

A brachytherápia szerepe az ajak-szájüregi daganatok kuratív ellátásában

Ferenczi Örs dr.¹ ■ Major Tibor dr.^{1,2} ■ Takácsi-Nagy Zoltán dr.^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

A szájüregi daganatok kuratív kezelésében az elsődlegesen választandó műtét mellett a sugárterápiának is jelentős szerepe van. A lokális tumormentesség biztosításához azonban dóziseszkáláció szükséges. Ennek külső besugárással való megvalósítása a környező normálszövetek fölösleges dózisterhelésével és az ebből következő mellékhatások előfordulásának emelkedésével jár. A brachytherápia (BT) – amelynek során radioaktív sugárforrást/sugárforrásokat juttatunk a tumorba vagy annak közelébe – lehetővé teszi a helyileg magasabb dózis leadását a környező ép szövetek kímélésével. A BT a korai, T1–2N0 stádiumú szájüregi tumoroknál – kedvező prognosztikai faktorok mellett – akár kizárólagosan vagy mint posztoperatív egyedül alkalmazott terápiás modalitás jön szóba. Kedvezőtlenebb prognózis esetén vagy előrehaladottabb stádiumban (T3–4 vagy N+) a műtétet és/vagy a percutan irradiációt kiegészítő eljárás-ként alkalmazható kedvező sugárfizikai tulajdonságai miatt. A kis dózisteljesítményű (low-dose-rate, LDR) BT-t már évtizedek óta alkalmazzák a terápiában, de ezt kezdi kiszorítani a nagy dózisteljesítményű (high-dose-rate, HDR), illetve a pulzáló dózisteljesítményű (pulse-dose-rate, PDR) BT. A jelen áttekintő tanulmány célja irodalmi adatok alapján a BT szerepének és indikációjának ismertetése a szájüregi daganatok kuratív kezelésében, alrégiókra lebontva. *Orv Hetil.* 2021; 162(37): 1471–1479.

Kulcsszavak: szájüregdaganat, korai stádium, brachytherápia, HDR

The role of brachytherapy in the curative treatment of oral cavity tumors

Radiation therapy plays a significant role in the curative treatment of oral cavity tumors, in addition to the primary choice of surgery. However, dose escalation is required to ensure local tumor control. Its implementation with external irradiation is accompanied by an unnecessary dose exposure to the surrounding normal tissues and an increase in the incidence of consequent side effects. Brachytherapy (BT), in which a radiation source/sources is/are placed inside or close to the tumor, allows a higher dose to be delivered locally, sparing the surrounding intact tissues. In addition to favorable prognostic factors in early T1–2N0 stage oral cavity tumors, BT is considered either exclusively or as a sole postoperative therapeutic modality. At less favorable prognosis or at a more advanced stage (T3–4 or N+), BT can be used as a complementary procedure after surgery and/or percutaneous irradiation based on its favorable radio-physical properties. Low-dose-rate (LDR) BT has been used in the therapy for decades, but recently it has been replaced by high-dose-rate (HDR) and pulse-dose-rate (PDR) BT. The purpose of this review is to describe the role and indications of BT in the treatment of oral cavity tumors categorized into subregions, based on the literature data.

Keywords: oral cavity tumors, early stage, brachytherapy, HDR

Ferenczi Ö, Major T, Takácsi-Nagy Z. [The role of brachytherapy in the curative treatment of oral cavity tumors]. *Orv Hetil.* 2021; 162(37): 1471–1479.

(Beérkezett: 2021. február 10.; elfogadva: 2021. március 3.)

Rövidítések

⁶⁰Co = kobalt-60; ¹²⁵I = jód-125; ¹³⁷Cs = cézium-137; ¹⁹²Ir = irídium-192; ¹⁹⁸Au = arany-198; ²²⁶Ra = rádium-226; AL = (afterloading) utántöltés; BT = brachytherápia; DST = daga-

natspecifikus túlélés; GEC = (Groupe Européen de Curiethérapie) Európai Brachytherápiás Csoport; Gy = gray (az elnyelt dózis mértékegysége); HDR = (high-dose-rate) nagy dózisteljesítményű; IMRT = (intensity-modulated radiation therapy)

intenzitásmodulált radioterápia; LDR = (low-dose-rate) kis dózisteljesítményű; LN = lágyszövet-necrosis; LTK = lokális tumor-kontroll; N = nodus; ON = osteonecrosis; PDR = (pulse-dose-rate) pulzáló dózisteljesítményű; R = reszekció; T = tumor

A szájüregi laphámrákok sorrendben a hatodik leggyakoribb tumorcsoport. 2012-ben a világon 202 000 új szájüregtumoros esetet jelentettek [1]. Magyarországon 2017-ben 780 új beteget igazoltak, és 281-en hunytak el ilyen típusú betegségben [2, 3]. Előfordulásuk sokkal magasabb a fejlődő országokban; kialakulásukban az alkohol és a dohányzás mellett a rossz orális higiénés viszonyoknak, illetve az ajak malignus elváltozásainál a túlzott napsugárzásnak és az immunszuppresszióknak (vese- és májtranszplantációt követően) is jelentős szerepe van. A szájüregi daganatok kezelésében a műtétnél van elsődleges szerepe, azonban a kisebb elváltozások lézerreszekcióval, krioterápiával vagy sugárkezeléssel is gyógyíthatók, az operációval azonos eredményességgel. Előrehaladott esetekben a műtét és – a nyaki metastasisok előfordulási gyakoriságának növekedése miatt – az azt követő posztoperatív irradiáció ± kemoterápia, irresekábilis tumoroknál a radioterápia és a daganatellenes gyógyszerek kombinációja a leghatékonyabb [4–6].

