### РАК ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

### ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER

<u>Д. Адилбай</u>, Г. Адильбаев, Д. Ахметов

### ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА

Казахский институт онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

Обоснование. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что химиолучевое лечение повышает общую выживаемость больных на 8% по сравнению с хирургическим вмешательством с последующей лучевой терапией. Однако при одновременном применении с лучевой терапией противоопухолевые средства вводят еженедельно в сниженных дозах.

<u>Цель.</u> Оценка токсичности и эффективности внутриартериальной химиотерапии в полных дозах в сочетании с лучевой терапией с модифицированным режимом фракционирования при плоскоклеточном раке полости рта.

Материалы и методы. Сорока трем ранее не получавшим лечения больным плоскоклеточным раком полости рта (Т3—4N0—2M0) проведено химиолучевое лечение по следующей схеме: внутриартериальная химиотерапия (доцетаксел,  $80 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день, цисплатин,  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день), лучевая терапия со 2-го по 21-й дни (СОД 28 Гр, РОД 4 Гр, облучение 3 раза в неделю), 2-й курс внутриартериальной химиотерапии на 22-й день, затем лучевая терапия (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, до СОД 60 Гр, что эквивалентно СОД 70 Гр в традиционном режиме фракционирования). После этого при необходимости выполняли хирургическое вмешательство.

Результаты. Полная регрессия отмечена у 34 (79,1%) больных, частичная — у 9 (20,9%). Нейтропения III степени отмечена всего в 2 случаях, мукозит III степени — у 32 (74,4%) больных. Все больные завершили полный курс лечения. Трехлетняя общая выживаемость составила 83,7%, трехлетняя безрецидивная выживаемость — 76,7%.

<u>Выводы.</u> Предложенный режим химиолучевого лечения, включающий химиотерапию в полных дозах и лучевую терапию с модифицированным режимом фракционирования, безопасен и хорошо переносится больными.

D. Adilbay, G. Adilbaev, D. Akhmetov

### CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL CAVITY

Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan

<u>Background.</u> Meta-analysis of randomized trials has shown that concurrent chemoradiotherapy has the benefit of 8% on overall survival comparing with the surgery followed by radiotherapy. But chemotherapy concurrently to radiotherapy is used by reduced doses that are given weekly.

<u>Aim.</u> The purpose was to evaluate toxicity and efficacy of concurrent intra-arterial total dose chemotherapy plus radiotherapy with altered fractionation in SCC of the oral cavity.

<u>Materials and methods.</u> Forty three patients with previously untreated SCC of oral cavity (T3-4N0-2M0) received concurrent chemoradiotherapy by the following scheme: intra-arterial chemotherapy: docetaxel 80 mg/m², cisplatin 100 mg/m² on day 1, RT (28 Gy by 4 Gy 3 times a week) on days 2 to 21, second course of intra-arterial chemotherapy on day 22 and RT (total dose 60 Gy by 2 Gy 5 times a week, total equivalent to 70 Gy by conventional fractionation), depending on the results salvage surgery was given if necessary.

Results. The clinical effects were pCR in 34 (79.1%), pPR in 9 (20.9%) patients. The following main toxicities of chemoradiotherapy were observed: only 2 cases of grade III neutropenia, non-hematologic toxicity: 74.4% (32 patients) grade III mucosal events. All patients totally completed the treatment. The 3-year overall survival rate was 83.7%, and the 3-year disease-free survival was 76.7%.

<u>Conclusions.</u> This regimen of concurrent chemoradiotherapy where chemotherapy is used by total dose and radiotherapy is used by altered fractionation is feasible, safe and well tolerated.

С. Айэр, М. Куриакос

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСОРАЛЬНОГО ДОСТУПА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА Т2—3

Институт медицинских наук Амрита, Кочи, Индия

Чрескожный доступ по-прежнему широко применяется для хирургических вмешательств по поводу опухолей полости рта среднего размера (Т2—3). Между тем, удалять их можно трансорально, причем размеры этого естественного доступа составляют почти 4 см. Мы предприняли ретроспективное исследование, чтобы изучить эффективность трансорального доступа при опухолях полости рта. Оценивали наличие опухолевых клеток по краю резекции и возможности реконструкции образовавшегося дефекта. Включены 48 последовательных наблюдений. Опухолевые клетки по краю резекции отсутствовали в 77% случаев, присутствовали в 10% случаев, опухоль находилась близко к линии резекции в 13% случаев. Выполняли вмешательства на разных отделах полости рта, в том числе требующие резекции кости. Были проанализированы многочисленные описанные в литературе факторы, влияющие на состояние края резекции. И хотя опухолевые клетки по краю резекции или близость опухоли к линии резекции чаще выявляли при больших размерах опухоли (клиническая и морфологическая стадия ТЗ), ни рецидивный характер опухоли, ни периневральный рост, ни низкая степень дифференцировки статистически достоверно не влияли на радикальность хирургического вмешательства (p > 0.07). На результаты лечения влияли состояние края резекции (р = 0.005) и клиническая стадия T (p = 0.019). От локализации опухоли они не зависели (р = 0,486). Использовали разные методы реконструкции: в 39 наблюдениях проводили пластику свободными лоскутами, в 5 — местными тканями. Создание дополнительного доступа для введения лоскута не потребовалось. По нашим данным, трансоральный доступ позволяет получить сравнимую с традиционным чрескожным доступом радикальность вмешательства, не затрудняет выполнение реконструктивного этапа. Мы считаем, что трансоральный доступ должен быть доступом выбора при опухолях полости рта среднего размера. Расширение доступа необходимо только в тех случаях, когда исходный доступ оказывается неадекватным.

#### И. Вихлянов

### КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул, Российская Федерация

У 89 пациентов с местнораспространенными опухолями полости рта и ротоглотки проведено комплексное лечение, включавшее в себя 2 курса регионарной полихимиотерапии на I этапе, хирургическое вмешательство на первичном очаге и зонах регионарного лимфооттока на II этапе (приоритет отдавали функционально сберегающим вмешательствам) и послеопера-

S. Iyer, M. Kuriakose

### EFFICACY OF PER ORAL ACCESS IN THE SURGICAL MANAGEMENT OF T2-3 ORAL CAVITY SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi, India

Transcutaneous access procedures still continue to be widely employed for the surgical management of medium sized (T2-3) oral cavity tumours in spite of the almost 4 cm mouth opening available to the surgeon to access the oral cavity. We undertook a retrospective study to objectively evaluate per oral access in managing these tumours with regards to the ability to achieve a clear surgical margin and enable reconstruction of the resultant defect. Forty-eight consecutive patients were assessed and the overall frequency of clear, close and involved margins was 77, 13 and 10% respectively. Tumours from various sites of the oral cavity were excised, including that requiring bone resection. Multiple patient and tumour related factors known to influence the status of the surgical margins were analysed and though close / involved margins were more frequent with larger tumours (clinical and pathological T3), recurrent tumours and tumours exhibiting perineural infiltration and decreased differentiation none were statistically significant (p > 0.07). Margin status (p = 0.005), clinical T stage (p = 0.019), but not site (p = 0.486) influenced treatment failure. Various modalities of reconstructions were undertaken and included 39 free flaps and 5 local flaps. No additional access procedures were required for inseting of the flaps. Our results demonstrate an ability to obtain comparable tumour clearance rates employing a per oral access, without compromising the reconstruction. We suggest per oral access should be the access of choice for medium sized oral cavity tumours and additional access procedures should only be considered if the initial access proves inadequate.

