a optimális státusszal került műtetre. A két kemoterápiás séma között értékelhető különbséget nem észleltünk. A mikroszkópos vizsgálat viszont érdekes adatokat mutatott. Ezen vizsgálat során Sulfaro és Suba tanulmányait vettük alapul, amikor a regresszió minőségét vizsgáltuk (Sulfaro és mtsai 1989, Suba és mtsai 1992). 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 betegünknel láttunk (60%). A két kezelési séma között különbség mutatkozott, mivel a Ne csoportban 1 preparátum, míg a C-ben 3 volt tumormentes. Jelentős regressziós jeleket a Ne-ben 9, míg a C-ben 13 preparátum mutatott, összesítve Ne/C = 10/16 (52%/84%). A hisztológiai értékek alapján a cisplatint is tartalmazó kombináció eredményesebbnek bizonyult ($p=0,0337$), ami logikailag elvárható, azaz az előzetes várakozásoknak megfelelő volt. A kezelések eredményességének megítéléséhez – véleményünk szerint –

még a részletes patológiai vizsgálat is kevés. Az elért eredményeket hosszabb követési időben is szükséges megvizsgálni. Az indukciós kemoterápia értéke az irodalomban nem egységes. Paccagnella az operábilis eseteknél szignifikáns redukciót észlelt a távoli metasztázisok vonatkozásában, az inoperábilis eseteknél emellett még javította a komplett remissziót és a túlélést (Paccagnella és mtsai 1994). Jacobs indukciós kemoterápiával hároméves tumormentes túlélési adatokban nem talált szignifikáns különbséget a standard terápiával (sebészet + posztoperatív radioterápia) szemben (Jacobs és Makuch 1999). Mi egy korábbi dolgozatunkban hasonlítottuk össze az indukciós kemoterápiát a preoperatív radioterápiával és szignifikáns különbséget a hároméves túlélésben nem találtunk (Olasz és mtsai 1996). Találtunk olyan irodalmi adatot, ahol a neoadjuváns kemoterápia javította a túlélést (Wada és mtsai 1995). A DÖSAK multicentrikus vizsgálata javasolja a preoperatív adott cisplatin + 39 Gy radioterápiát az így elért jobb eredmények alapján (Mohr és mtsai 1994). Az indukciós kemoterápia értékét azért is nehéz az irodalomból megítélni, mert sokszor vagy preoperatív, vagy posztoperatív formában radioterápia is kapcsolódik a kombinált kezeléshez, ami jobbra elfedheti, de legalább zavarhatja az egyes terápiák pontos megítélését a túlélési eredményeket tekintve (Jacobs és Makuch 1990, Gregoire és mtsai 1991, Paccagnella és mtsai 1994, Vokes és mtsai 1995). Az előbb említettek és a mi tapasztalataink alapján is kijelenthetjük, hogy az indukciós kemoterápiának helye van a kiterjedt folyamatok ellátásában. Tanulmányainkban egy cisplatin-tartalmú és egy cisplatin nélküli indukciós kemoterápiát hasonlítottunk össze (Olasz és mtsai 2000a, Olasz és mtsai 2004a). Az 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 ($Ne/C=2/10$). Tekintettel arra, hogy elektív nyaki block-dissectiót egyik csoportban sem végeztünk és a nyirokcsomók műtéti radikalitása között különbség nem volt, ez az adat értékelhető. A legfontosabb kérdés az itt, hogy ez szemben áll-e vagy sem az irodalmi adatokkal. Az irodalomban általában (a C csoportban észlelnél) alacsonyabb recidív metasztázis értékek szerepelnek cisplatin is tartalmazó kemoterápiák esetén, melyre két lényegi különbség a magyarázat: 1. A betegek radioterápiában is részesültek, melynek során a

regionális nyirokcsomóláncok is a sugármezőkbe kerültek, így kitűnő megelőző hatást fejtettek ki az esetleges mikrometasztázisokra. 2. Még N0 stádiumban is radikális block-dissectiót végeztek (Gregoire és mtsai 1991, Vokes és mtsai 1991). 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 (Okura és mtsai 1998). 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 (Paccagnella és mtsai 1994). Ide kapcsolható, hogy az alkilezőszerek alkalmazásánál jelentős a második primer tumorok száma (Chambers és mtsai 1989, Jeha és mtsai 1992, Zidan és mtsai 1997, Ferrari és mtsai 1999). A jelenség hátterében a cisplatin erős carcinogén és mutagén hatása állhat, melyek in vivo kísérletekben bizonyítást nyertek (Németh és mtsai 2002, 2003). 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, (például jobb mikroszkópos regressziós ráta) egy késői kedvezőtlen hatásával számolhatunk, mely a nyirokcsomó-recidívák nagyobb számát jelentheti, ha nem alkalmazunk például posztoperatív radioterápiát ennek kivédésére. Megjegyzendő, hogy az átlagosnál (54,3 év) alacsonyabb életkort (47 év) csak a C csoport recidivált eseteinél észleltünk. A cisplatin tartalmazó kemoterápiás séma ezen kedvezőtlen hatását mi a recidív metasztázisok jelentkezésekor block-dissectio colli elvégzésével korrigáltuk. A 9 ilyen típusú műtét biztosította, hogy a két csoport 52 hónapos átlagos összesített túlélése között nem volt szignifikáns különbség (minden tesztnél $p > 0,6$). A 38 betegünknel elért 53%-os összesített túlélés így hasonló más szerzők adataihoz (Gregoire és mtsai 1991, Vokes és mtsai 1991, Jacobs és Makuch 1999).

A 38 betegen végzett randomizált (2 x 19 páciens) vizsgálatot nagyobb betegszámmal és további alkiláló szer (mitolactol) bevonásával egészítettük ki. A vizsgálatba 30 (BVMe) nem alkiláló és 50 (BVCMé: 20, BVMeMi: 30) alkiláló szert is tartalmazó kezelést kapott beteg került (Olasz és mtsai 2004b). 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. A jelenséget egy késői mellékhatásnak tekinthetjük, azt ezen szerek erős myeloszuppresszív és immunoszuppresszív effektusa magyarázhatja, melyet kiegészíthet carcinogén és mutagén hatás is.

A következő klinikopatológiai vizsgálatot 100 műtéti preparátumon végeztük el, melynek során a tumortömeg csökkenését és a műtéti szél érintettségét néztük és regisztráltuk (Olasz és mtsai 2010a).

A tumorsebészet egyik legproblematisabb és legtöbb sikertelenségét a primer tumor recidívája jelenti, az eredeti tumorágnak megfelelően (Schwarz és mtsai 2000, Cooper és mtsai 2004). Ez a probléma jellemző az oralis tumorok sebészetére is, ahol a sokszor igen nagy és kedvezőtlen lokalizációjú tumor ellátásánál, az R0 (ablasztikus) reszekciót igen nehéz, esetleg lehetetlen megvalósítani. A sebészi kezelés sikertelenségét az inkomplett reszekció (tumor a metszési szélben) a nem felismert linfatikus-vagy hematogén szóródás, a perineurális- vagy perivaszkuláris invázió okozhatja (Koo és mtsai 2006, Rogers és mtsai 2009). A tumor anatómiai és hisztológiai karaktere rendkívül fontos a sikeres sebészi kezelés szempontjából (Woolgar és Triantafyllou 2005, McMahon és mtsai 2011).