A céltérfogatnak (daganat vagy annak helye a műtét után) maximális dózissal külső besugárzással történő ellátása a környező kritikus szervek (nyálmirigyek, állcsont, rágóizmok stb.) szükségtelen sugárterhelését okozza, ezáltal növelve a normálszövetekben föllépő mellékhatások (xerostomia, osteoradionecrosis, fibrosis, trismus stb.) előfordulását. Noha a manapság alkalmazott intenzitásmodulált radioterápia (IMRT) jelentősen csökkentheti a sugárzás okozta toxicitást, a radioaktív izotóppal végzett közelbesugárzás, az úgynevezett brachytherápia (BT) – amelynek során sugárzó forrást/forrásokat juttatunk a tumorba vagy annak közelébe – mégis a legjobb választásnak tűnhet a dózis emeléséhez a szájüreg daganatainál is, alkalmazásával ugyanis a rövid kezelési időszak alatt, a sugárforrás körül kialakuló meredek dózisesés következtében, a sugárzással összefüggő normálszövet-károsodás minimalizálható [7]. A XX. század végéig a low-dose-rate (LDR) BT volt az arany standard, az ezzel kapcsolatos széles körű tapasztalatoknak nagy irodalmuk van [7, 8]. Manapság az LDR BT-t a világ számos intézményében fölváltotta a high-dose-rate (HDR) és a pulse-dose-rate (PDR) BT, mely technikák alkalmazásakor – az elsövel ellentétben – a távvezérelt sugárforrás tartózkodási idejének változtatásával a dóziseloszlás optimalizálható [7, 8]. Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a HDR BT a lokális tumor-kontroll (LTK) és a szövődmények tekintetében egyenértékű az LDR BT-vel [7–11]. A szájüregi tumorok ellátásában a BT-nek mint kizárólagos sugaras kezelésnek a leginkább az ajak, a bucca, a kemény szájpad, a szájfenék és a nyelv kezdeti stádiumú daganatainál van jelentősége. Előrehaladot-

tabb esetekben a külső besugárzást kiegészítő eljárás-ként is alkalmazható.

Az alábbi áttekintő közleményben a BT indikációit és eredményeit ismertetjük a szájüreg primer tumorainak kuratív kezelésében, röviden megemlítve az adott alrégió carcinomáinak onkológiai sajátosságait és általános terápiás elveit.

A dolgozat megírásához az elmúlt közel 30–40 év szakirodalmának nagyobb betegszámú és megfelelő statisztikai elemzéssel rendelkező releváns cikkeit, tanulmányait használtuk föl. Az interneten a MEDLINE® (via PubMed) program segítségével – a „brachytherápia, HDR, LDR, PDR és ajak-szájüregi (bucca, hard palate, floor of mouth, tongue) tumorok” szavak alapján – végeztük a keresést.

Ajak

A daganat 95%-ban az alsó ajakról indul ki, 90%-ban laphám- és mindössze 10%-ban bazálsejtes carcinoma [12]. Hazánkban 2017-ben 226 új beteget és 17 halálesetet rögzítettek [2, 3]. A diagnózis idején a szövettani differenciáltságtól (I–III.) függően 7%-ban, 23%-ban és 35%-ban, míg a tumorméret alapján (T1–T3) 5%-ban, 52%-ban és 73%-ban fordulhat elő nyaki metastasis [13]. Az 5 éves túlélés – műtéttel és/vagy besugárzással – T1-nél 90–95%, T2-nél 75–85%, ami a stádium előrehaladtával drasztikusan romlik [14]. A bőr érintettsége növeli a helyi és a cervicalis recidívák kialakulásának valószínűségét. T2–4 esetén, bőr- és commissurainfiltrációnál, a nyak elektív ellátása javasolt. Kezdeti stádiumban (T1–2) a kezelése műtét vagy radioterápia, ezen belül is gyakran BT (*I. ábra*). Amennyiben a laesio az ajak kevesebb mint 30%-át foglalja el, V-excisio és primer zárás indokolt [13]. A commissura érintettsége esetén funkcionális okokból BT ajánlott. Nyaki nyirokcsomóáttéttnél, T3–4 esetén, műtét – szükség esetén rekonstrukcióval – és posztoperatív radioterápia ajánlott. Nem reszekábilis, illetve 5 cm-nél nagyobb daganatoknál a külső besugárzás kombinációja javasolható BT-vel [12]. A szövetközi sugárzás kontraindikációját a csontérintettség vagy a kiterjedt szövetelhalás veszélye képezheti; ez utóbbi esetben széles excisio és plasztikai helyreállítás preferált [12–14]. BT során az ép szövetek (mandibula) védelmére 2 mm vastagságú ólmot tartalmazó akril használata javasolt. A BT-t posztoperatív céllal, 5 mm-nél kisebb sebészi szél miatt alkalmazva pT1-nél (n = 20) 100%-os LTK-t értek el [15]. A HDR és LDR kezeléseket összehasonlítása sem az eredményekben, sem a mellékhatásokban nem mutatott eltérést. *Ghadjar és mtsai* [9] elemzésében, amelyben 70 beteg LDR (60 Gy), 33 beteg HDR (9 × 4 Gy) BT-ben részesült – 35-en közülük érintett sebszél miatt – 93–93%-os LTK-t mértek, súlyos toxicitást egyik csoportban sem tapasztalva. Egy másik összehasonlító tanulmányban (99 LDR- vs. 104 HDR-eset) az LTK T1-, T2-, T3- és T4-daganatoknál 94,9% vs. 95,2%, 100% vs. 100%, 86,6% vs. 94,1% és 89,3% vs. 80% volt, megfelelő



A



B

1. ábra | Ajaktumor interstitialis brachytherápiája. Az ideiglenesen beültetett műanyag katéterek (implantátumok) műanyag gombokkal vannak rögzítve. A: kezelés előtt. B: kezelés után 8 héttel

sorrendben, az LDR-nél 15,1%-os és 1%-os lágyszövet-, illetve osteonecrosis (LN, ON), míg a HDR-nél ilyen toxicitás nem lépett föl [16]. Az ajaktumorkok (T1–4) kizárólagos BT-jével – ^{192}Ir izotóp alkalmazásával – kapcsolatos jelentősebb vizsgálatokban a BT dózisa 62–76 Gy (LDR), 9×5 Gy (HDR), illetve 70 Gy (PDR) volt. Az 5 éves LTK 90–95,5%, a teljes túlélés 64–76%, míg az LN 0–13% között alakult [7].

Pofanyálkahártya

A bucca tumorai a szájüregi tumorok megközelítőleg 2%-át teszik ki. Az 1 cm vagy annál kisebb elváltozások ellátása műtéttel történik, hacsak az ajakzug nem érintett.