#### I. Vikhlyanov

### MULTIMODALITY TREATMENT FOR OROPHARYNGEAL TUMORS

Altai Affiliation of the N. N. Blokhin RCRC RAMS, Barnaul, Russian Federation

A total of 89 patients with locally advanced tumors of the oral cavity and oropharynx received multimodality treatment including 2 cycles of regional polychemotherapy, surgery on the primary and regional lymph nodes (priority was given to function preservation procedures) and postoperative distant gamma therapy. General magnetotherapy was used to prevent early postoperative complications

ционную дистанционную гамма-терапию на III этапе. Для профилактики ранних послеоперационных осложнений и лучевых реакций применяли общую магнитотерапию. Общая выживаемость составила 64,6%. Отмечено снижение частоты ранних послеоперационных осложнений и осложнений курса послеоперационной лучевой терапии.

С. Глотов, <u>И. Вихлянов</u>, А. Лазарев, В. Голубцов, Г. Гликенфрейд, К. Матвиенко, О. Самсонова

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РОТОГЛОТКИ

Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул, Российская Федерация

Обоснование. Лечение опухолей ротоглотки до настоящего времени является одной из самых сложных проблем онкологической практики. Большинство пациентов поступают на специализированное лечение с местнораспространенными опухолями.

<u>Цель.</u> Разработка новой методики лечения опухолей ротоглотки.

Материалы и методы. В исследование включены 64 пациента: 59 мужчин и 5 женщин. Опухоли Т1N0M0 диагностированы у 6 больных, T2N0M0 — у 14, T1N1M0 — у 7, T2N1M0 — у 8, T3N0M0 — y 16, T3N1M0 — y 6, T2N2M0 — y 2, T2N3M0 у 3, T3N2M0 — у 2. Лечение начинали с 2 курсов регионарной внутриартериальной полихимиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил) на фоне общей магнитотерапии с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) по методике гиперфракционирования (1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 4—6 ч 5 раз в неделю до СОД 62—70 иГр) на фоне введения цисплатина, 40 мг 2 раза в неделю до суммарной дозы 200 мг, и общей магнитотерапии (с 10-го сеанса ДЛТ). Группу сравнения составили 72 пациента, сопоставимых по полу и возрасту, локализации и распространенности процесса, лечение которых включало 2 курса системной полихимиотерапии (цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, 5-фторурацил, 750 мг/м $^2$  во 2—5-й дни) с последующей ДЛТ в 2 этапа традиционным фракционированием до СОД 66—72 Гр.

Результаты. Полная регрессия первичной опухоли и регионарных метастазов на момент окончания лечения отмечена у всех пациентов исследуемой группы с опухолями T1—3N1M0. Семи пациентам с поражением лимфатических узлов, соответствующим N2—3, на последнем этапе лечения выполнена операция Крайла. В этих случаях СОД от ДЛТ на зоны регионарного метастазирования составила 40—50 Гр. У 3 пациентов зафиксирован лечебный патоморфоз III степени, у 4 — IV. Трехлетняя выживаемость в исследуемой группе составила 57,8%, в контрольной — 23,3%.

<u>Выводы.</u> Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность и доступность разработанной методики.

and radiation reactions. Overall survival was 64.6%. The treatment was characterized by reduced frequencies of early postoperative complications and complications of postoperative radiation therapy.

S. Glotov, <u>I. Vikhlyanov</u>, A. Lazarev, V. Golubtsov, G. Glikenfreid, K. Matvienko, O. Samsonova

### COMBINED MODALITY TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED OROPHARYNGEAL TUMORS

Altai Affiliation of the N. N. Blokhin RCRC RAMS, Barnaul,
Russian Federation

<u>Background.</u> Treatment for oropharyngeal tumors is a most difficult problem of practical oncology. Most patients present with locally advanced disease at diagnosis.

Aim. To develop a new method of treatment for oropharyngeal tumors.

Materials and methods. A total of 64 patients (59 men and 5 women) were enrolled in this study. Six patients had T1N0M0, 14 had T2N0M0, 7 had T1N1M0, 8 had T2N1M0, 16 had T3N0M0, 6 had T3N1M0, 2 had T2N2M0, 3 had T2N3M0 and 2 had T3N2M0 disease. Treatment was started with 2 cycles of regional intraarterial polychemotherapy (cisplatin + 5-fluorouracil) in parallel with general magnetotherapy, then followed distant radiotherapy (DRT) by hyperfractionation (1.2 Gy 2 times daily at a 4 to 6 h interval 5 times a week up to a total tumor dose 62 to 70 iGy) in parallel with therapy with cisplatin 40 mg 2 times weekly up to a total dose 200 mg and general magnetotherapy (from DRT session 10). The control group was well-balanced with respect to gender and age, disease location and advance, and comprised 72 patients receiving 2 cycles of systemic polychemotherapy (cisplatin 100 mg/m² on day 1, 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> days 2 to 5) with DRT by 2-stage conventional fractionation up to a total tumor dose 66 to 72 Gy to follow.

<u>Results.</u> Complete response of the primary and regional metastases was reported on treatment completion in all study group patients with T1-3N1M0 disease. Seven patients with N2-3 node involvement underwent Crile's procedure. In these cases DRT on regional metastasis zones was given at a total tumor dose 40 to 50 Gy. Therapeutic pathomorphosis was assessed as grade III in 3 and grade IV in 4 cases. The 3-year survival in the study group was 57.8% vs. 23.3% in the control group.

 $\underline{Conclusions.}\ Our\ study\ has\ demonstrated\ high\ efficacy\ and\ feasibility\ of\ the\ treatment\ method\ developed.$ 

А. Джумабаев<sup>1</sup>, Д. Мамаякуп-уулу<sup>2</sup>

### ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

<sup>1</sup> Ошский межобластной онкологический центр Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан, Ош, Кыргызстан <sup>2</sup> Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

<u>Цель.</u> Повышение отдаленных результатов лечения за счет применения современных подходов к лучевой терапии, лекарственному и хирургическому лечению.

Материалы и методы. В исследование включен 321 больной раком слизистой оболочки полости рта. Впервые проведен статистический анализ данных нескольких исследований, что позволило систематизировать планы лечения рака слизистой оболочки полости рта.

Результаты. Разработаны новые эффективные режимы комбинированной химиотерапии и комплексного лечения. Оценены эффективность и токсичность неоадъювантной химиотерапии препаратами платины и 5-фторурацилом. С учетом чувствительности опухолей к цитостатикам определены показания к консервативному (нехирургическому) лечению с радикальной лучевой терапией на II этапе. Показано, что органосохраняющие операции при раке слизистой оболочки полости рта возможны только в случае полной регрессии опухоли после химиотерапии на I этапе. Анализ клинических данных продемонстрировал, что эффект неоадъювантной химиотерапии можно использовать для выбора последующего метода лечения. Установлено, что неэффективность химиотерапии коррелирует с неэффективностью лучевой терапии. При неэффективности химиотерапии больным проводили хирургическое лечение.

<u>Выводы.</u> Показаны возможность и целесообразность консервативного лечения больных с регрессией опухоли не менее чем на 75% после химиотерапии на I этапе. Продемонстрирована возможность хирургического лечения без предоперационной лучевой терапии. Разработка новых режимов химиотерапии, методик комбинированного и комплексного лечения позволит существенно повысить отдаленные результаты лечения, внедрить в клиническую практику органосохраняющие операции у этой сложной категории больных.

Б. Евдокимов $^1$ , <u>И. Вихлянов</u> $^1$ , А. Лазарев $^1$ , А. Брюханов $^2$ 

# ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ И СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

<sup>1</sup> Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул, Российская Федерация

<sup>2</sup> КГУЗ Диагностический центр Алтайского края, Барнаул, Российская Федерация

У большинства пациентов с опухолями орофарингеальной зоны при поступлении диагностируют поздние стадии заболевания. В этой ситуации крайне важно точно оценивать распространенность опухоли. Для повышения эффективности диагностики мы использовали магнитно-резонансную (МРТ) и

A. Jumabaev<sup>1</sup>, J. Mamajakyp-uulu<sup>2</sup>

#### OPTIMIZING MANAGEMENT FOR ORAL CANCER

<sup>1</sup> Osh Interegional Center of Oncology of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan, Osh, Kyrgyzstan <sup>2</sup> Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

<u>Aim.</u> To improve follow-up results of treatment using various modern approaches of radiotherapy, drug therapy, and surgery.