A sebészi kezelés talán legfontosabb prognosztikai faktora az érintetlen reszekciós szél (R0) biztosítása (Loree és mtsai 1990, van Es és mtsai 1996, Spiro és mtsai 1999, Woolgar és mtsai 1999). Sutton szignifikánsan magasabbnak találta a lokális kiújulást érintett reszekciós szél esetén (55%), mint érintetlen, tiszta szélnél (12%) (Sutton és mtsai 2003). A másik fontos megállapítása az volt, hogy a primer tumor méretének növekedésével csökken az érintetlen (R0) reszekciós szél! Amikor a primer tumor átmérője < 20 mm, a tiszta reszekciós szél 81%, de ha nagyobb, mint 60 mm, a tiszta szél csak 22% volt. Ugyancsak szignifikáns különbséget talált a korai és előrehaladott stádiumok között, a fentiekhez hasonlóan, egy másik tanulmány is (Loree és Strong

1990). 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.

A neoadjuváns kemoterápia értékének megítélése a tumortól mentes - és teljes túlélésre nem egységes. Licitra, Volling, Jacobs nem találtak szignifikáns javulást a neoadjuváns kemoterápiának hagyományos (sebészi - radio) terápiákhoz kapcsolásával (Volling és mtsai 1994, Jacobs és Makuch 1999, Licitra és mtsai 2003). Licitra ugyanakkor elismeri, hogy a kemoterápiás csoportban kevesebb volt a mandibulectomia és a radioterápia. Maipang a teljes túlélésben szintén nem talált szignifikáns különbséget, ugyanakkor a kemoterápiára reagálók jobb túlélést mutattak, mint a nem reagálók (Maipang és mtsai 1995). Mi egy korábbi dolgozatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a preoperatív radioterápia vagy kemoterápia között, ugyanakkor szignifikáns különbség mutatkozott a primer recidívák számában (Olasz és mtsai 1996). Kovács javasolja a neoadjuváns kemoterápia alkalmazását az elért kedvező regressziós és túlélési értékek alapján (Kovács és mtsai 1999).

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 preoperatív kezelés nélküli beteganyagában (Sutton és mtsai 2003, Woolgar és mtsai 2003). Az általunk észlelt R0 érték 83% volt (16. táblázat), ami gyakorlatilag megegyezik Sutton azon 81%-os értékével, amit a 20mm alatti (T1) tumorátmérőnél talált (Sutton és mtsai 2003). A neoadjuváns kemoterápia tehát egy jelentős klinikai és hisztológiai regressziót képes elérni, ugyanakkor biztosítja a regressziónak megfelelő és így kedvező R0 reszekciós értékeket (Olasz és mtsai 2010a).

A következő vizsgálat során tanulmányoztuk a nyirokcsomó metasztázis hatását a kemoterápiás regressziós értékekre, és a recidívák alakulására (Olasz és mtsai 2010b). A

vizsgálatba 180 páciens került, akik neoadjuváns BVMeMi kemoterápiás kezelést kaptak a műtétet megelőzően.

A tudományos dolgozatokban a daganatok mértékének, előrehaladottságának mérésére a stádiumokat (I-IV) használják, mely nemzetközileg standardizált (UICC, AJCC). A közleményekből és a klinikai tapasztalatból is egyértelműen bizonyított, hogy a magasabb számú stádiumok regressziós értékei és a betegek túlélése rosszabb, mint az alacsonyabbaké. 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 (Basu és mtsai 1999, Giralt és mtsai 2000, Benasso és mtsai 2003, Psyrri és mtsai 2004, Beckmann és mtsai 2005).

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 elgondolkoztató 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.

Az N stádium manapság fontosabbnak látszik, mint a múltban. A nyirokcsomó metasztázis általában elfogadott fontos faktora a betegek túlélési esélyének. 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 (Woolgar és mtsai 1999). 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 (Jacobs és mtsai 1993, Sutton és mtsai 2003). Benasso a hároméves összesített túlélést N0-nál magasabbnak találta, mint az N+ betegeinél (Benasso és mtsai 2003). 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 predisponál. Végezetül megállapítható, hogy a neoadjuváns kemoterápia nem befolyásolta a metasztatikus folyamat meglétéből adódó kedvezőtlen tumor agresszivitást és túlélést. Fontos megvizsgálni a kiújulási értékeket különböző mértékű (CR, PR, NR) regressziók esetén. Maipang kedvezőbb túlélést észlelt a kemoterápiára regrediált, mint a nem reagáltak eseteiben (Maipang és mtsai 1995). Rapidis indukciós kemoterápia + radioterápia kezelése során a CR betegeinél 74%, míg a PR betegeinél 30%-os túlélést észlelt (Rapidis és mtsai 2006). Jacobs pozitív reszekciós szél esetén adjuváns kemoterápiát alkalmazott, melynek során a CR esetek 33,8 hónap átlagos túlélést mutattak, míg a kevésbé reagálók csak 9,1 hónapot (Jacobs és mtsai 1993). A mi észlelésünkben a CR esetek 4%, a PR 51%, míg az NR 65% recidívát mutatott. A vizsgálataink alapján kijelenthetjük, hogy a neoadjuváns kemoterápia alkalmazása után kedvező, többéves tumormentes túlélés mutatkozott a CR pácienseknél (N0 és N+ csoportok), valamint az N0 csoport PR betegeinél, mivel kiújulási értékük mindössze 12% volt. A fentivel szemben kedvezőtlen túlélést mutatott az N+ csoport PR és NR része, mivel itt a kiújulás 67%-ot mutatott. 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 műtéttechnikák újítása

A tumoros esetek műtéti ellátásának egyik legsúlyosabb és máig nehezen megoldható szövődménye a pharyngocutan és orocutan fistulák kialakulása (Fradis és mtsai 1994),

melyeknek előfordulását az irodalomban 2-66 % között találtuk (Rees és mtsai 1987, Papazoglou és mtsai 1994). Saját anyagunkban a kombinált kezelések után észlelt 8,2%-os előfordulás igen kedvezőnek mondható, bár klinikánkon nem végzünk laryngectomiát, mely után észlelhető leggyakrabban ezen fistulatípusok kialakulása (Vendelbo és mtsai 1988).