2. ábra | Buccatumor szövetségi sugárkezelése ideiglenesen beültetett műanyag katéterek segítségével. Az implantátumok gombokkal vannak rögzítve

Ez esetben a sugárkezelés jobb kozmetikai és funkcionális eredményt adhat. A nagyobb, 2–3 cm-es neoplasziák műtéttel vagy radioterápiával egyaránt kezelhetők. Előrehaladottabb stádiumban az operatív és a posztoperatív radioterápia kombinációja jön szóba [17]. A nyak elektív ellátása T1 esetén (átmérő ≤ 2 cm, az invázió mélysége < 5 mm) nem javasolt. Ezt támasztja alá Fang és mtsai [18] 175 betegen végzett retrospektív elemzése, amely nem talált különbséget a lokoregionális daganatmentesség tekintetében a disszekált, illetve az obszervált páciensek között (92% vs. 90%, $p = 0,668$). Vedasoundaram [19] véleménye szerint ($n = 33$) a HDR BT (2. ábra) mint elsődleges kezelés vagy mint kiegészítés (boost) külső besugárzás után a műtéttel összehasonlítható, ugyanakkor a szervmegőrzés miatt a műtétnél kedvezőbb funkcionális és kozmetikai eredményt biztosít. A Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) által végzett legnagyobb multicentrikus vizsgálatban, amelyben 748 beteg közül 31% egyedüli BT-ben, 11% külső besugárzás + BT-ben, 36% kizárólagos külső besugárzásban és 22% műtét és külső besugárzás kombinációjában részesült, a lokális recidíva, illetve residuum aránya 19%-nak, 35%-nak, 35%-nak és 22%-nak adódott a négy betegcsoportban [20]. A HDR és LDR BT összehasonlításában az 5 éves LTK 82%, illetve 72% ($p = 0,44$), míg az ON előfordulása 0% vs. 13% volt [19].

A buccatumor (T1–4) BT-jével kapcsolatos fontosabb vizsgálatokban a BT dózisa LDR-nél (^{192}Ir , ^{137}Cs , ^{226}Ra , ^{198}Au , ^{125}I izotópokkal) 42,8–110 Gy, HDR-nél (^{192}Ir) $11 \times 3,5$ Gy vagy $9-10 \times 6$ Gy (kizárólagos BT), illetve $6 \times 3,5$ Gy vagy $4-8 \times 6$ Gy (boost) volt. Az 5 éves LTK 76,4–87,2%-os, a teljes túlélés 55,2%-os eredményt adott; LN 3%-ban, ON 5–6%-ban alakult ki [17, 19, 21].

Kemény szájpád

A kemény szájpád daganatai az összes fej-nyaki tumor mindössze 0,5%-át adják. Terápiája általában műtét, amely előrehaladott stádiumban protetikai rekonstrukciót is igényel. A BT-vel kapcsolatos irodalom nem jelentős, de kis, T1-tumornál a BT szerepe (ennek úgynevezett „moulage” formája) kiemelhető mint lokálisan rendkívül hatékony, szervmegőrző modalitás. *Ealla és mtsai* [22] T1N0-daganatoknál (n = 6) 42–45 Gy/3 Gy (HDR – ^{192}Ir) dózist kiszolgáltatóval 100%-os LTK-t értek el, kizárólag mucositis kialakulása mellett. Intraoralis szkener segítségével három dimenzióban kinyomtatott szájpadi moulage alkalmazásáról is beszámolnak az irodalomban [23].

Szájfenék

A szájüregtumorok közel 37%-a szájfenékdaganat [1]. Hazánkban 2017-ben 182 új beteget igazoltak, miközben 78-an hunytak el a betegségben [2, 3]. Kezelése elsődlegesen a műtét, a kisebb laesiók azonban transoralis lézerebéssel, külső sugárkezeléssel és/vagy BT-vel is gyógyíthatók, amennyiben a daganatok a mandibulához nem fekszenek hozzá. Előrehaladott stádiumban kombinált gyógymód és helyreállító sebészet alkalmazása indokolt [4–6].

Irodalmi adatok alapján a T1–2-es szájfenékdaganatok LTK-ja, teljes és daganatspecifikus túlélése (teljes túlélés, DST) közel azonos BT-vel vagy műtéttel. Az előbbivel tumornagyságtól függően 65–93%-os, illetve 43–95%-os, az utóbbival 75–90%-os, illetve 62–95%-os LTK-t és DST-t közölnek az irodalomban [24–27]. *Hicks és mtsai* [24] egyedüli műtéttel T1-nél 95%-os, T2-nél 86%-os teljes túlélést értek el. Az LTK az összes betegre vonatkoztatva 8%-nak adódott. Az okkult cervicalis metastasisok incidenciája T1-nél 21%, T2-nél 62% volt, felhívva a figyelmet a nyak ellátására is. A szájfenéktumor (T1–3) egyedüli BT-jéről beszámoló, nagy betegszámú közleményekben – LDR-nél (^{192}Ir , ^{198}Au) 60–85 Gy-t, míg HDR-nél (^{192}Ir) 8–10 × 6 Gy-t alkalmazva – 72–94%-os 5 éves LTK-ról és 43–76%-os teljes túlélésről, valamint 7–14%-os LN-ről és 4,2–16%-os ON-ről számoltak be [28–31]. *Strnad és mtsai* [32] 67 beteget (T1–4) 50–64 Gy dóziszú PDR (^{192}Ir) BT-vel kezeltek. 6 páciens kapott kizárólag BT-t, míg a többiek reszekcióban (81% R0) ± nyaki dissectióban, majd posztoperatív BT-ben ± külső besugárzásban részesültek. Az 5 éves LTK 87%-os, a teljes túlélés 77%-os volt, 9,7%-os LN-nel és 7,2%-os ON-nel. A szakirodalomban a szájfenék egyedüli posztoperatív BT-jével kapcsolatosan kevés közlemény található, alacsony betegszámmal [33–36]. *Mendenhall és mtsai* [33] 6 betegnél (T1–2N0) 60 Gy dóziszú LDR BT-t végeztek az excisiót követően. Az 5 éves LTK, a DST és a teljes túlélés 100%, 100% és 66% volt, 57%-os ON kialakulása mellett. *Ange és mtsai* [34] szintén 6 esetben (T1–2N0) alkalmaztak BT-t (55–60 Gy, LDR) a műtét után.



3. ábra

Szájfenéktumor szövetközi sugárkezelése ideiglenesen beültetett műanyag katéterek segítségével (oldalirányú ellenőrző röntgenfelvétel), melyek a nyelv felszínén és az áll alatti bőrfelszínen gombokkal vannak rögzítve

Az LTK 100% volt. Necrosis 17%-ban alakult ki. *Lapeyre és mtsai* [35] munkájában 17 esetben (T1–2N0), LDR-technikával átlagosan 60 Gy-t leadva, 83%-os LTK-t értek el. LN vagy ON 14%-ban, illetve 6%-ban jelentkezett. HDR BT-vel kapcsolatos vizsgálatról mindössze két közlemény található az irodalomban, ahol az egyikben 30 betegből csak 1 volt sublingualis tumoros [36]. Az Országos Onkológiai Intézet retrospektív analizisében *Ferenczi és mtsai* [37] 1998 és 2017 között kezelt 44 beteg (T1–3) adatait dolgozták fel, és 10–48 Gy-t leadva 89%-os LTK-t és 52%-os teljes túlélést értek el 9%-os LN előfordulásával (3. ábra).