<u>Material and methods.</u> The subjects of this investigation were 321 patients with oral cancer. This innovative study involved for the first time statistical analysis on multiple trial data, producing systematic plans for the treatment of oral cancer.

Results. New effective regimes of combination chemotherapy and multiple modality treatment were developed. Efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy using preparations of platinum and 5-FU were evaluated. Indication for conservative (non surgical) treatment was determined by cancer response to cytotoxic drugs initially and radical radiotherapy to follow. It was shown that organ preservation treatment in patients with oral cancer is only possible in patients with complete regression of the tumor after using drug therapy at the first stage of treatment. Based on the study of clinical material, response to neoadjuvant chemotherapy was used as a prognostic factor to select the following treatment. It was found that the absence of response to chemotherapy correlated well with a lack of response to radiotherapy, and for this group of patients surgical treatment was conducted.

<u>Conclusions.</u> The possibility and suitability of conservative treatment for patients with regression of the tumor of at least 75% after initial drug therapy was proven. Other research showed operability of the tumor thus excluding use of preoperative radiotherapy. Development of chemotherapy regimes, combined and complex treatment methods will significantly improve follow-up results of treatment and will make organ preservation operations in this challenging group of patients.

B. Evdokimov<sup>1</sup>, <u>I. Vikhlyanov</u><sup>1</sup>, A. Lazarev<sup>1</sup>, A. Bryukhanov<sup>2</sup>

# MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER

<sup>1</sup> Altai Affiliation of the N. N. Blokhin RCRC RAMS, Barnaul, Russian Federation

Most patients with oropharyngeal cancer present with advanced disease at diagnosis. In this situation it is of utmost importance to assess accurately disease advance. We used magnetic resonance imaging (MRI) and spiral computed tomography (SCT) to improve efficacy of the diagnosis. Group 1 consisted of 22 patients including 14 with mouth floor tumors and 8 with tumors of the tongue. Two patients had T1N0M0, 8 had T2N0-1M0, 2 had T3N0M0, 8

 $<sup>^{2}</sup>$  Altai Regional Diagnostic Center, Barnaul, Russian Federation

спиральную компьютерную (СКТ) томографию. Первую группу составили 22 больных: 14 пациентов с опухолями дна полости рта и 8 — с опухолями языка. Опухоли T1N0M0 диагностированы у 2 больных, T2N0—1M0 — у 8, Т3N0M0 — у 2, Т3N1— 2M0 — у 8, Т4N2M0 — у 2. Во 2-ю группу включены 18 пациентов с опухолями ротоглотки. Опухоли T1N0M0 выявлены у 3 больных, T2N0—1M0 — у 5, T3N0—1M0 — у 5, Т3N2M0 — у 1, T4N1—2M0 — у 4. У 2 пациентов 1-й группы с опухолями Т4 при СКТ выявлена зона деструкции внутренней кортикальной пластинки нижней челюсти. У 8 пациентов с опухолями Т1—2 МРТ выявила дополнительное образование диаметром до 4 см, у 10 пациентов с опухолями Т3—4 — образование дна полости рта диаметром более 4 см, инфильтрирующее корень языка, с метастазами в регионарных лимфатических узлах шеи. У 10 пациентов 2-й группы с опухолями Т3—4 выявлена асимметрия мягких тканей на стороне поражения. У 4 пациентов с опухолями T2 MPT обнаружила дополнительное образование в передних или боковых отделах глотки диаметром до 4 см в пределах одной анатомической зоны. У 10 пациентов с опухолями ТЗ-4 выявлено дополнительное образование в передних и боковых отделах глотки диаметром более 4 см с распространением на глубокие мышцы языка, твердое небо, крыловидные мышцы. Таким образом, МРТ и СКТ существенно расширяют возможности диагностики образований орофарингеальной зоны и позволяют адекватно планировать объем последующего хирургического лечения.

А. Клипка, Г. Цыбырнэ, И. Клипка

# К ВОПРОСУ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Институт онкологии Республики Молдова, Кишинев, Республика Молдова

В Республике Молдова ежегодно выявляют 270 больных раком слизистой полости рта и глотки, около 140—150 из них первичные больные раком слизистой полости рта. Несмотря на то что данная патология доступна выявлению при осмотре, около 75% пациентов поступают в запущенных стадиях (Т3—4). Методом выбора при раке слизистой полости рта остается лучевая терапия. При поражении слизистой языка даже с вовлечением тканей дна полости рта неплохие результаты получены при регионарной внутриартериальной химиотерапии. Основной применяемый при этом препарат — блеомицин. При локализованных процессах, а также при остаточных опухолях после лучевой терапии с успехом применяют криодеструкцию опухоли. При первичном поражении слизистой альвеолярного края с вовлечением в процесс костных структур показано хирургическое лечение, подразумевающее резекцию или удаление нижней челюсти. Такое лечение требует выполнения процедур и вмешательств по обеспечению свободного самостоятельного дыхания (наложение временной трахеостомы), а также адекватного питания (через назогастральный зонд). Накопление большего числа наблюдений и анализ полученных результатов позволят оптимизировать лечение больных злокачественными опухолями слизистой полости рта.

had T3N1-2M0 and 2 had T4N2M0 disease. Group 2 consisted of 18 patients with oropharyngeal tumors. Three patients had T1N0M0, 5 had T2N0-1M0, 5 had T3N0-1M0, 1 had T3N2M0 and 4 had T4N1 - 2M0 disease. SCT discovered an area of destruction of internal cortical plate of the mandible in 2 patients with T4 tumors from group 1. MRI found an additional lesion up to 4 cm in diameter in 8 patients with T1-2 tumors and a lesion in the mouth floor of more than 4 cm in diameter infiltrating the root of the tongue with cervical lymph node metastasis in 10 patients with T3-4 tumors. Ten patients with T3-4 tumors from group 2 presented with soft tissue asymmetery on the tumor side. MRI discovered an additional lesion in anterior or lateral segments of the pharynx up to 4 cm in diameter within the same anatomical zone in 4 patients with T2 tumors. In 10 patients with T3-4 tumors additional lesions more than 4 cm were detected in anterior or lateral segments of the pharynx with invasion of deep muscles of the tongue, hard palate, pterygoid muscles. MRI and SCT therefore improve considerably the diagnosis of oropharyngeal lesions and help to adequately plan extent of further surgical treatment.

A. Klipka, G. Tibirna, I. Klipka

## MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH ORAL CANCER IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Institute of Oncology of the Republic of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova

Two hundred and seventy patients with cancer of oral and pharyngeal mucosa are registered every year in the Republic of Moldova, including 140 to 150 cases with oral cancer. Notwithstanding the fact that this cancer type is detectable by examination, about 75% of patients have advanced disease at diagnosis (T3-4). Radiotherapy is the modality of choice in oral cancer. Regional intraarterial chemotherapy demonstrates rather good results in cancer of tongue even if mouth floor tissues are involved. Bleomycin is the principal therapy. Tumor cryodestruction is effective in localized disease or for residual disease after radiotherapy. Surgery involving resection or removal of the mandible is indicated for primary lesion of the alveolar mucosa with involvement of bone structures. This treatment requires special procedures to provide free non-assisted respiration (temporal tracheostomy) and adequate feeding (via nasogastral tube). Observation of more cases and analysis of more data will help to optimize treatment of patients with oral cancer.

М. Кропотов, В. Соболевский, Д. Удинцов, В. Доброхотова

### РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЩЕКИ: ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ И РЕКОНСТРУКЦИИ

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Российская Федерация

<u>Цель.</u> Оценка эффективности различных методов лечения и реконструкции при раке слизистой оболочки щеки.