A posztoperatív kialakuló fistulák okaként az irodalom egységesen a rossz tápláltsági állapotot, a kiterjedt tumoros folyamatot, a posztoperatív infekciót, műtétechnikai hibákat, az alacsony posztoperatív hemoglobinszintet, nagy radikalitású kiterjesztett műtétet és a preoperatív tracheostomiát említi (Vendelbo és mtsai 1988, Cohen és mtsai 1992, Papazoglou és mtsai 1994). A szerzők többsége a preoperatív adott magas dózisú radioterápiát okként említi (Vendelbo és mtsai 1988, Cohen és mtsai 1992, Natvig és mtsai 1993, Papazoglou és mtsai 1994), ezen véleményeket erősítik meg a mi észleléseink is, hiszen az öt műtetre került betegből négy kapott ilyen típusú kezelést (Rees és mtsai 1987). A radioterápia utáni műtéti ellátásnál nem elhanyagolható százalékban fordul elő fokozott szöveti nekrózis, sebszétválás, renyhe sebgyógyulás.

Felmerülhet az a kérdés is, hogy a polikemoterápiás kezelés is szerepet játszhat a fistulák kialakulásában. A szisztémás kemoterápia, radioterápiához hasonló kedvezőtlen hatását (mely okként szóba jöhetne a fistulák létrejöttében), a nemzetközi irodalom nem említi. Ez megegyezik a mi több mint tizenöt éves tapasztalatunkkal is (Olasz és mtsai 1988, Olasz és mtsai 1992, Olasz és mtsai 1996). A fistulák műtéti ellátása során általában két kérdés merül fel.

Mikor történjen a zárás?

Van olyan szerző, aki azt javasolja, hogy a fistulák sebészi zárása a lehető legrövidebb időn belül történjék meg (Cohen és mtsai 1992). Ezt az elvet indokolhatja a rövidebb hospitalizáció, a kisebb szövetpusztulás, a rövidebb szövődményveszélyes tápszondás időszak, illetve az is, hogy korábban kezdhetők meg a posztoperatív kezelések, így pl. a kemo- vagy radioterápia. Más szerzők késleltetett időpontú műtéti zárást javasolnak, ill. végeznek, első lépésben konzervatív terápiát alkalmaznak (Rees és mtsai 1987, Vendelbo és mtsai 1988). Ezen utóbbi elv előnyei a következők lehetnek:

- 1.A konzervatív terápia hatására a fistulák többsége, de a magas dózisú sugárterápia után is legalább harmada 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, így a második műtétet optimálisabb általános állapot és sebgyógyulási feltételek mellett lehet végrehajtani.

A fent leírtak alapján a szerintünk előnyösebbnek látszó utóbbi módszert 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 orocutan fistulák zárására még napjainkban is találunk deltopectoralis lebeny haszbálatára adatot (Balakrishnan és mtsai 2008). Az irodalomban a nyelezett lebenyek alkalmazására találtunk több adatot, de jelentős számban használják eredményesen a szabad vascularizált graftokat is (Mäkitie és mtsai 2003, Demir és mtsai 2005). A nyelezett lebenyeknél a pectoralis major, deltopectoralis, sternocleidomastoideus és latissimus dorsi alkalmazása a leggyakoribb, míg a szabad transzplantátumok közül a jejunum és egyéb szabad szövettranszfer használt (Rees és mtsai 1987, Posnick 1988, Vendelbo és mtsai 1988, Vries és mtsai 1990, Hoorweg 1994, Grundmann és Kehrl 2003).

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 behatolásból 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, mely a fistula nyílásától a hiány sugarának a másfélszeresére húzódott. 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 ilyen többszörösen kezelt esetekben is. Fontos megemlíteni, hogy egy esetben módosítanunk kellett az Owens lebenyt a sikeres külső záráshoz (Olasz és mtsai 1999). Az újabb irodalmi adatok is azt mutatják, hogy a regionális myocutan lebenyeket sikeresen lehet alkalmazni (Mäkitie és mtsai 2003, Demir és mtsai 2005). Kiemeljük, hogy az ilyen fistulák műtete utáni sikertelenséget a nemzetközi irodalom, módszertől függően 10-50% között említi (Coleman 1989). Betegeink szövődménymentes gyógyulása igen figyelemre méltó, melyet az új műteti módszerünk biztosított. A tevékenységünkéből levonható legfontosabb következtetés, hogy bár ezen súlyos szövődményes esetek is eredményesen kezelhetők, mégis az ellátó szakszemélyzet és a betegek rendkívüli megterhelése, valamint az igen komoly anyagi ráfordítás miatt a legfontosabb ezen szövődmények megelőzése lenne. A legkevesebb szövődmény és kiadás a korai stádiumban kiszűrt és ellátott betegek esetén várható.

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 probléma megoldását még bonyolítja, ha a radikális műtét során a nyálkahártyától a bőrig, az izmoktól a csontig többféle szövettípust távolítunk el (Fujino és mtsai 1981, Fujimoto és mtsai 1989, Freedman és Hidalgo 1990, Kovács és mtsai 1995-1996). 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 oralis nyálkahártya felhasználásával, de nagy hiány esetén, ez a módszer nem alkalmazható (Fujino és mtsai 1981, Kásler 1985, Borbély és mtsai 1990, Lim és mtsai 1993). Az ilyen nagy oralis defektusok zárására régen cutan lebenyeket használtak, ezt követően leggyakrabban a nyelezett (Ariyan 1987, Fujimoto és mtsai 1989, Kovács és mtsai 1995-1996) myocutan vagy a szabad (Fujino és mtsai 1981, Borbély és mtsai 1990, Rajacic és Starovic 1993, Kovács és mtsai 1995-1996, Sterne és mtsai 1996, Kuzon és mtsai 1998) lebenyeket (microvascularis anastomosissal) alkalmazzák. Az általunk alkalmazott egyik műtét típus a transzpozíciós lebenyalkalmazást, míg a másik a szabad szövetátültetés és a transzpozíciós lebeny kombinációjának példáját mutatja. A közölt esetekben az eltávolított bucca vastagsága, tömege határozta meg a

rekonstrukcióban használt kettős lebeny vastagságát és tömegét, így belső lebenyként optimálisnak látszott, amikor lehetett a megmaradt környező nyálkahártyát, míg más esetekben viszonylag vékony (fasciocutan) alkari szabad lebenyt (Fujimoto és mtsai 1989) alkalmaznunk. Külső lebenyként a nyakról preparáltunk platysma-alapú, háromrétegű transzpozíciós lebenyt. 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.