Nyelv

A szájüreg tumorai a leggyakrabban a nyelvből indulnak ki. Magyarországon 2017-ben 277 új nyelvdaganatot és ebből adódó 118 halálesetet regisztráltak [2, 3]. A fentebb már említett lokalizációkhoz hasonlóan a nyelv daganatainak ellátása is elsődlegesen műtéttel történik, de kisebb elváltozásoknál a lézer, a külső sugárkezelés és/vagy a BT is szóba jön. Kiterjedtebb neoplasiáknál kombinált terápia – szükség esetén rekonstrukcióval – indokolt [4–6].

Egy 170 esetet földolgozó vizsgálatban, amelyben 105-en definitív radioterápiában ± nyaki dissectióban, illetve 65-en műtétben ± posztoperatív radioterápiában részesültek, a 2 éves LTK T1–2-nél ugyanolyan (76% vs. 76%) volt, de T3-nál és T4-nél már a műtétes karon mutatkozott kedvezőbb eredmény (45% vs. 82% és 0% vs. 67%) [38]. *Strnad és mtsai* [32] 103 beteget (T1–4) 50–64 Gy dóziszú PDR (^{192}Ir) BT-vel kezeltek. 19 páciens kapott kizárólag BT-t, míg a többiek reszekcióban (73% R0) ± nyaki dissectióban, majd posztoperatív BT-ben ± külső besugárzásban részesültek. Az 5-éves LTK 78%-os, a teljes túlélés 67%-os volt, 9,7% és 7,2% arányú LN-nel és ON-nel. Egy másik tanulmányban periopera-

tíve (tumorexstirpatio közben beültetett katéterekkel) 10 × 4 Gy HDR BT-t végezve T1–2N0 esetben (n = 26) 100%-os LTK-t és 92,3%-os teljes túlélést (5 éves) közöltek késői toxicitás kialakulása nélkül [39]. A nyelvdaganat (T1–4) BT-jével foglalkozó jelentősebb vizsgálatokban – LDR-nél (¹⁹²Ir, ¹⁹⁸Au, ²²⁶Ra, ¹³⁷Cs, ⁶⁰Co) 70–75 Gy-t, HDR-nél (¹⁹²Ir) 11 × 4 Gy-t vagy 10 × 5–6 Gy-t, boostnál 6 × 3 Gy-t leadva – 67–94%-os 5 éves LTK-t, 47–88,7%-os teljes túlélést értek el, 1,4–19,8%-os LN- és 4–12%-os ON-előfordulással [28, 39–45]. *Goineau és mtsai* [46] egyedüli posztoperatív BT-t (LDR) alkalmaztak 112 betegen (T1–2N0), 76%-os, 67%-os és 56%-os LTK-t, DST-t és teljes túlélést (5 éves) elérve. LN 22%-ban jelentkezett. *Lapeyre és mtsai* [35] a tanulmányukban – ugyanilyen indikációval – 19 esetről (T1–2N0) számolnak be (LDR, 60 Gy) 95%-os LTK-val, 14%-os és 6%-os LN-nel és ON-nel. *Ange és mtsai* [34] 17 betegnél (T1–2N0, LDR, 55–60 Gy) műtét utáni egyedüli BT-vel 100%-os LTK-t és 18%-ban jelentkező necrosist igazoltak. *Petera és mtsai* [36] 29 beteget posztoperatív HDR BT-vel kezeltek (T1–3N0) 18 × 3 Gy dózissal, és 85,4%-os LTK-t, 73%-os teljes túlélést értek el, 7%-os LN-nel és 3%-os ON-nel. A besugárzásoknál a mandibula felé 3 mm-es ólomvédelmet alkalmaztak.

Megbeszélés

A szájüreg aktív szerepet játszik mind a nyelésben, mind a hangképzésben. Az itt kialakuló daganatok kezelése során figyelembe kell venni ezen funkciók lehetőség szerinti megtartását, illetve károsodásuk csökkentését. Először is a műtét, szükség esetén rekonstrukcióval kiegészítve, ezt követően a külső besugárzás és a BT – egyedül vagy egymással kombinálva – képezik a terápia alapjait. A nyak sugárkezelését nem igénylő, T1–2N0 statusú esetekben a BT végezhető önállóan, ugyanakkor a regionális áttétképződés szempontjából magas rizikójú N0 statusnál (tumoros invázió ≥5 mm, nyirokérbetörés) elektív nyaki műtéttel vagy irradiációval kombinálva; magasabb stádiumban (T3–4) vagy metastaticus lymphoglandulánál műtéttel ± külső besugárzással kiegészítve. Az előrehaladottabb eseteknél (T3–4), illetve bizonyos kedvezőtlen prognosztikai faktoroknál (pozitív vagy közeli sebszél [<5 mm], nyirokérbetörés, perineurális invázió) – amelyeknél a szükséges tervezett dózis és/vagy a kezelt céltérfogat is gyakran nagyobb – a tumor vagy tumorágy területének további célzott kezelése teheti szükségessé a külső besugárzásnál kedvezőbb sugárfizikai adottsággal rendelkező, kiegészítő BT alkalmazását. Inoperábilis betegeken szintén egyedül vagy külső besugárzással B-val kombinálva lehetséges terápiás alternatíva [5, 8, 10]. A BT kontraindikációját a direkt osseális és a >1 cm-es gingivainfiltráció képezi, amelyek nemcsak a csontelhalás rizikóját növelik, de az LTK-t is kedvezőtlenül befolyásolják. Ezt támasztja alá *Mazeron és mtsai* [47] vizsgálata, amelyben T1–2-es szájfenéktumoroknál a