Материалы и методы. В исследование включен 91 больной, получивший лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1980 по 2007 г. Первичных больных было 72 (80,8%), 19 (19,2%) поступили в стационар с рецидивами. Местнораспространенный процесс выявлен в 46 (50,5%) случаях, локализованный — 26 (28,6%). Поражение регионарных лимфатических коллекторов выявлено у 21 (29,2%) первичного больного и 7 (36,8%) больных с рецидивами. Комбинированное лечение проведено 34 (47,2%) пациентам, комплексное — 18 (25%), химиолучевое — 14 (19,4%), хирургическое — 6 (8,3%). Семидесяти семи (84,6%) пациентам выполнены хирургические вмешательства, 64 (83,2%) из них — резекции верхней или нижней челюсти в разных объемах и 58 (75,3%) — лимфодиссекции. Одномоментные реконструктивные операции выполнены 62 (80,5%) пациентам. Только в 15 (19,5%) случаях дефект закрыт местными тканями.

Результаты. Полной клинической регрессии опухоли после химиолучевой терапии на I этапе лечения удалось добиться в 8 (57,1%) случаях. Трехлетняя общая выживаемость при этом составила  $81,6\pm13,6\%$ . Среди пациентов, получивших комбинированное и комплексное лечение, 3-летняя общая выживаемость составила  $40,1\pm22,5$  и  $56,6\pm12,1\%$  соответственно.

<u>Выводы.</u> В основу лечения больных раком слизистой оболочки щеки должен быть положен комплексный подход с химиолучевой терапией на I этапе. Выбор метода реконструкции определяется локализацией и распространенностью опухолевого процесса. Значимыми факторами прогноза являются стадия опухолевого процесса и степень клинической регрессии опухоли.

<u>М. Кропотов</u>, С. Ткачев, А. Епихина

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОРОТОГОРТАНОГЛОТКИ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Российская Федерация

<u>Цель.</u> Рак носоротогортаноглотки характеризуется агрессивным течением и частым лимфогенным метастазированием. Химиолучевое лечение позволяет у большинства больных достичь полной регрессии первичной опухоли и выполнить хирургическое вмешательство только на регионарных лимфатических коллекторах.

Материалы и методы. В исследование включены 130 больных: 28 больных раком носоглотки, 49 больных раком ротоглотки, 53 больных раком гортаноглотки (Т1—4N1—3) с полной регрессией первичной опухоли. Распространенность первичной опухоли у 88 (67,7%) больных соответствовала символам Т3—4, у 42 (32,3%) — Т2; распространенность регионарного поражения у 103 (79,2%) пациентов соответствовала N2—3, у 27 (20,8%) — N1.

M. Kropotov, V. Sobolevsky, D. Udintsov, V. Dobrokhotova

### CANCER OF BUCCAL MUCOSA: CHOICE OF TREATMENT AND RECONSTRUCTION

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow, Russian Federation

<u>Aim.</u> To compare efficacy of various types of treatment and reconstruction in cancer of buccal mucosa.

Materials and methods. A total of 91 patients managed at the N. N. Blokhin RCRC RAMS during 1980 through 2007 were enrolled in this study. Seventy two patients (80.8%) received first-line treatment, 19 cases (19.2%) received treatment for disease recurrence. Locally advanced disease was reported in 46 (50.5%), localized disease was diagnosed in 26 (28.6%) cases. Involvement of regional lymph nodes was detected in 21 primary patients (29.2%) and 7 patients (36.8%) with disease recurrence. Thirty four patients (47.2%) received combined modality treatment, 18 (25%) had multiple modality treatment, 14 (19.4%) received chemoradiotherapy, 6 (8.3%) had surgical treatment. Surgical intervention was made in 77 cases (84.6%) including 64 (83.2%) resections of maxillary and mandibular bones and 58 (75.3%) lymph node dissections. Simultaneous plasty was used in 62 cases (80.5%). Defects were closed with local tissues in 15 cases (19.5%) only.

<u>Results.</u> Complete clinical regression after chemoradiotherapy as first-line treatment was achieved in 8 cases (57.1%). The 3-year overall survival was  $81.6 \pm 13.6\%$ . In the group of patients receiving combination and multimodality treatment the 3-year overall survival was  $56.6 \pm 12.1\%$  respectively.

<u>Conclusions.</u> Multimodality approach starting with radiotherapy should be used in the treatment of patients with cancer of buccal mucosa. Choice of plasty technique is determined by disease site and advance. Disease stage and degree of clinical tumor regression are significant factors of prognosis.

M. Kropotov, S. Tkachev, A. Epikhina

### TREATMENT OF PATIENTS WITH NASO-ORO-HYPOPHARYNGEAL CANCER WITH REGIONAL METASTASES

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow, Russian Federation

<u>Aim.</u> Cancer of the nasoorolaryngopharynx is characterized by aggressive course and frequent lymphogenic metastasis. Chemoradiotherapy results in complete response and allows surgery only on regional lymph nodes in most patients.

<u>Materials and methods.</u> A total of 130 patients with nasopharyngeal (28), oropharyngeal (49), laryngopharyngeal (53) cancer (T1-4N1-3) with complete regression of the primary were enrolled in this study. Advance of the primary was assessed as T3-4 in 88 (67.7%), T2 in 42 (32.3%) patients; regional lymph node involvement was assessed as N2-3 in 103 (79.2%) and N1 in 27 (20.8%) patients. Treatment was started with chemoradiotherapy consisting of 2 cycles of chemotherapy by PF schedule and irradiation of the primary and regional metastasis area on both sides (single tumor dose 2 Gy,

На I этапе лечения проводили химиолучевую терапию: 2 курса химиотерапии по схеме PF и лучевую терапию на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования с обеих сторон (РОД 2  $\Gamma$ р, СОД 40  $\Gamma$ р). У всех больных отмечена регрессия первичной опухоли более чем на 50%, лучевая терапия продолжена до СОД 70  $\Gamma$ р.

Результаты. У всех больных достигнута полная регрессия первичной опухоли. Полная регрессия регионарных метастазов отмечена у 23 (85,2%) больных с опухолями N1 и у 28 (27,2%) с опухолями N2—3. Частичная регрессия наблюдалась у 4 (14,8%) и 75 (72,8%) больных соответственно. Этим больным выполнены вмешательства на регионарных лимфатических коллекторах. При гистологическом исследовании у 23,8% больных диагностирован лечебный патоморфоз IV степени. В группе больных с полной регрессией регионарных метастазов живы в течение 2 лет без признаков прогрессирования 46 (90,2%) больных. В группе больных с частичной регрессией регионарных метастазов, которым выполнено вмешательство на регионарных лимфоузлах в течение 2 лет жив без признаков прогрессирования 51 (64,5%) больной.

<u>Выводы.</u> Эффективность химиолучевого лечения первичной опухоли глотки выше эффективности лечения регионарных метастазов. Чем выше индекс N, тем ниже эффективность лечения регионарных метастазов. Хирургическое вмешательство на лимфоузлах шеи обязательно у больных с опухолями N2—3. Оно позволяет достичь высокой безрецидивной выживаемости.

<u>Д. Мамаякуп-уулу</u><sup>1</sup>, А. Джумабаев<sup>2</sup>, М. Арстанбеков<sup>1</sup>, Ч. Рыспекова<sup>1</sup>, Н. Самиева<sup>1</sup>

### ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

<sup>1</sup> Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан
<sup>2</sup> Ошский межобластной онкологический центр Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан, Ош, Кыргызстан

<u>Обоснование.</u> Изучение злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта показало, что в 20—50% случаев им предшествуют различные заболевания или они развиваются в патологически измененных тканях.

<u>Цель.</u> Выявление особенностей предраковых заболеваний и злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. Проанализированы результаты наблюдения за 567 больными злокачественными, доброкачественными и предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта, которой проводилось в Ошском межобластном онкологическом центре в течение 10 лет.