A reszekció után visszamaradt defektust lehetett volna pl. pectoralis major vagy latissimus dorsi myocutan nyelezett kettős lebennyel pótolni, amely az irodalomból jól ismert (Kásler 1985, Ariyan 1987, Ord és Avery 1989), azonban ennek esztétikai értéke nem érte volna el az általunk alkalmazottét, mely megállapítás vonatkozik a microvascularis szabad lebenytranszplantációkra is (Fujino és mtsai 1981, Yamamoto és mtsai 1994, Yuen és mtsai 1996, Angrigiani és Grilli 1997, Kuzon és mtsai 1998). Ezen 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. Azokban az esetekben (4 beteg) ahol elég nyálkahártyát tudtunk meghagyni, annak nyújtott formájában is kitűnő volt a vérellátása a környezetéből, míg a platysma-alapú lebeny „random” típusú keringését a thyreoidea superior, subclavicularis és transverse cervicalis artériák ágai biztosították. A további két eset kettős lebenyéből a külső platysma-alapú minden szempontból hasonló az előzőekhez, a belső lebeny „axialis” keringési típusú, melynek vérellátását microvascularis anastomosison keresztül az a. facialis és lingualis csonkjai biztosították. A két lebeny külön-külön jó vérellátása nem csak a lágyrészek, de a beültetett csont szervülését is lehetővé tette. Az irodalomban többféle megoldás ismert nagy arcdefektusok megoldására, így például az egy nyél által biztosított, axialis vérkeringésű kettős lebenyek, melyeket leginkább a musculus pectoralis major vagy alkari szabad lebeny kettőzéséből készítenek (Fujino és mtsai 1981, Fujimoto és mtsai 1989, Ord és

Avery 1989, Rajacic és Starovic 1993), de van adat kettős szabad (fibula + alkari) lebenyalkalmazásra is (Kuzon és mtsai 1998). Hazánkban is ismert és alkalmazott a kettőzött m. pectoralis major lebeny (Kásler 1985).

Néhány gondolat erejéig érdemes visszatérni a minden esetünkben külsőleg alkalmazott nagy szövethiányt esztétikusan, eredményesen és biztonságosan pótló platysma-alapú lebenyhez. A platysma myocutan lebenyt először Futrell és mtsai alkalmazták (Futrell és mtsai 1978). Az irodalomban többen is beszámoltak a vertikális és transzverzális platysma lebenyek sikeres alkalmazásáról, kicsi és közepes méretű intraoralis defektusok rekonstrukciójánál (Cannon és mtsai 1982, Baur és Helman 2002, Peng és mtsai 2005, Su és mtsai 2006). A platysma lebeny extraoralis alkalmazásáról minimális adatot találtam (Nitzan és mtsai 2005). Az áthatoló, nagy facialis defektusoknál történő alkalmazásáról a közlésünk előtti időből nem volt irodalmi adat.

Az általunk leírt platysma alapú lebeny nem egy tipikus nyelezett myocutan lebeny, inkább egy transzpozíciós rotált lebeny. 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 (Uehara és mtsai 2001, Agarwal és mtsai 2004). Az arteria facialis az elsődleges és legfontosabb ellátóere a platysma-nak. Amikor a facialis keringése intakt, a lebeny komplikációinak száma (10-17%) mérsékeltek (Peng és mtsai 2005, Su és mtsai 2006). Amikor az arteria facialis keringése blokkolt, a lebeny komplikációk mértéke (40%), erősen megnövekedik (Baur és Helman 2002, Nitzan és mtsai 2005, Su és mtsai 2006).

Eseteinkben az arteria facialis keringésének megszűnéséből nem alakult ki szövődmény, mivel azt transzpozíciós lebeny alkalmazással és általunk kidolgozott speciális lebenykialakítással ellensúlyoztuk (Olasz és Nyárády 2008, Olasz és mtsai 2011).

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 platysma-alapú lebenynek ekkora defektusra történő felhasználása nem mindennapos. Az irodalomban találtunk a submentalis régióból preparált szigetlebenyről (Martin és mtsai 1993, Sterne és mtsai 1996), valamint az arc-nyaki

rotációs lebenyről közleményeket (Katz és Grande 1986, Lim és mtsai 1993, Shestak és mtsai 1993), igaz, ezen esetekben inkább melanoma vagy parotistumor kimetszése utáni szövetpótlásra használták. A platysma-alapú lebeny nagyobb arcdefektusok transzpozíciós formában történő pótlására korábban is találtunk utalást, azonban azt a m. sternocleidomastoideussal együtt, ún. „compound” formában alkalmazták (Ariyan 1987, Owens 1955.). A fej-nyak rekonstrukciós sebészetének egyik legismertebb szaktekintélye, Ariyan a platysma muscolocutan lebenyt leginkább kis szövethiányok pótlására javasolta. Az arcon keletkezett nagyobb defektusok esetén musculus trapezius vagy pectoralis major lebenyeket alkalmaz (Ariyan 2003). 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. Az előnyök között kell kiemelni, hogy alkalmazásánál a donorhelyet is primeren lehet zárni. 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 javult 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. Összefoglalás

Az orális rákok (OSCC) incidenciájában és mortalitásában hazánk, az európai országok között vezető helyet foglal el. Az előrehaladott esetek kombinált kezeléseinek ellenére a túlélési prognózis kedvezőtlen. Vizsgálataink a neoadjuváns kemoterápia + műtét eredményességét befolyásoló néhány új tényezőre irányultak.

Az alkiláló szerek közül a cisplatint és mitolactolt hisztológiai és klinikai módon vizsgáltuk. Először állapítottuk meg ezen szerek kedvező hisztológiai eredményessége mellett a szignifikánsan rosszabb ($p=0,02$) tumormentes túlélést a magas regionális metasztázis recidívák okozzák. A neoadjuváns kemoterápiára szignifikáns ($p<0,0001$) tumor regresszió következett be, mely azonos mértékű műtéti széli érintetlenség javulásban is megnyilvánult. A metasztázis (N0) nélküli eseteknél szignifikánsan jobb volt ($p=0,00025$) a regresszió, mint az N+ eseteknél. A recidívák mértéke az N0 csoportban szignifikánsan ($p=0,000069$) alacsonyabb volt, ezért először javasoltuk a III, stádium alcsoportokra történő felosztását.

A reszekciós műtétek után kialakuló egyik legsúlyosabb szövődmény az oropharyngocutan fistulák zárására új és biztonságos műtéti megoldást dolgoztunk ki, amely még szövet- és betegkímélő is. A károsodott szövetű terület zárásánál elkerültük a további szövetvesztést és károsítást, jobban kihasználtuk a környező területek lebenykialakítási lehetőségeit. Más szerzők korábbi 10-50% közötti recidíváját így sikerült kiküszöbölni. Módosítottuk az Owens lebenyt is, így az szélesebb körben alkalmazható.

A reszekciós műtét utáni facialis áthatoló, nagy defektusok esztétikus, biztonságos és kisebb műtéti megterhelés érdekében, új műtéti megoldást dolgoztunk ki. A műtéteinknél a defektus környezetében lévő nyaki platysma alapú transzpozíciós myocutan lebenyt preparáltunk külső zárásra, melyet korábban ilyen rekonstrukcióra nem alkalmaztak. Az új módszerrel az a. facialis cirkulációs blokkolása esetén is ki tudtuk küszöbölni a korábbi 10-40% közötti komplikációkat. A neoadjuváns kemoterápia + műtéti kezelések új ismeretei javíthatják a betegek túlélését. A műtéti újításaink, a leírt speciális eseteknél, biztonságosabb, esztétikusabb és kevésbé megterhelő megoldást jelentenek összehasonlítva más, korábbi műtéti módszerekkel.