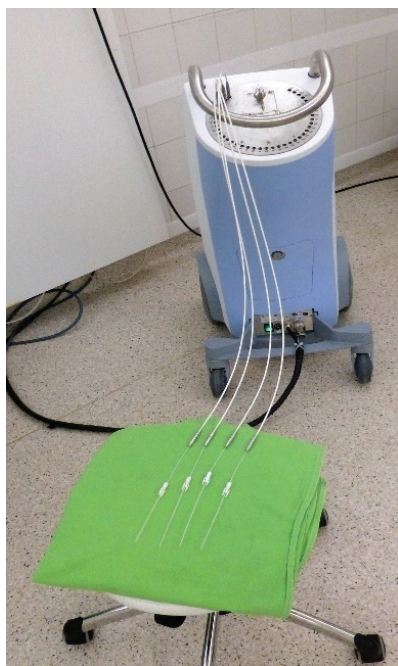
lokális tumormentesség 86% vs. 50% volt, gingivára terjedés nélkül, illetve terjedéssel. A fentiekben leírt eredményekből látható, hogy kizárólag irradiációval, T1–2-es tumoroknál, BT ± külső besugárzás alkalmazásával 72–94%-ban érhető el 5 éves lokális tumormentesség. A leginkább interstitialis formában végzett BT-nek számos technikája ismert, attól függően, hogy miként kerül az izotóp a céltérfogat szövetei közé: közvetlen izotópmag- (ún. „seed”) beültetéssel vagy speciális – csak a terápia idejére alkalmazott – segédimplantátumok (guide gutter [vezetőcsatorna] – hairpin [hajtű] módszer, merev fémtű, hajlékony műanyag katéter) segítségével. Az előbbinél az izotóp (például ¹⁹⁸Au, ¹²⁵I) a lebomlása után is a szövetek között marad, míg az utóbbinál (a leggyakrabban ¹⁹²Ir) a terápiát követően eltávolításra kerül az implantátumokkal együtt. Szájpadtumoroknál individuálisan készített protézis (moulage – öntvény) alkalmazásával (ebbe kerülnek a segédimplantátumok) jut a sugárzó izotóp a tumorfelszín közelébe. A szövetközi kezelésnél műtéti körülmények között, körülbelül 20 perces altatásban, míg ajaktumoroknál és moulage-módszernél lokális anesztéziában történik az implantátumok behelyezése. A hazánkban alkalmazott HDR-technikánál erre a célra műanyag katétereket használnak (lásd 1–4. ábra). Ebben az esetben a sugárforrások a számítógépes besugárzástervezést követően az izotópot tartalmazó, úgynevezett utántöltéses, 'afterloading' (AL-) készülékből távvezérelve kerülnek az implantátumokba. Az implantátumok számát a céltérfogat kiterjedése határozza meg. Egymástól való távolságuk 1–2 cm között változik. A kezelési idő alkalmanként pár percre tart.

T1–2-es daganatoknál az N0 statusú nyak elektív ellátásának szükségességét – dissectióval vagy irradiációval – számos tényező határozza meg. A tumoros invázió mélységének jelentőségére *Fukano és mtsai* [48] hívták föl a figyelmet. Nyelvtumoroknál >5 mm mélységi terjedésnél 64,7%-ban, míg ezen érték alatt 5,9%-ban találtak szubklinikus nyaki áttétet. *Potharaju és mtsai* [39] dissectio nélkül ellátott nyelvrákos betegeknél 79,7%-os, illetve 0%-os ($p = 0,0001$) regionális kontrollt detektáltak 6 év után, ≤ 5 vs. >5 mm mélységet megadva. Más szerzők szájüregi rákoknál T2-től elektív műtétet javasolnak, kiemelve a műtét segítségével nyerhető pontos nyaki patológiai statust [49]. A perineurális invázió (\pm) és a nyirokérbetörés (\pm) prognosztikai szerepét is hangsúlyozzák. Az előbbinél 71%-ban vs. 36%-ban, az utóbbinál 88%-ban vs. 38%-ban volt detektálható regionális áttét a követés során nyelvi és szájfenéki lokalizációnál, N0 statusú nyaknál [50]. Számos közlemény a BT – mint lokális dóziskiemelést lehetővé tevő és ezáltal az LTK-t növelő módszer – szerepének jelentőségét hangsúlyozza a külső besugárzással szemben. *Pernot és mtsai* [51] retrospektív analízisükben T2N0 statusú nyelvtumoroknál kizárólagos BT-vel 89,8%-os, míg külső besugárzás + BT-vel csupán 50,6%-os 5-éves LTK-t értek el. *Wendt és mtsai* [52] I–II. stádiumú nyelvcarcinoma esetén szignifikánsan jobb 2 éves LTK-t találtak, ha a BT-t kiegészítő

külső besugárzás dózisa <40 Gy volt, összehasonlítva a ≥ 40 Gy értékekkel (92% vs. 65%; $p = 0,01$). *Ichimiya és mtsai* [53] I. stádiumú nyelvtumoroknál 89,9%-os vs. 68,4%-os 5 éves LTK-t igazoltak ($p = 0,003$) BT + külső besugárzás, illetve külső besugárzás alkalmazásával. *Daly és mtsai* [54] a BT-t a külső besugárzás korszerű formájával, az IMRT-vel összehasonlítva ez utóbbinál – beleértve az előrehaladott, inoperábilis szájüregi tumorokat is – 60%-os, míg BT \pm külső besugárzás alkalmazásával 67–94%-os LTK-t tapasztaltak. Az IMRT-technika hátránya a BT-vel szemben, hogy a besugárzandó terület még pontosabb definiálása szükséges a céltérfogat-tévesztés elkerülése érdekében. A szervmozgás, a fogászati műtermékek, a műtétet követő anatómiai eltérések nagyban megnehezítik a céltérfogat-meghatározás és a besugárzás pontosságát. A két modalitás dozimetriáját vizsgálva azonos dóziskonformitás, de a gerincvelő tekintetében kedvezőbb dózisterhelés érhető el BT-vel, továbbá a tervezési idő is rövidebb [55]. *Akiyama és mtsai* [56] nyelv- és szájfenéktumoroknál a kritikus szervek dózisterhelését vizsgálva, a BT esetében az IMRT-vel szemben szignifikánsan alacsonyabb értékeket találtak az ellenoldali submandibularis nyálmirigyet ért átlagos dózis (Dmean) százalékos értékeit vizsgálva (8,2% vs. 16,9%, $p < 0,05$). A külső besugárzás és a BT kombinációjánál a percutan adott 45–50 Gy után 20–35 Gy BT-kiegészítést (boost) javasolnak LDR/PDR-nél, míg napi 2×3 Gy-t vagy 2×4 Gy-t 21–30 Gy, illetve 16–34 Gy összdózisig HDR-nél [8, 57]. Számos szerző ajánlása, hogy a külső besugárzás és a BT közötti időintervallum ≤ 20 nap legyen a daganatsejtek repopuláció okozta LTK-csökkenésének kivédése miatt [58]. Kizárólagos BT-nél LDR/PDR technikával 60–70 Gy-t, míg HDR-rel – a leggyakrabban 3 Gy/frakció dózissal – 45–60 Gy-t adnak, napi kétszeri besugárzással [8, 57]. A fejnyaki laphámrákok posztoperatív besugárzása T1–2-es nagyságnál is indokolt pozitív vagy közeli (<5 mm) sebészi szél, nyirokérbetörés és perineuralis invázió esetén [57]. Az adjuváns sugárterápia szerepét T1–2N1 statusú szájüregi daganatoknál *Shrime és mtsai* [59] is igazolták 1539 páciens retrospektív elemzése során. A műtét utáni irradiáció 12,8%-kal növelte a teljes túlélést (54,2% vs. 41,4%, $p < 0,001$) a nem operált betegcsoporthoz képest. A hatás T2 és sublingualis tumor esetén kifejezettebb volt (39,9% vs. 17,7%, $p = 0,003$). A posztoperatív egyedüli BT-nek viszonylag jelentősebb az irodalma a nyelv és a szájfenék tumoráival kapcsolatban. Általában T1–2N0 statusú daganatoknál jön szóba, ahol tumorexcisio \pm nyaki dissectio is történik, és a szövettan kedvezőtlen prognosztikai faktorokat (R1-reszekció, sebészi szél <5 mm, nyirokér- és/vagy perineuralis invázió) mutat [33–37, 46]. A pozitív sebészi szél jelentőségére *Hicks és mtsai* [24] közleménye is fölhívja a figyelmet, amelyben T1–2-es szájfenék-neoplasiáknál – kizárólagos műtétet követően – negatív sebészi szélnél 90%, míg ≤ 5 mm-nél 62% volt az LTK. *Lapeyre és mtsai* [60], valamint *Chao és mtsai* [61] analízisei a szájüregi tumorok műtét utáni