Результаты. Злокачественные опухоли диагностированы у 117 (20,3%) больных, доброкачественные — у 320 (56,5%), предраковые заболевания — у 130 (22,9%). Доброкачественные опухоли чаще встречались у женщин, злокачественные — преобладали у мужчин, предраковые заболевания с одинаковой частотой отмечались как у мужчин, так и у женщин. У молодых больных доброкачественные опухоли и предраковые заболевания наблюдались чаще, чем злокачественные опухоли. Возраст большинства (61%) больных злокачественными опухолями составил 50—69 лет. Только 15% больных были моложе 40 лет.

total tumor dose 40 Gy). All patients presented with a more than 50% regression of the primary and continued radiotherapy up to a total tumor dose 70 Gy.

Results. Complete regression of the primary was achieved in all patients. Complete regression of regional metastases was reported in 23 (85.2%) patients with N1 tumors and 28 (27.2%) patients with N2—3 tumors. Partial regression was detected in 4 (14.8%) and 75 (7.8%) cases respectively; these patients underwent surgery on regional lymph nodes. Grade IV therapeutic pathomorphosis was discovered by histology in 23.8% of cases. Forty six (90.2%) patients with complete regression of regional metastases are alive for 2 years progression-free. Fifty one (64.5%) patients with partial regression of regional metastases undergoing surgery on regional lymph nodes are alive progression-free for 2 years.

<u>Conclusions.</u> Efficacy of chemoradiotherapy for primary tumors of the pharynx is higher that that for regional metastases and reduces with increase in N parameter. Surgical intervention on cervical lymph nodes is mandatory in patients with N2-3 tumors and provides high disease-free survival.

<u>J. Mamajakyp-uulu</u><sup>1</sup>, A. Jumabaev<sup>2</sup>, M. Arstanbekov<sup>1</sup>, C. Ryspekova<sup>1</sup>, N. Samieva<sup>1</sup>

### MALIGNANT AND PREMALIGNANT DISEASES OF ORAL CAVITY

<sup>1</sup> Osh State University, Osh, Kyrgyzstan <sup>2</sup> Osh Interregional Center of Oncology of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan, Osh, Kyrgyzstan

Rationale. Study of oral cancer showed that various diseases preceded them and they developed on pathologically changed tissues in 20 to 50% of the cases.

<u>Purpose</u>. To find some features of malignant and premalignant diseases of the oral cavity.

<u>Material and methods.</u> We analyzed data of 567 patients with malignant, benign and premalignant diseases of the oral cavity managed at the Osh Interregional Center of Oncology (for 10 years).

Results. Malignant tumors were registered in 117 cases (20.6%), benign tumors — in 320 cases (56.5%), premalignant — in 130 cases (22.9%). Benign tumors were more common in women, malignant were prevalent in men, premalignant tumors were almost equally frequent in women and men. In younger age benign and premalignant diseases developed more often than cancer. Most of the patients with malignant diseases were 50 to 69 years old (61%), only 15% were younger than 40. Average age of patients with benign and premalignant diseases (36.5 and 42.3 years) was lower than average age of patients with malignant tumors (55.2 years). Kyrgyz, Uzbek and Russian nationalities prevailed in group of the patients with malignant diseases. Premalignant diseases were almost equally distributed in all ethnical groups. Benign, premalignant and malignant lesions were often localized in tongue, mucous membrane of alveolar process of maxilla and mandible, and cheek.

Средний возраст больных доброкачественными опухолями и предраковыми заболеваниями (36,5 и 42,3 года) был ниже среднего возраста больных злокачественными опухолями (55,2 года). В группе больных злокачественными новообразованиями преобладали киргизы, узбеки и русские. Предраковые заболевания встречались приблизительно одинаково часто во всех этнических группах. Доброкачественные опухоли, предраковые заболевания и злокачественные опухоли обычно локализовались на языке, слизистой оболочке альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти и щек.

<u>Выводы.</u> Изучение злокачественных опухолей и предраковых заболеваний полости рта позволило выявить некоторые особенности их частоты и локализаций.

Е. Матякин, И. Романов, Л. Яковлева

#### РАК ЯЗЫКА. ВЫБОР РЕЖИМА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Рак языка — самая распространенная опухоль слизистой оболочки полости рта. Несмотря на многообещающие результаты полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) и хирургическим лечением, остается нерешенным вопрос об очередности применения разных методов специфического противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. За период с 1980 по 2006 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН комбинированное и комплексное лечение проведено 323 больным раком языка: 226 (69,9%) мужчинам и 97 (30,1%) женщинам. Средний возраст пациентов составил 58 лет. В зависимости от распространенности первичной опухоли по системе TNM больные распределились следующим образом: Т1 — 9 (2,7%), Т2 — 141 (43,6%), Т3 — 152 (47%), Т4 — 21 (6,7%). Поражение лимфатических узлов шеи (N+) выявлено у 107 (33%) больных, у 216 (67%) регионарных метастазы не определялись (N0). Консервативное химиолучевое лечение (XAA) проведено 22 (6,8%) пациентам. Комбинированное лечение с лучевой терапией (ЛТ) на I этапе получили 208 (64,3%) больных. Операция с послеоперационной ЛТ проведена 26 (8%) пациентам. Индукционную ПХТ с последующей операцией получили 15 (4,6%) пациентов. Комплексное лечение с индукционной ПХТ, ЛТ и операцией проведено 52 (16,3%) больным.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость составила в группе ХЛЛ 41,1%, в группе ЛТ + операция — 51%, в группе операция + ЛТ — 58%, в группе ПХТ + операция — 52,4%, в группе ПХТ +  $\Lambda$ T + операция — 40,7%; 5-летняя безрецидивная выживаемость — 35,7; 47,8; 57,5; 52 и 41% соответственно.

<u>Выводы.</u> С учетом выявленных статистически достоверных различий можно сделать вывод о преимуществе хирургического метода на I этапе комплексного лечения больным раком языка.

<u>Conclusions.</u> Study of malignant and premalignant diseases of the oral cavity detected some features in frequency of several forms and localization of tumors.

E. Matyakin, I. Romanov, L. Yakovleva

### CANCER OF THE TONGUE: CHOICE OF MULTIMODALITY TREATMENT REGIMEN

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow, Russian Federation

<u>Background</u>. Cancer of the tongue is the commonest oral cancer. Although polychemotherapy (PCT) in combination with radiotherapy (RT) and surgery demonstrates promising results, optimal sequence of specific anticancer treatments is unclear.

Materials and methods. A total of 323 patients with cancer of the tongue received combination or multimodality treatment at the N. N. Blokhin RCRC RAMS during 1980 through 2006, including 226 males (69.9%) and 97 females (30.1%). Mean patients' age was 58 years. Case distribution with respect to advance of the primary was, as follows: 9 (2.7%) T1, 141 (43.6%) T2, 152 (47%) T3, 21 (6.7%) T4 tumors. One hundred and seven patients (33%) had positive regional lymph nodes (N+), and 216 (67%) were free of regional metastases (N0). Conservative chemoradiotherapy (CRT) was given to 22 patients (6.8%). Two hundred and eight patients (64.3%) received combined modality treatment including RT. Surgery with postoperative RT was given to 15 patients (4.6%). Multimodality treatment with induction PCT, RT and surgery was given to 52 patients (16.3%).

<u>Results.</u> The 5-year survival was 41.1% in the CRT group, 51% in the RT + surgery group, 58% in the surgery + RT group, 52.4% in the PCT + surgery group, 40.7% in the PCT + RT + surgery group; the 5-year disease-free survival was 35.7, 47.8, 57.5, 52 and 41% respectively.

<u>Conclusions.</u> Basing on the discovered statistically significant differences the conclusion may be made that surgery is preferable as first component of multimodality treatment.