Summary

Among European countries the incidence and mortality rate of oral cancer are the highest in Hungary. Despite of the combine therapeutic possibilities the prognosis and survival of advanced oral cavity squamous cell cancer (OSCC) remained poor. We determined some new influential factors for effectivity of the neoadjuvant chemotherapy and surgery.

The histological results of alkylating agents (cisplatin and mitolactol) was very favourable but the tumor free survival was significantly lower ($p=0,02$) caused by the high regional metastatic failure rate (late side-effect). The clear surgical margin status improvement was correlated with the significant ($p<0,0001$) tumor bulk regression. For N0 group the regression rate was significantly higher ($p=0,00025$) than N+ group. The recurrence rate for the N0 group was significantly lower ($p=0,000069$) than N+ group so stage III should be divided into subgroups.

After tumor resection the oro-pharyngocutan fistula is a serious complication. We developed a new and safe, patient and tissue friendly surgical method for fistula closure. We used the tissues closest to the existing fistula to avoid further tissue loss or damage to the area already affected by previous surgery. Considering the 10-50% failure rate, reported in the literature, was eliminated. We modified the Owens compound myocutan flap so it is usable for wider-ranging application as it was in the past.

We developed a new and safe reconstructive method with cosmetically good result for massive through-and-through facial defect, achieved by a special platysma-based neck flap preparation. With the help of a novel use of platysma-based myocutan flap, we eliminated (even when the facial artery ciculation was blocked) the 10-40% failure rate.

The described new information about neoadjuvant chemotherapy + surgery may improve survival of patients. For special cases, our operative innovations are safer, more esthetic and less mutilating (one operative area) methods compared with others.

IX. Irodalomjegyzék

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley, Schuller DE, Forastiere AA. (2003) An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 21: 92-98.
2. Agarwal A, Schneck CD, Kelley DJ. (2004) Venous drainage of the platysma myocutaneous flap. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 130: 357-359.
3. AJCC Cancer Staging Handbook. TNM Classification of malignant Tumors. Springer-Verlag, New York, 2002: 35-60.
4. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Enami B. (1997) Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*, 15: 277-284.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vounq T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*, 16: 1310-1317.
6. Angrigiani C, Grilli D. (1997) Total face reconstruction with one free flap. *Plast Reconstr Surg*, 99: 1566-1575.
7. Ariyan S. (1980) Pectoralis major, sternomastoid, and other musculocutaneous flaps for head and neck reconstruction. *Clin Plast Surg*, 7: 89-109.
8. Ariyan S. *Cancer of the Head and Neck*. Mosby C.V., St.Louis, 1987: 223-250.
9. Ariyan S. (2003) Further experience with the sternocleidomastoid myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*, 111: 378-380.
10. Athanasiadis I, Taylor S, Vokes EE, Pelzer HJ, Rademaker A, Mittal BB, Ganzenko M, Blough R, Lester EP, Kies MS. (1997) Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 79: 588-594.
11. Bakamjian VY. (1965) A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg*, 36: 173-178.

12. Balakrishnan C, Narasimhan K, Gursel T, Jackson O, Schaffner A. (2008) Closure of orocutaneous fistula using a pedicled expanded deltopectoral flap. *Can J Plast Surg*, 16: 178-180.
13. Basu S, Khanra M, Dash B, Majumdar J, Biswas J, Chaudhuri P. (1999) The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens consisting of different combinations of drugs in the treatment of advanced oral cancer. *Med Oncol*, 16: 199-203.
14. Batsakis JG. (1999) Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol*, 6: 140-148.
15. Baur DA, Helman JJ. (2002) The posteriorly based platysma flap in oral and facial reconstruction: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*, 60: 1147-1150.
16. Beckmann GK, Hoppe F, Pfreundner L, Flentje MP. (2005) Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer. *Head Neck*, 27: 36-43.
17. Benasso M, Lionetto R, Corvo R, Ponzanelli A, Vitale V, Rosso R. (2003) Impact of the treating institution on the survival of patients with head and neck cancer treated with the concomitant alternating chemotherapy and radiation. *Eur J Cancer*, 39: 1895-1898.
18. 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.
19. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. (2004) Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol*, 40: 110-119.
20. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head-neck. *N Engl J Med*, 354: 567-578.

21. 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.
22. Borbély L, Horváth Örs P, Kovács A. (1990) Szájüregi és garatnyálkahártya pótlás mikrosebészeti módszerrel átültetett vékonybéllel. *Orv Hetil*, 131: 1757-1760.
23. Cannon CR, Johns ME, Atkins Jr JP, Keane WM, Cantrell RW. (1982) Reconstruction of the oral cavity using the platysma myocutaneous flap. *Arch Otolaryngol*, 108: 491-494.
24. Carter SK. (1977) The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 4: 413-424.
25. Chambers SK, Chopyk RL, Chambers JT, Schwartz PE, Duffy TP. (1989) Development of leukemia after doxorubicin and cisplatin treatment for ovarian cancer. *Cancer*, 64: 2459-2461.
26. Chen WC, Hwang TZ, Wang WH, Lu CH, Chen CC, Chen CM, Weng HH, Lai CH, Chen MF. (2009) Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotehrapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. *Oral Oncol*, 45: 505-510.
27. Cho WCS. (2010) MicroRNAs: Potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol*, 42: 1273-1281.
28. Cohen M, Marshall M, Greager J. (1992) Early aggressive management of postoperative pharygocutaneous fistulas. *Plast Reconstr Surg*, 89: 56-61.
29. Coleman J. (1989) Reconstruction of the pharynx after resection for cancer: a comparison of methods. *Ann Surg*, 209: 554-561.
30. Cooper, JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK . (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med*, 350: 1937-1944.

31. Cox DR. Regression models and lifetables. (1972) *J R Stat Soc B*, 34: 187-220.
32. de Vicente JC, de Villalain L, Torre A, Pena I. (2008) Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy: a functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. *J Oral Maxillofac Surg*, 66: 2270-2275.
33. Demir Z, Velidedeoglu H, Celebioglu S. (2005) Repair of pharyngocutaneous fistulas with the submental artery island flap. *Plast Reconstr Surg*, 115: 38-44.
34. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*, 22: 69-76.
35. Doci R, Zucali R, LaMonica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M, Lozza L. (1996) Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: Results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 14: 2131-3125.
36. Eckhardt S. *Onkológia*. Springer Hungarica, Budapest, 1993: 51-57.
37. van Es RJJ, van Nieuw-Amerongen N, Slootweg PJ, Egyedi P. (1996) Resection margin as a predictor of recurrence at the primary site for T1 and T2 oral cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 122: 521-525.
38. Ferrari C, Bohling T, Benassi MS, Ferraro A, Gamberi G, Bacci G, Del prever A, Sangiorgi L, Ragazzini P, Sollazzo MR, Balladelli A, Picci P. (1999) Secondary tumors in bone sarcomas after treatment with chemotherapy. *Cancer Detect Prev*, 23: 368-374.
39. Forastiere AA, Trotti A. (1999) Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91: 2065-2066.
40. 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.
41. Fradis M, Podoshin L, Ben-David J. (1994) Post-laryngectomy pharyngocutaneous fistula-a-still unresolved problem. *J Laryngol Otol*, 109: 221-224.