BT-jének a külső besugárzással szembeni hatásosabb voltát igazolták T1–2N0 statusnál. Az előbbiben nyelv-szájfenék malignomáknál a két sugárzási típus eredményességét összehasonlítva pozitív/közeli sebszél esetén 81%-os vs. 60%-os ($p = 0,09$) LTK-t találtak a BT javára. Necrosis 13%-ban (BT), illetve 3%-ban alakult ki (külső besugárzás). Az utóbbi szerzőnél az 55, műtéttel kezelt nyelvdaganatnál 70%-os LTK adódott posztoperatív BT-vel (77%-ban R1-reszekció) és 85%-os külső besugárzással (21% R1). A tumoreltávolítást követő adjuváns sugárkezelés megkezdésének időpontja jelentősen befolyásolja a túlélési eredményeket. Vizsgálatokban az excisio és az implantáció között átlagosan 40 (7–92) nap telt el [33–37, 46]. *Vikram* [62] >6 hétnél 25,8%-os (31,4% vs. 5,6%; $p < 0,01$) recidívaarány-növekedést tapasztalt. Más szerzőnél a ≥ 85 nap mutatott negatív hatást ($p < 0,05$) [63]. Noha az előrehaladott szájüregi daganatok kuratív ellátása műtéttel történik, inoperabilitás esetén a külső besugárzás és a BT kombinációja lehetséges alternatíva. *Santos és mtsai* [64] közleményükben 15, III–IV. stádiumú nyelv-, illetve szájfenéktumoros beteg 50–60 Gy külső, majd azt követő 18–24 Gy HDR interstitialis sugárkezelésének eredményeiről számolnak be. A páciensek szisztémás kezelést is kaptak a külső besugárzással párhuzamosan. A 4 éves LTK 75% volt, ON 6%-ban alakult ki.

Kiterjedt, de operábilis neoplasiáknál a külső besugárzást kiegészítő BT pozitív vagy közeli sebszél esetén az LTK-t javíthatja, amit *Lapeyre és mtsai* [65] is igazoltak nyelv-, szájfenékdaganatokon ($n = 82$). Az 5 éves LTK átlagosan 86%-nak adódott T1–2-ben, míg 69%-nak T3–4-ben. A BT súlyos (grade 4.) szövődésményei közül az LN és az ON előfordulása általában 0–19,8%, illetve 4–16% között mozgott. *Peterson és mtsai* [66] 43 tanulmányt magában foglaló metaanalízisükben az ON előfordulását vizsgálva kedvező eredményt találtak az izotópos módszer vonatkozásában, átlagosan ugyanis 7,4%, 5,1%, 6,8% és 5,3% gyakoriság adódott aszerint, hogy a páciensek külső besugárzásban, IMRT-ben, kemoradio-terápiában vagy BT-ben részesültek. Általánosságban elmondható, hogy a necrosisok előfordulását a $> 0,7$ Gy/h dózisteljesítmény, az implantátumok mandibulától mért <5 mm és egymástól való <10–12 mm távolsága, a rossz fogászati status, valamint a terápia alatt az állcsont megfelelő védelmének hiánya növeli [30]. Ez utóbbira példa *Miura és mtsai* [67] munkája, amelyben 103, T1–2 statusú, LDR-rel kezelt nyelvtumoros beteg anyagát földolgozva, az ON incidenciája akrilbevonatú, 7–10 mm vastagságú ólom alkalmazásával 2,1%-nak, míg e nélkül 40,0%-nak ($p = 0,0004$) mutatkozott. Az ON előfordulását az ólomvédelemről függetlenül szignifikánsan növelte mind a kemoterápia ($p = 0,0295$), mind a kiegészítő külső besugárzás ($p = 0,0279$). A HDR BT alkalmazása egyre népszerűbb Magyarországon is; a kedvezőbb szövettanú prosztadaganatok kivételével ez a módszer vált általánosan elfogadottá. A kezelési idő gyorsasága és a módszer gazdaságossága mellett azonban a világ számos országában még mindig nem használják



4. ábra Iridium-192 izotópot tartalmazó HDR 'afterloading' készülék összekötő kábelekkel