В. Письменный, В. Архипов

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ РОТОГЛОТКИ

Самарский государственный медицинский университет, Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Диагностика и лечение злокачественных опухолей ротоглотки представляют собой большую проблему. Одним из сложнейших этапов лечения опухолей дистальных отделов полости рта и ротоглотки является хирургическое вмешательство с реконструктивным компонентом. Для закрытия дефектов дна полости рта и языка мы предпочитаем использовать кожный островковый лоскут на мышцах шеи, расположенных ниже подъязычной кости. Сформированные лоскуты включали от 2 до 6 мышц в зависимости от их жизнеспособности. Всем больным выполняли вмешательства на лимфатических коллекторах шеи в различных модификациях. Для реконструкции дефекта пораженного органа использовали подкожную мышцу (11 больных), трапециевидный кожно-мышечный лоскут (16), дельтопекторальный лоскут (11), передние мышцы шеи, расположенные ниже подъязычной кости (91). Наилучшие результаты в послеоперационном периоде, в том числе функциональные и косметические, отмечены при использовании кожного лоскута на передних мышцах шеи. Для доступа к первичному очагу мы предпочитаем выполнять боковую фаринготомию. В послеоперационном периоде мы проводим больным зондовое питание питательной смесью «Нутризон». С целью уменьшения отека лица и шеи применяем антистакс в течение 3—4 нед. Кожный лоскут на мышцах, расположенных ниже подъязычной кости, оптимален для замещения сложных дефектов дистальных отделов полости рта и ротоглотки, позволяет получить хорошие функциональные результаты в отсутствие деформации шеи и лица, обеспечивает раннее восстановление приема пищи, речевой и дыхательной функций, малотравматичен при использовании.

В. Письменный, И. Письменный

#### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯЗЫКА

Самарский государственный медицинский университет, Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Основной принцип современной онкологии — одномоментное устранение дефектов, образующихся после удаления опухолей. В силу сложных анатомо-физиологических особенностей закрытие дефектов орофарингеальной зоны требует применения пластического материала. Для одномоментного устранения дефектов после удаления опухолей языка широко применяют кожно-мышечные лоскуты на питающей ножке с включением дельтовидной, большой грудной, подкожной, трапециевидной мышц и их комбинаций. Дефекты дна полости рта и языка мы предпочитаем закрывать кожным островковым лоскутом на мышцах шеи, расположенных ниже подъязычной кости. Этот лоскут дает наилучшие результаты в послеоперационном периоде, в том числе функциональные и косметические. Для доступа к первичному очагу мы предпочитаем выполнять боковую фаринготомию и не прибегаем к мандибулотомии и рассечению

V. Pismenny, V. Arkhipov

### SURGICAL TREATMENT OF OROPHARYNGEAL TUMORS

Samara State Medical University, Samara Regional Cancer Clinic, Samara, Russian Federation

The diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer is a difficult problem. Surgery with plasty is a most problematic stage of treatment for tumors of distal segments of the oral cavity and oropharynx. We prefer to use the cutaneous island flap on cervical muscles from below the hyoid bone to close defects of the oral floor and tongue. The flaps included 2 to 6 muscles depending upon their viability. All patients underwent surgery on cervical lymph nodes in various modifications. The resulting defects were closed with subcutaneous muscles (11), trapezius musculocutaneous flaps (16), deltopectoral flaps (11), front neck muscles from below the hyoid bone (91). Cutaneous flaps on front neck muscles gave the best postoperative outcomes including functional and cosmetic results. We prefer to use lateral pharyngotomy as approach to the primary. Patients received postoperatively tube feeding with Nutrizon mixture and Antistax for 3 to 4 weeks to reduce face and neck edema. The cutaneous flap on muscles from below the hyoid bone is optimal to close complicated defects of distal segments of the oral cavity and oropharynx, ensures good functional results without neck and face deformation, early recovery of eating, vocal and respiratory functions and is low traumatic.

V. Pismenny, I. Pismenny

#### SURGICAL TREATMENT OF TONGUE CANCER

 $Samara\ State\ Medical\ University, Samara\ Regional\ Cancer\ Clinic,\\ Samara,\ Russian\ Federation$ 

Simultaneous closure of defects due to tumor removal is a main principle of oncology today. Plasty material is needed to close oropharyngeal defects because of complex anatomic and physiological features of this area. Vascularized musculocutaneous flaps with inclusion of the deltoid, greater pectoral, subcutaneous, trapezius muscles and their combinations are used for simultaneous closure of the defects. We prefer cutaneous island flaps on neck muscles from beyond the hyoid bone to close defects of the oral floor and the tongue. This flap type produces best postoperative outcomes including functional and cosmetic results. We approach the primary via lateral pharyngectomy and do not use mandibulotomy or lip dissection. Patients receive postoperatively tube feeding with Nutrizon mixture and Antistax for 3 to 4 weeks to reduce face and neck edema. The use  $of \, arteriolized \, musculocutaneous \, flaps \, on \, front \, neck \, muscles \, ensures \,$ good functional results without neck and face deformation, early recovery of eating, vocal and respiratory functions. Reconstruction of губы. В послеоперационном периоде мы проводим больным зондовое питание питательной смесью «Нутризон» в течение 2 нед, с целью уменьшения отека лица и шеи применяем антистакс в течение 3—4 нед. Использование артериализованных кожномышечных лоскутов на передних мышцах шеи для замещения сложных дефектов языка позволяет получить хорошие функциональные результаты в отсутствие деформации шеи и лица, обеспечивает раннее восстановление приема пищи, речевой и дыхательной функций. Реконструкция языка создает благоприятные условия для медицинской, трудовой, социальной реабилитации больных злокачественными опухолями орофарингеальной зоны.

<u>В. Полькин</u>, В. Медведев, М. Каплан, Д. Семин, П. Исаев, Д. Дербугов, И. Спиченкова

### ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

МРНЦ РАМН, Обнинск, Российская Федерация

Цель исследования — оценить непосредственные и ближайшие результаты фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда Фотолон в рамках комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта. В основу работы положены наблюдения за 34 больными раком слизистой оболочки полости рта в возрасте 28—81 года: 20 мужчинами и 14 женщинами. У 21 больного опухоли были рецидивными или остаточными. У всех больных при гистологическом исследовании диагностирован плоскоклеточный рак: у 18 — языка, у 9 — дна полости рта, у 5 — слизистой оболочки щек и у 1 — слизистой оболочки преддверия полости рта и альвеолярного отростка нижней челюсти. В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат Фотолон (0,9-2,0 мг/ кг). ФДТ проводили на лазерных терапевтических установках «Аткус-2» и «Латус» с выходной мощностью 0,4—2,0 Вт. К опухоли подводили световую энергию 200—600 Дж/см<sup>2</sup>. Количество сеансов ФДТ составило 1—3. Всего проведено 50 сеансов ФДТ. Ее проводили как самостоятельно, так и в комбинации с дистанционной лучевой терапией, нейтронной брахитерапией и полихимиотерапией. Непосредственные результаты лечения оценивали через 2 мес после проведения ФДТ. Полная регрессия опухоли отмечена у 26 (76,5%) больных, частичная — у 5 (14,7%), стабилизация — у 3 (8,8%). Таким образом, частота объективных эффектов достигла 91,2%. Длительность наблюдения за больными составила 2-48 мес. От прогрессирования основного заболевания умерли 8 (23,5%) больных, рецидивы выявлены у 9 (26,3%). Пациентам с частичной регрессией и стабилизацией заболевания проводили повторные сеансы ФДТ, что позволило стабилизировать процесс, продлить больным жизнь и улучшить ее качество.

the tongue makes favorable conditions for medical, labor and social rehabilitation of patients with oropharyngeal cancer.