42. Frasci G, D’Aiuto G, Comella P, D’Aiuto M, Di Bonito M, Ruffolo P, Iodice G, Petrillo A, Lastoria S, Oliviero P, Capasso I, Montella M, Siani C, Santangelo M, Vizioli L, Comella G. (2010) Preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) improves prognosis in locally advanced breast cancer patients: an update of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) randomised trial 9908. *Ann Oncol*, 21: 707-716.
43. Freedmann AM, Hidalgo DA. (1990) Full- thickness cheek and lip reconstruction with the radial forearm free flap. *Ann Plast Surg*, 25: 287-294.
44. Fujimoto Y, Hamamura Y, Inoue K, Shirasuna K, Urade M, Sugiyama M, Kogo M, Uchida Y, Matsuya T. (1989) Radial flap: a valuable fasciocutaneous flap for intra-oral reconstruction. *Osaka Daigaku Shigaku Zasshi*, 34: 370-377.
45. Fujino T, Maruyama Y, Inuyama I. (1981) Double-folded three myocutaneous flap to cover a total cheek defect. *J Maxillofac Surg*, 9: 96-100.
46. Futrell JW, Johns ME, Edgerton MT, Cantrell W, Fitz-Hugh GS. (1978) Platysma myocutaneous flap for intraoral reconstruction. *Am J Surg*, 136: 504-507.
47. Gaudi I, Kásler M. (2002) A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975-2001 között Magyarországon. *Magy Onkol*, 46: 291-295.
48. Gibson MK, Forastiere AA. (2004) Multidisciplinary approaches in the management of advanced head and neck tumors: state of the art. *Curr Opin Oncol*, 16: 220-224.
49. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA. (2005) Randomized phase III evaluation of cisplatin plus féuorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 23: 8128-8129.
50. Gibson MK, Forastiere AA. (2006) Reassessment of the role of induction chemotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol*, 7: 565-574.
51. Giralt JL, Gonzalez J, Campo JM, Maldonado J, Sanz X, Pamias J, Eraso A, Bescos S, Raspall G. (2000) Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx (a Phase II study). *Cancer*, 89: 939-945.

52. Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT, Weymuller EA Jr. (1995) Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck*, 17: 7-13.
53. Grau JJ, Estape J, Blanch J, Vilalta A, Castro V, Biete A, Daniels M. (1996) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of oral cancer stage III or IV. *Eur J Cancer*, 32: 238-241.
54. 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.
55. Grundman T, Kehrl W. (2003) Therapy if iatrogen pharyngocutaneous fistulas – possibilities of surgical treatment. *Laryngorhinootologie*, 82: 358-363.
56. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19: 4224-4237.
57. Hamakawa H, Bao Y, Takarada M, Tanioka H. (1998) Histological effects and predictive biomarkers of TTP induction chemotherapy for oral carcinoma. *J Oral Pathol Med*, 27: 87-94.
58. Hironaka, S, Ohitsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, Yoshida S, Nishimura M, Haruno M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A. (2003) Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3Nany M0 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57: 425-433.
59. Hoorweg JJ. (1994) Free vascularised jejunum interposition for pharyngoesophageal reconstruction after total laryngectomy. *Clin Otolaryngol*, 19: 496-501.
60. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP. (2011) Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 29: 3457-3465.

61. Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, Teramoto S, Akazawa K, Nagumo Y. (2011) Phase II Trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 Trial. *Anticancer Res*, 31: 1483-1487.
62. Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE, Scott C, Laramore GE, Al-Sarraf M. (1993) Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope*, 103: 64-68.
63. Jacobs C, Makuch R. (1999) Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: a subset analysis of the head and neck contracts program. *J Clin Oncol*, 8: 838-847.
64. Jeha S, Jaffe N, Robertson R. (1992) Second acute non-lymphoid blastic leukemia in two children following treatment with a cis-diamminedichloroplatinum-II-based regimen for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol*, 20: 71-74.
65. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. (2010) Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 60: 277-300.
66. Jeney A, Kovalszky I, Rásó E, Durand RE, Fűrész J, Lapis K. (1995) The biological activity of cisplatin and dibromodulcitol in combination therapy. *Br J Cancer*, 71: 317-321.
67. Jeney A, Kralovánszky J, Katona Cs, Al-Beheisi S, Tímár F. (1999) Változó szemlélet és gyarapodó lehetőségek a daganatos citosztatikus terápiában. *Magy Onk*, 43: 3-10.
68. Johnson JT, Bloomer WD. (1989) Effect of prior radiotherapy on postsurgical wound infection. *Head Neck*, 11: 132-136.
69. Kalavrezos N, Bhandari R. (2010) Current trends and future perspectives in the surgical management of oral cancer. *Oral Oncology*, 46: 429-432.
70. Katz AE, Grande DJ. (1986) Cheek-neck advancement-rotation flaps following Mohs excision of skin malignancies. *J Dermatol Surg Oncol*. 12: 949-955.
71. Kásler M. (1985) Radikális műtét utáni áthatoló mentum-defektus rekonstrukciója pectoralis major „gemini” lebennyel. *Orv Hetil*, 126: 2411-2413.
72. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. (2006) Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology*, 42: 789-794.

73. Kovács A, Kiss G, Fehér A, (1995-1996) Radial forearm flap in maxillo-facial surgery. *Acta Chir Hung*, 35: 149-158.
74. Kovács AF, Turowski B, Ghahremani MT, Loitz M. (1999). Intraarterial chemotherapy as neoadjuvant treatment of oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg*, 27: 302-307.
75. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Silva JF Jr, Magrin J. (2000) Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*, 22: 207-214.
76. Központi Statisztikai Hivatal 2010 – Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2008
77. Kuzon WM, Jejuri S, Wilkins EG, Schwarz WM. (1998) Double free-flap reconstruction of massive defects involving the lip, chin and mandible. *Microsurg*, 18:372-378.
78. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. (2005). The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*, 115: 629-639.
79. 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.
80. 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.
81. Lim RY, Strickland SA, Lim JW. (1993) Double cheek-cervical rotation flap for repair of facial defects. *W V Med J*, 89: 18-20.
82. Lindahl T. (1982) DNA repair enzymes. *Ann Rev Biochem*, 51: 61-87.
83. Loree TR, Strong EW. (1990) Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*, 160: 410-414.
84. 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.