HDR = nagy dózisteljesítményű

széles körben, aminek oka a tapasztalat hiánya és bizonyos sugárbiológiai aggályok. A HDR, valamint a kevésbé elterjedt PDR BT során a sugárforrás (^{192}Ir izotóp) AL-technikával, számítógép által vezérelve jut az összekötő kábelek keresztül az AL-készülékből (4. ábra) az implantátumokba. A sugárforrás léptetésével, különböző megállási pozíciókban különböző megállási időket használva, a dóziseloszlás alakja tetszőlegesen formálható, ami lehetővé teszi az individuális, a céltér fogat valós, térbeli alakját figyelembe vevő, nagy konformitású BT-terv megvalósítását, szemben az LDR-technikával, amelynél – csak az implantátumok geometriai elrendezésének változtatásával – kevésbé optimális dóziseloszlást lehet elérni. A HDR, az LDR és a ritkábban használt PDR összehasonlításában két jelentősebb betegszámú ($n = 385$, $n = 602$) metaanalízisre támaszkodhatunk, amelynek alapján sem az eredményekben, sem a mellékhatásokban nem látható lényeges eltérés [68, 69]. Inoue és mtsai [45] fázis III. vizsgálatot végeztek T1–2N0 statusú nyelvtumoros betegekben ($n = 51$), összevetve a két modalitást. HDR-terápiánál 10×6 Gy-t napi kétszer, 6 órás különbséggel adtak le, míg LDR-nél 70 Gy-t 4–9 napon át. A 2 éves LTK 87%-nak, illetve 84%-nak adódott, 1-1% LN, illetve 8% (a 2 beteg közül az egyiknek nem volt a mandibula felé ólomvédelme) vs. 0% ON kialakulása mellett. Gazdasági szempontokat vizsgálva a BT költsége is – amely magában foglalja a készülék árát és a kevesebb kezelési napot (30 is –35 vs. 3–12 is) – lényegesen kedvezőbb a külső besugárzásénál, beleértve az IMRT-t is [5, 22].

A fentiek alapján a BT – noha invazív módszer, amely a fej-nyak sebésszel is szoros együttműködést igényel – a korai stádiumú szájüregi daganatok ellátásában hatékony modalitás a terápiás terv kiválasztásakor, akár definitív céllal, akár posztoperatív, figyelembe véve lokális effektivitását, a kezelési idő rövidségét és az ép szövetek maximális védelmét. Előrehaladott stádiumban esetleges kiegészítő kezelésként jöhet szóba.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. Ö.: Anyag- és irodalomgyűjtés, a cikk megírása. M. T.: A sugárfizikai háttér áttekintése. T.-N. Z.: A cikk felépítésének koordinálása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Shield KD, Ferlay J, Jemal A, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 51–64.
- [2] Hungarian Central Statistical Office, 2017. [Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2017.] [Hungarian]
- [3] National Cancer Registry, Hungary, 2017. [Nemzeti Rákregiszter, 2017.] [Hungarian]
- [4] Remenár É, Éles K, Németh Zs, et al. Lip and oral cavity tumors. In: Kásler M. (ed.) *Basics of oncology.* [Ajak- és szájüregi daganatok. In: Kásler M. (szerk.) *Az onkológia alapjai.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2018; pp. 379–400. [Hungarian]
- [5] Takácsi-Nagy Z, Martínez-Mongue R, Mazon JJ, et al. American Brachytherapy Society Task Group report: combined external beam irradiation and interstitial brachytherapy for base of tongue tumors and other head and neck sites in the era of new technologies. *Brachytherapy* 2017; 16: 44–58.
- [6] Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: current management, controversies, and future directions. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3269–3276.
- [7] Kovács G. Modern head and neck brachytherapy: from radium towards intensity modulated interventional brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 6: 404–416.
- [8] Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol.* 2009; 91: 150–156.
- [9] Ghadjar P, Bojaxhiu B, Simcock M, et al. High dose-rate versus low dose-rate brachytherapy for lip cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 1205–1212.
- [10] Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 1190–1198.
- [11] Visser AG, van den Aardweg GJ, Levendag PC. Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34: 497–505.
- [12] Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, et al. (eds.) *GEC-ESTRO handbook of brachytherapy.* ESTRO, Brussels, 2002.
- [13] Stimson P, Schantz LB, Arlene A, et al. Lip cancer. In: De Vita T, Hellman JR, Rosenberg SA. (eds.) *Cancer principles and practice*