<u>V. Polkin</u>, V. Medvedev, M. Kaplan, D. Semin, P. Isayev, D. Derbugov, I. Spichenkova

### PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMBINED AND MULTIPLE MODALITY TREATMENT FOR ORAL CANCER

MRRC RAMS, Obninsk, Russian Federation

The purpose of this study was to assess immediate and shortterm results of photodynamic therapy (PDT) using a Photolon chlorine photosensitizer in combination and multimodality treatment for oral cancer. The study was based on 34 cases (20 men and 14 women) aged 28 to 81 years with oral cancer. Twenty one patients had recurrent or residual tumors. Histology discovered squamous-cell cancer in all patients including 18 cancers of the tongue, 9 cancers of oral cavity, 5 cancers of buccal mucosa, 1 cancer of vestibule of mouth and alveolar process of the mandible. A drug Photolon (0.9 to 2.0 mg/ kg) was used as a photosensitizer. PDT was given using 0.4 to 2.0 W *Atkus-2* and *Latus* laser therapeutic apparatus. Tumor treatment was given with light energy at 200 to  $600 \text{ J/cm}^2$ . PDT was given in 1 to 3 sessions. A total of 50 PDT sessions was carried out as a single modality or in combination with distant radiotherapy, neutron brachytherapy and polychemotherapy. Immediate treatment outcomes were assessed at 2 months after PDT. Complete tumor regression was reported in 26 (76.5%), partial regression in 5 (14.7%), stabilization in 3 (8.8%) patients. Overall response rate was therefore 91.2%. Patient follow-up was 2 to 48 months. Eight patients (23.5%) died from disease progression, 9 (26.3%) developed relapse. Patients with partial response and stabilization received repeated PDT treatment, which resulted in disease stabilization, prolongation of patient survival and improvement of quality of life.

<u>И. Романов</u>, Р. Галдиянц

#### ЭЛЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗОН РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯЗЫКА

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Российская Федерация

<u>Обоснование.</u> Вопрос о профилактическом лечебном воздействии на зоны регионарного метастазирования при раке полости рта имеет многолетнюю историю, но, к сожалению, попрежнему остается открытым.

<u>Цель.</u> Оценка различных лечебных подходов к лечению рака языка в отсутствие клинически проявляющихся регионарных метастазов.

Материалы и методы. С 1980 по 2006 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН получили лечение 238 первичных больных раком языка в отсутствие клинически проявляющихся регионарных метастазов (N0): 164 (68,9%) мужчины, 74 (31,1%) женщины. Средний возраст пациентов составил 53,7 года. В зависимости от распространенности первичной опухоли по системе ТММ больные распределились следующим образом: T1-12 (5%), T2-121 (50,8%), T3-94 (39,5%), T4-11 (4,7%). Облучение зон регионарного метастазирования проведено 67 (28,4%) пациентам, профилактическая лимфодиссекция — 47 (19,8%), комбинированное лечение (лучевая терапия + операция) — 50 (21%). У 73 (30,8%) пациентов зоны регионарного метастазирования не подвергались лечебным воздействиям (группа наблюдения).

<u>Результаты.</u> Частота регионарных метастазов на шее в группе наблюдения составила 43,4%, в группе больных, получивших элективную лучевую терапию, — 34%, после профилактической лимфодиссекции — 17%, в группе пациентов, получивших комбинированное лечение, — 5,6%.

<u>Выводы.</u> На основании полученных данных можно с уверенностью рекомендовать комбинированное лечебное воздействие (лучевая терапия + профилактическая лимфодиссекция) на клинически не пораженные зоны регионарного метастазирования. Выжидательную тактику в этом случае следует считать совершенно неприемлемой.

Д. Семин, В. Медведев, Ю. Мардынский, И. Гулидов, П. Исаев, М. Раджапова, Д. Дербугов, <u>В. Полькин</u>

# ВНУТРИТКАНЕВАЯ НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ ИСТОЧНИКАМИ <sup>252</sup>Cf В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

МРНЦ РАМН, Обнинск, Российская Федерация

Цель исследования — изучение эффективности комбинированного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки, включающего полихимиотерапию (ПХТ) с включением цисплатина и 5-фторурацила, контактную нейтронную и дистанционную лучевую терапию. С 1999 по 2007 г. химиолучевое лечение проведено 237 больным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в возрасте 17—81 года. У 213 (89,9%) больных опухоли были первичными, у 24 (10,1%) — рецидивными. При гистологическом исследовании у всех больных диагностирован плоскоклеточный рак. Локализованные опухоли, соответствую-

I. Romanov, R. Galdiants

### ELECTIVE TREATMENT OF REGIONAL ZONES IN PATIENTS WITH TONGUE CANCER

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow, Russian Federation

<u>Background.</u> The problem of prophylactic treatment of regional metastasis zones in patients with oral cancer has a many-year history and unfortunately is still to be solved.

 $\underline{\text{Aim.}}$  To assess treatment approaches to cancer of the tongue free from clinical regional metastases.

Materials and methods. A total of 238 patients with cancer of the tongue free from clinical regional metastases (N0) were managed at the N. N. Blokhin RCRC RAMS during 1980 through 2006, including 164 males (68.9%) and 74 females (31.1%). Mean patients' age was 53.7 years. Case distribution with respect to TNM disease advance was, as follows: 12 (5%) T1, 121 (50.8%) T2, 94 (39.5%) T3, 11 (4.7%) T4 tumors. Sixty seven patients (28.4%) received irradiation of regional metastasis zones, 47 (19.8%) had prophylactic lymph node dissection, 50 (21%) had combined modality treatment (radiotherapy + surgery). No treatment of regional metastasis zones was given in 73 cases (30.8%) (observation group).

<u>Results.</u> Frequency of regional metastasis to the neck was 43.4% in the observation group vs. 34% in the elective radiotherapy group, 17% in the prophylactic lymph node dissection group and 5.6% in the combined modality treatment group.

 $\underline{\text{Conclusions.}}$  Basing on the study findings the definite conclusion may be made that combined modality treatment (radiotherapy + prophylactic lymph node dissection) of clinically negative regional metastasis zones is preferable. The wait-and-see policy in this case is absolutely unacceptable.

D. Semin, V. Medvedev, Y. Mardynsky, I. Gulidov, P. Isayev, M. Radjapova, D. Derbugov, V. Polkin

### INTERSTITIAL NEUTRON THERAPY WITH <sup>252</sup>Cf IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR OROPHARYNGEAL TUMORS

MRRC RAMS, Obninsk, Russian Federation

The purpose of this study was to assess efficacy of combined modality treatment for squamous-cell cancer of oral cavity and oropharynx including polychemotherapy (PCT) with cisplatin and 5-fluorouracil, contact and distant radiotherapy. A total of 237 patients with oral and oropharyngeal cancer aged 17 to 81 years received chemoradiotherapy during 1999 through 2007. Two hundred and thirteen patients (89.9%) had primary and 24 (10.1%) had recurrent tumors. Histology discovered squamous-cell cancer in all cases. Seventy nine patients (33.3%) had localized (stage II—II disease) and 134 patients (56.5%) had locally advanced (stage III—IV disease) tumors. The patients were divided into 3 groups with respect to treatment

щие I—II стадиям заболевания, наблюдались у 79 (33,3%) больных, местнораспространенные, соответствующие III—IV стадиям, — у 134 (56,5%). В зависимости от использованных методов лечения все больные были разделены на 3 группы: 26 больным проведена контактная нейтронная терапия источниками <sup>252</sup>Cf в комбинации с ПХТ препаратами цисплатин и 5-фторурацил, 34 — сочетанная дистанционная и контактная нейтронная терапия в комбинации с ПХТ, 177 — дистанционная гамма-терапия в сочетании с ПХТ. Независимо от метода лечения, локализации и распространенности опухолевого процесса полная регрессия опухоли после окончания лечения достигнута у 190 (80,2%) больных, частичная — у 44 (18,6%), стабилизация — у 3 (1,3%), а 5-летняя общая выживаемость составила  $64.5 \pm 3.3\%$ . При раке языка 5-летняя выживаемость составила  $63.8 \pm 5.6\%$ , при опухолях дна полости рта —  $59.4 \pm 6.6\%$ , при раке ротоглотки —  $73.7 \pm$ 5,7%. Комбинация внутритканевой нейтронной терапии источниками <sup>252</sup>Cf, дистанционной лучевой терапии и ПХТ достаточно эффективна и не вызывает функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения больных с опухолями орофарингеальной области.