85. Mäkitie AA, Irish J, Gullane PJ. (2003) Pharyngocutaneous fistula. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 11: 78-84.
86. McMahon JD, Devine JC, Hetherington J, Bryson G, McLellan D, MacIver C, Teasdale E, Jampana R. (2011) Involved surgical margins in oral and oropharyngeal carcinoma – an anatomical problem? *Br J Oral Maxillofac Surg*, 49: 172-175.
87. Mantel N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 50: 163-170.
88. Martin D, Pascal JF, Baudet J, Mondie JM, Farhat JB, Athoum A, Le Gaillard P, Peri G. (1993) The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. *Plast Reconstr Surg*, 92: 867-873.
89. Milano G, Etienne MC, Renee N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, Demard F. (1994) Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol*, 12: 1291-1295.
90. 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: 140-14
91. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. (2000) Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 122: 44-51.
92. Natvig K, Boysen M, Tausjo J. (1993) Fistulae following laryngectomy in patients treated with irradiation. *J Laryngol Otol*, 107: 1136-1139.
93. Németh Á, Gyöngyi Z, Nádas E, Ember Á, Olasz L, Nyárády Z, Skapinyecz J, Ember I. (2002) Effect of Cisplatin Treatment on Early Activation of Oncogenes In Vivo. *In Vivo*, 16: 307-310.
94. Németh Á, Nádas E, Gyöngyi Z, Olasz L, Nyárády Z, Ember A, Kvarda A, Bujdosó L, Arany I, Kiss I, Csejtei I, Ember I. (2003) Early effects of different cytostatic protocols for head and neck cancer on oncogene activation in animal experiments. *Anticancer Res*, 23: 4831-4836.

95. Németh Gy. Sugárterápia. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2001: 159-170.
96. Németh Zs, Velich N, Bogdán S, Ujpál, M, Szabó G, Suba Zs. (2005) The prognostic role of clinical, morphological and molecular markers in oral squamous cell tumors. *Neoplasma*, 52: 95-101.
97. Nitzan D, Bedrin L, Yahalom R, Talmi YP. (2005) The platysma myocutaneous flap. *Oper Tech Otolaryngol*, 16: 270-274.
98. Nyárády Z, Németh Á, Bán Á, Mukics A, Nyárády J, Ember I, Olasz L. (2006) A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer. *Anticancer Res*, 26: 1557-1562.
99. Oberna F, Takácsi-Nagy Z, Réthy A, Pólus K, Kásler M. (2005) Buccal mucosal transposition flap for reconstruction of oropharyngeal-oral cavity defects: An analysis of six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99: 550-553.
100. 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.
101. Olasz L, Szabó I, Horváth A. (1988) A combined treatment for advanced oral cavity cancers. *Cancer*, 62:1267-1274.
102. Olasz L. (1992) A B-V-M-M (Bleomycin- Vincristin- Mitolactol- Methotrexate) praeeoperatív chemoterápia helye a kiterjedt szájüregi laphámrák ellátásában. Kandidátusi értekezés.
103. Olasz L, Szabo I, Kwashie F, Horváth A, Királyfalvi L. (1992) Szájüregi laphámrákok preoperatív chemoterápiájának és sugárterápiájának összehasonlító vizsgálata. *Orv Hetil*, 133: 961-965.
104. 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.
105. Olasz L, Németh Á, Tóth B, Tóth T. (1998) Orocutan és pharyngocutan fistulák műtéti megoldása. *Orv Hetil*, 139: 2651-2654.

106. Olasz L, Kwashie F, Németh Á. (1999) Closure of an oropharyngocutaneous fistula in an irradiated patient. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 28: 364-365.
107. Olasz L, Németh Á, Nyárády Z, Tornóczky T, Királyfalvi L. (2000a) Kombinált ciszplatintartalmú kemoterápia randomizált vizsgálata a fej-nyak régióban lévő planocelluláris rákok kezelésében. *Orv Hetil*, 141: 2433-2437.
108. Olasz L, Németh Á, Nyárády Z. (2000b) Surgical closures of oropharyngocutaneous fistulas. *Plast Reconstr Surg*, 106: 1577-1581.
109. Olasz L, Németh Á, Kubatov M, Nyárády Z. (2000c) Kiterjedt facialis defektusok kettős lebenyes rekonstrukciója. *Orv Hetil*, 141: 2079-2083.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Ord RA, Avery BS. (1989) Side-by-side double paddle pectoralis major flap for cheek defects. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 27:177-185.

117. Ottó Sz, Kásler M. (2005) A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magy Onk*, 49: 99-107.
118. Ow TJ, Myers JN. (2011) Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Exper Otorhinolaryngology*, 4: 1-10.
119. Owens N. (1955) A compound neck pedicle designed for repair of massive faical defects: formation development and application. *Plast Reconstr Surg*, 15: 369-389.
120. 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, Fiorention 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.
121. Papazoglou G, Doundoulakis G, Terzakis G, Dokianakis D. (1994) Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. Incidence, cause, and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 103: 801-805.
122. Parise O Jr, Janot F, Lumoinski B, Massaad L, Albin N, Toussaint C, Verjus MA, Bonnay M, Gouyette A, Chabot GG. (1994) Thymidylate synthase activity, folates, and glutathione system in head and neck carcinoma and adjacent tissues. *Head Neck*, 16: 158-164.
123. Park SJ, Kim MJ, Kim YK, Kim SM, Park JY, Myoung H. (2010) Combined cetuximab and genistein treatment shows additive anti-cancer effect on oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett*, 292: 54-63.
124. Patel RS, Dirven R, Clark JR, Swinson BD, Gao K, O'Brien CJ. (2008) The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma. *Laryngoscope*, 118: 780-785.
125. Peng LW, Zhang WF, Zhao JH, He SG, Zhao YF. (2005) Two designs of platysma myocutaneous flap for reconstruction of oral and facial defects following cancer surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34: 507-513.

126. Pinnaro P, Cercato MC, Giannerelli D, Carlini P, Del Vecchio MR, Impiombato FA, Marzetti F, Milella M, Cognetti F. (1994) A randomized phase II study comparing sequential versus simultaneous chemo-radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Oncol*, 5: 513-519.
127. Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Colevas AD, Norris CM, Seroskie JD, Shin Dm, Olivares R, Garay CA. (2001) Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*, 19: 1096-1104.
128. Posnick JC. (1988) Use of a latissimus dorsi myocutaneous flap for closure of orocutaneous fistula of the cheek. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 46: 224-228.
129. Price LA, Hill BT. (1980) Safe and effective combination chemotherapy for squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Laryngol Otol*, 94: 89-90.
130. 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.
131. 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.
132. Rajacic N, Starovic B. (1993) Reconstruction of full-thickness cheek defects with a bi-paddled radial forearm flap. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 31:108-112.
133. 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.

134. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. (2008) Preoperative chemotherapy: updates of national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 26: 778- 785.
135. Rees R, Carey A, Shack B. (1987) Pharyngocutaneous fistulas in advanced cancer: closure with musculocutaneous flaps. *Am J Surg*, 154: 381-383.
136. Remenár É, Számel I, Budai B, Orosz Zs, Gaudi I, Kásler M, Gundy S. (2003) Szex szteroid- és hypophysishormon-szintek prognosztikus jelentősége fej-nyaki laphámrákban. *Magy Onkol*, 47: 155–159.
137. Rodgers LW Jr, Stringer SP, Mendenhall, WM Parsons, JT, Cassisi NJ, Million, RR. (1993) Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*, 15: 16-19.
138. Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, Sutton D, Errington D, Vaughan D. (2009) Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol*, 45: 201-211.
139. 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.
140. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. (1999) Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 17: 2676-2680.
141. Schmee F, Hanks GF. (1979) A simple method for regression analysis withensored data. *Technometrics*, 21: 417-432.
142. Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG (2000) Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*, 22: 34-41.
143. Shah JP, Gil Z. (2009) Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncol*, 45: 394-401.