- of oncology. Lippincott Williams & Wilkins Inc., Philadelphia-New York, 1997; pp. 773–775.
- [14] Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. Oral cavity. In: Million RR, Cassisi NJ. (eds.) Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach. 2nd edn. Lippincott Company, Philadelphia, PA, 1994; pp. 329–359.
- [15] Chyrek AJ, Biele Bieleńda GM, Burchardt WM, et al. Adjuvant interstitial three-dimensional pulse-dose-rate-brachytherapy for lip squamous cell carcinoma after surgical resection. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11: 116–121.
- [16] Guinot JL, Arribas L, Tortajada MI, et al. From low-dose-rate to high-dose-rate brachytherapy in lip carcinoma: equivalent results but fewer complications. *Brachytherapy* 2013; 12: 528–534.
- [17] Kotsuma T, Yamazaki H, Masui K, et al. Brachytherapy for buccal cancer: from conventional low dose rate (LDR) or mold technique to high dose rate interstitial brachytherapy (HDR-ISBT). *Anticancer Res.* 2017; 37: 6887–6892.
- [18] Fang Q, Gao H, Gao Q, et al. Elective neck dissection versus wait-and-see policy in cT1N0 buccal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2020; 20: 537.
- [19] Vedasoundaram P, Prasanna AK, Reddy KS, et al. Role of high dose rate interstitial brachytherapy in early and locally advanced squamous cell carcinoma of buccal mucosa. *Springerplus* 2014; 3: 590.
- [20] Gerbaulet A, Pernot M. Squamous carcinoma of the internal surface of the cheek: a report of 748 cases. [Le carcinome épidermoïde de la face interne de joué: à propos de 748 malades.] *J Eur Radiother.* 1985; 6: 1–4. [French]
- [21] Tayier A, Hayashi K, Yoshimura R. Low-dose-rate interstitial brachytherapy preserves good quality of life in buccal mucosa cancer patients. *J Radiat Res.* 2011; 52: 655–659.
- [22] Ealla KK, Prakash SK, Manidanappanavar P, et al. Treatment of stage I hard palate cancer with high-dose-rate brachytherapy using molds: cost-based perspective. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019; 11(Suppl 1): S67–S71.
- [23] Lancellotta V, Pagano S, Tagliaferri L, et al. Individual 3-dimensional printed mold for treating hard palate carcinoma with brachytherapy: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2019; 121: 690–693.
- [24] Hicks WL Jr, Loree TR, Garcia RI, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck* 1997; 19: 400–405.
- [25] Rodgers LW Jr, Stringer SP, Mendenhall WM, et al. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck* 1993; 15: 16–19.
- [26] Bachaud JM, Delannes M, Allouache N, et al. Radiotherapy of stage I and II carcinomas of the mobile tongue and/or floor of mouth. *Radiother Oncol.* 1994; 31: 199–206.
- [27] Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol.* 1995; 35: 177–185.
- [28] Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1996; 115: 519–526.
- [29] Inoue T, Inoue T, Yamazaki H, et al. High dose rate *versus* low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41: 53–58.
- [30] Marsiglia H, Haie-Meder C, Sasso G, et al. Brachytherapy for T1–T2 floor of the mouth cancers. The Gustave-Roussy Institute experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 1257–1263.
- [31] Mazon JJ, Grimard L, Raynal M, et al. Iridium-192 curietherapy for T1 and T2 epidermoid carcinomas of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18: 1299–1306.
- [32] Strnad V, Melzner W, Geiger M, et al. Role of interstitial PDR brachytherapy in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. A single-institute experience of 236 patients. *Strahlenther Onkol.* 2005; 181: 762–767.
- [33] Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Radiotherapy after excisional biopsy of carcinoma of the oral tongue/floor of mouth. *Head Neck* 1989; 11: 129–131.
- [34] Ange DW, Lindberg RD, Guillaumondegui OM. Management of squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth after excisional biopsy. *Radiology* 1975; 116: 143–146.
- [35] Lapeyre M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Postoperative brachytherapy alone for T1–2 N0 squamous cell carcinomas of the oral tongue and floor of mouth with close or positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 37–42.
- [36] Petera J, Sirak I, Laco J, et al. High-dose-rate brachytherapy in early oral cancer with close or positive margins. *Brachytherapy* 2015; 14: 77–83.
- [37] Ferenczi Ö, Major T, Akiyama H, et al. Results of postoperative interstitial brachytherapy of resectable floor of mouth tumors. *Brachytherapy* 2021; 20: 376–382.
- [38] Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994; 16: 358–365.
- [39] Potharaju M, Hemanth Raj E, Muthukumaran M, et al. Long-term outcome of high-dose-rate brachytherapy and perioperative brachytherapy in early mobile tongue cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10: 64–72.
- [40] Matsumoto K, Sasaki T, Shioyama Y, et al. Treatment outcome of high-dose-rate interstitial radiation therapy for patients with stage I and II mobile tongue cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43: 1012–1017.
- [41] Yamazaki H, Yoshida K, Kotsuma T, et al. Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the node negative oral tongue in patients aged eighty or older. *Radiat Oncol.* 2010; 5: 116.
- [42] Guinot JL, Santos M, Tortajada MI, et al. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy* 2010; 9: 227–234.
- [43] Yoshida K, Koizumi M, Inoue T, et al. Radiotherapy of early tongue cancer in patients less than 40 years old. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45: 367–371.
- [44] Urashima Y, Nakamura K, Shioyama Y, et al. Treatment of early tongue carcinoma with brachytherapy: results over a 25-year period. *Anticancer Res.* 2007; 27: 3519–3523.
- [45] Inoue Ta, Inoue To, Yoshida K, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 171–175.
- [46] Goineau A, Piot B, Malard O, et al. Postoperative interstitial brachytherapy for resectable squamous cell carcinoma of the tongue. *Brachytherapy* 2015; 14: 71–76.
- [47] Mazon JJ, Noël G, Simon JM. Head and neck brachytherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2002; 12: 95–108.
- [48] Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, et al. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997; 19: 205–210.
- [49] Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, et al. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1753–1774.
- [50] Brown B, Barnes L, Mazariegos J, et al. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1195–1202.
- [51] Pernot M, Malissard L, Aletti P, et al. Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with irradiation alone: comparison of two treatment techniques. *Radiother Oncol.* 1992; 23: 223–228.
- [52] Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance

- of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18: 1287–1292.
- [53] Ichimiya Y, Fuwa N, Kamata M, et al. Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. *Oral Oncol.* 2005; 41: 520–525.
- [54] Daly ME, Le QT, Kozak MM, et al. Intensity-modulated radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure and predictors of local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80: 1412–1422.
- [55] Sresty NV, Ramanajappa T, Raju AK, et al. Acquisition of equal or better planning results with interstitial brachytherapy when compared with intensity-modulated radiotherapy in tongue cancers. *Brachytherapy* 2010; 9: 235–238.
- [56] Akiyama H, Pesznyák C, Béla D, et al. Image guided high-dose-rate brachytherapy *versus* volumetric modulated arc therapy for head and neck cancer: a comparative analysis of dosimetry for target volume and organs at risk. *Radiol Oncol.* 2018; 52: 461–467.
- [57] National Comprehensive Cancer Network. Cancer of the oral cavity. 2021; pp. 14–18. www.nccn.org.
- [58] Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 29: 673–679.
- [59] Shrimel MG, Gullane PJ, Dawson L, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on survival in T1–2N1 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 225–228. [Erratum: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 512.]
- [60] Lapeyre M, Peiffert D, Hoffstetter S, et al. Post-operative brachytherapy: a prognostic factor for local control in epidermoid carcinomas of the mouth floor. *Eur J Surg Oncol.* 1997; 23: 243–246.
- [61] Chao CK, Emami B, Akhileswaran R, et al. The impact of surgical margin status and use of an interstitial implant on T1, T2 oral tongue cancers after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 1039–1043.
- [62] Vikram B. Importance of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy in the combined management of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5: 1837–1840.
- [63] Rosenthal DI, Mohamed AS, Garden AS, et al. Final report of a prospective randomized trial to evaluate the dose-response relationship for postoperative radiation therapy and pathologic risk groups in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98: 1002–1011.
- [64] Santos MA, Guinot JL, Tortajada MI, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy boost in inoperable locally advanced tongue carcinoma. *Brachytherapy* 2017; 16: 1213–1218.
- [65] Lapeyre M, Bollett MA, Racadot S, et al. Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins. *Head Neck* 2004; 26: 216–223.
- [66] Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1089–1098.
- [67] Miura M, Takeda M, Sasaki T, et al. Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41: 763–770.
- [68] Strnad V, Lotter M, Kreppner S, et al. Interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy for head and neck cancer – single institution long-term results of 385 patients. *Brachytherapy* 2013; 12: 521–527.
- [69] Liu Z, Huang S, Zhang D. High dose rate *versus* low dose rate brachytherapy for oral cancer – a meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE* 2013; 8: e65423.

(Ferenczi Örs dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: ors.ferenczi@gmail.com)

„Magno perficitur discrimine res memoranda.”
(Nincs nagy tett, ami kockázat nélkül valósítható meg.)