144. Shestak KC, Roth AG, Jones NF, Myers N. (1993) The cervicopectoral rotation flap – a valuable technique for facial reconstruction. *Br J Plast Surg*, 46: 375-377.
145. Silvermann S Jr. *Atlas of Clinical Oncology, Oral Cancer*. American Cancer Society, Fifth Edition, 2003: 95-103.
146. Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulin AF, Huvos AG. (1999) Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck*, 21: 408-413.
147. Su T, Zhao YF, Liu B, Hu YP, Zhang WF. (2006) Clinical review of three types of platysma myocutaneous flap. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35: 1011-1015.
148. Suba Zs, Szabó Gy, Barabás J, Németh Zs. (1992) Histological evaluation of chemotherapeutically induced tumor regression. *Reg Cancer Treat*, 4: 313-319.
149. Sulfaro S, Frustaci S, Volpe R, Barzan L, Comoretto R, Monfardini S, Carbone A. (1989) A pathological assessment of tumor residue and stromal changes after intraarterial chemotherapy for head and neck carcinomas. *Cancer*, 64: 994-1001.
150. Sterne GD, Januszkiewicz JS, Hall PN, Bardsley AF. (1996) The submental island flap. *Br J Plast Surg*, 49: 85-89.
151. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. (2003) The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32: 30-34.
152. Szabó Gy, Kriedler J, Hollmann K, Kovacs A, Németh Gy, Németh Zs, Tóth-Bagi Z, Barabás J. (1999) Intra-arterial preoperative cytostatic treatment versus preoperative irradiation. A prospective, randomized study of lingual and sublingual carcinomas. *Cancer*, 8: 1381-1386.
153. Taylor SG IV, Murthy AK, Vannetzel JM, Colin P, Dray M, Caldarelli DD, Shott S, Vokes E, Showel JE, Hutchinson JC, Witt TR, Griem KL, Hartsell WF, Kies MS, Mittal B, Rebischung JL, Coupez DJ, Desphieux JL, Robin S, LePajolec C. (1994) Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 12: 385-395.

154. Tusndy G, Gaudi J, Rejt L, Ksler M, Szentirmay Z. (2008) A magyar daganatos betegek tllsi eslye a nemzeti rkregiszter adatai alapjn. *Magy Onkol*, 52: 339-349.
155. Uehara M, Helman JI, Lillie JH, Brooks SL. (2001) Blood supply to the platysma muscle flap: an anatomical study with clinical correlation. *J Oral Maxillofac Surg*, 59: 642-646.
156. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Wickery C, Sheiner A, Parker R, Schaefer J, Som P, Shapiro A, Lawson W. (1991) Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: a comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. *Laryngoscope*, 101: 935-950.
157. Vendelbo L, Overgaard J, Elbrond O. (1988) Pharyngocutaneous fistulae after laryngectomy. *Cancer*, 61: 673-678.
158. 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.
159. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, Edwards CL, Hord M, Steger M, Kaplan AL, Kieback D, Fishman A, Kavanagh JJ. (1997) Phase III study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 15: 625-631.
160. Vogl SE, Lerner H, Kaplan BH, Camacho F, Cinberg J, Schoenfeld D. (1982) Mitomycin C, methotrexate, bleomycin and cis-diammine dichloroplatinum II in the chemotherapy of advanced squamous cancer of the head and neck. *Cancer*, 50: 6-9.
161. Vokes E, Mick R, Lester EP, Panje WR, Weichselbaum RR. (1991) Cisplatin and fluorouracil chemotherapy does not yield long-term benefit in locally advanced head and neck cancer: results from a single institution. *J Clin Oncol*, 9: 1376-1384.

162. Vokes E, Kies M, Haraf DJ, Mick R, Morau WJ, Kozloff M, Mittal B, Pelzer H, Wenig B, Panje W. (1995) Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol*, 13: 876-883.
163. 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.
164. Volling P, Schroeder M, Muller RP, Ebeling O, Quirin R, Stennert E. (1994) Induction chemotherapy in primary resectable head and neck tumors: prospective randomized trial. *Int J Oncol*, 4: 909-914.
165. Vries De J, Myers E, Johnson J, Shestak K, Sehuserman MA, Petruzzelli GJ, Jones NF, Wagner R. (1990) Jejunal interposition for repair of stricture or fistula after laryngectomy. *Ann Otol Rhino Laryngol*, 99: 496-498.
166. Wada T, Harada T, Morita N, Oomata T, Koizumi T, Kawashima T, Sakamoto T. (1995) Chemotherapy administered using two-route infusion of cisplatin and sodium thiosulfate and intravenous infusion of vinblastine and peplomycine in patients with oral cancer. *Clin Ther*, 17: 280-289.
167. Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasms. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1990: 110-206.
168. Wieand HS. (1984) Application of nonparametric statistics to cancer data. *Handbook of Statistics*, 4: 771-790.
169. Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A, Leher A, Neukam FW, Kessler P. (2003) Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study-first results. *Strahlenther Onkol*, 179: 682-689.
170. Withers HR, Thames HD Jr, Flow BL, Mason KA, Hussey DH. (1978) The relationship of acute to late skin injury in 2 and 5 fraction per week gamma ray therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 4: 595-601.
171. Wittes RE. (1981) Combination chemotherapy of head and neck cancer in the United States. *Recent Results Cancer Res*, 76: 276-289.

172. Woolgar JA, Rogers S, West CR, (1999) Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol*, 35: 257-265.
173. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. (2003) Cervical lymph node metastasis in oral cancer: The importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol*, 39: 130-137.
174. Woolgar JA, Triantafyllou A. (2005) A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol*, 41: 1034-1043.
175. Yamamoto Y, Minakawa H, Sugihara T, Shintomi Y, Nohira K, Yoshida T, Igawa H, Ohura T. (1994) Facial reconstruction with free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg*, 94: 483-489.
176. Yuen JC, Zhou AT, Shewmake K. (1996) Double skin paddle fibular flap for a through-and-through oromandibular defect. *Ann Plast Surg*, 37: 111-115.
177. Zidan J, Kuten A, Rosenblatt E, Robinson E. (1997) Intensive chemotherapy using cisplatin and fluorouracil followed by radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*, 33: 129-135.
178. 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.

X. A disszertáció alapját képező saját irodalom jegyzéke

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, Tornóczy 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, Tornóczy 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, Tornóczy 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)

Az összesített impakt faktor: 16,532.

XI. 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 támogatásért.

Köszönöm a patológiai- 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.