П. Чатурведи, П. Пай, Д. Чаукар, А. Д'Круз

# ПЕРВИЧНАЯ ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЛИМФОМА ПОЛОСТИ РТА: ОПИСАНИЕ 13 КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ ИЗ БОЛЬНИЦЫ ТАТА

Больница Тата, Мумбай, Индия

Обоснование. Поражение органов и тканей, исходно не содержащих лимфоидных клеток, характерно для неходжкинских лимфом (НХЛ). Поражение полости рта при этих новообразованиях наблюдается крайне редко. Чаще всего опухоль локализуется на деснах и небе.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ историй болезни больных, лечившихся в нашей больнице в 1990—2008 гг. В исследование включены все больные, у которых при гистологическом исследовании выявлена лимфома полости рта.

Результаты. Ежегодно в нашей больнице регистрируется почти 2000 новых случаев злокачественных новообразований полости рта, преимущественно плоскоклеточного рака. За последние 18 лет мы выявили только 13 случаев лимфом полости рта. Чаще всего наблюдалось поражение твердого неба и альвеолярных отростков челюстей (по 5 наблюдений). Медиана возраста больных составила 42,6 года. У большинства больных (10 из 13) были НХЛ. Самым частым (70%) проявлением заболевания было безболезненное объемное образование в отсутствие каких-либо системных проявлений (лихорадки, потери веса и т. д.). Только 2 больных были инфицированы ВИЧ. Почти 2/3 больных проведена химиотерапия в сочетании с лучевой терапией. Чаще всего применяли режим СНОР (10 из 13 больных). У 67% больных отмечен хороший ответ на 6 циклов химиотерапии, после чего проведена лучевая терапия. Лечение завершили 10 из 13 больных. Результаты наблюдения в течение более 2 лет доступны у 11 из 13 больных. Медиана периода наблюдения составила 27 мес. Пять больных живы без признаков заболевания, 3 умерли, 1 пациенту проведена вторая линия химиотерапии с эффектом, 2 живы при наличии признаков заболевания.

modality: 26 patients received contact neutron therapy with  $^{252}\mathrm{Cf}$  sources in combination with PCT with cisplatin and 5-fluorouracil, 34 had distant and contact neutron therapy in combination with PCT and 177 patients received distant gamma-therapy in combination with PCT. Irrespective of treatment, tumor site and advance, complete response was achieved in 190 (80.2%), partial response in 44 (18.6%) and disease stabilization in 3 (1.3%) patients, the 5-year survival was 64.5  $\pm$  3.3%. The 5-year survival was 63.8  $\pm$  5.6% in cancer of the tongue, 59.4  $\pm$  6.6% in cancer of oral floor and 73.7  $\pm$  5.7% in oropharyngeal cancer. Combination of interstitial neutron therapy with  $^{252}\mathrm{Cf}$  sources, distant radiotherapy and PCT was sufficiently efficient, did not cause functional or cosmetic defects and may therefore be considered rational treatment of patients with oropharyngeal cancers.

P. Chaturvedi, P. Pai, D. Chaukar, A. D'Cruz

## PRIMARY EXTRANODAL LYMPHOMA OF THE ORAL CAVITY: A SERIES OF 13 CASES FROM TATA MEMORIAL HOSPITAL

Tata Memorial Hospital, Mumbai, India

<u>Background.</u> Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have great tendency to affect organs and tissues that do not ordinarily contain lymphoid cells. Involvement of the oral cavity by NHL is very rare. Gingiva and palate are most often involved sites.

<u>Materials and methods.</u> We conducted retrospective chart review of patients who presented to our hospital between 1990-2008. All those patient whose histopathology at our hospital was reported as lymphoma were included.

Results. Though we register nearly 2000 new oral cancers every year, most of which are squamous cell cancers, we could trace only 13 cases of oral lymphoma in last 18 years. Of these, hard palate and alveolus were the commonest sites (5 each). The median age at presentation was 42.6 years. Vast majority (10/13) were NHL. Most patients (70%) presented with painless progressive swelling without any systemic signs such as fever, weight loss, etc. Only 2 patients were HIV-positive. Nearly 2/3 received combination of chemotherapy (CT) and radiotherapy. CHOP regime was the commonest regime offered (10/13). Most patients (67%) had good response to 6 cycles of CT that was followed by RT. Ten of 13 patients completed treatment. Follow-up data of more than 2 years was available for 11/13 patients. At median follow up of 27 months, 5 were disease free, 3 died, 1 was controlled following second line CT and 2 were alive with disease.

<u>Conclusions.</u> Head and neck is the second most common region for extranodal lymphoma. The nasopharynx, tonsils and base tongue is most often involved. Unlike western world, oral cavity involvement is extremely rare. Interestingly, only 2 patients tested positive for HIV and most were young patients. Oral lymphoma may mimic benign oral conditions that often leads to misdiagnosis.

Обсуждение. Голова и шея — вторая по частоте локализация экстранодальных лимфом. Чаще всего поражаются носоглотка, небные миндалины и корень языка. В отличие от западных стран поражение полости рта наблюдается чрезвычайно редко. Интересно, что только 2 больных были инфицированы ВИЧ, а также что большинство больных были молоды. По клиническому течению лимфомы полости рта могут напоминать доброкачественную патологию, что часто приводит к диагностическим ошибкам.

П. Чатурведи, П. Пай, Д. Чаукар, А. Д'Круз

### ПРИМЕНЕНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОГО ЛОСКУТА ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ДЕФЕКТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЩЕКИ

Больница Тата, Мумбай, Индия

Обоснование. Реконструкция дефектов после хирургических вмешательств по поводу рака полости рта чрезвычайно трудна. Микрососудистая хирургия совершила революцию в реконструктивной хирургии головы и шеи. Наилучшим методом реконструкции дефектов слизистой оболочки щеки в отсутствие дефектов нижней челюсти и кожи является, по-видимому, лучевой лоскут (свободный кожный лоскут с предплечья на лучевой артерии). Однако в силу недостатка инфраструктуры и опытных специалистов пластику лучевым лоскутом можно предложить не всем больным. У ряда специально отобранных больных в качестве альтернативы мы предлагаем использовать жевательный лоскут.

Материалы и методы. Мы проанализировали 17 наблюдений применения жевательного лоскута в нашей клинике за последние 5 лет. Во всех случаях жевательный лоскут использовали у больных раком слизистой оболочки щеки. Длительность наблюдения за больными составила в среднем 6 мес. Оценивали послеоперационные осложнения, сроки восстановления нормального питания, длительность госпитализации, открывание рта и внешний вид больных.

Результаты. В нашем исследовании реконструктивные вмешательства оказались эффективными у всех больных. У 2 больных отмечены частичные некрозы лоскута и образование наружных свищей, закрывшихся самостоятельно. У большинства больных через 6 мес среднее расстояние между резцами при открывании рта составило 3,5 см. Всем больным проводили интенсивное лечение в послеоперационном периоде, направленное на профилактику тризма, который часто наблюдается при применении жевательного лоскута. Больным разрешали принимать пищу через рот в среднем через 5 сут и выписывали из стационара в среднем через 6 сут. У 1 больного наблюдался свищ околоушной слюнной железы.

<u>Выводы.</u> Применение жевательного лоскута — простая и надежная реконструктивная методика, не требующая длительного обучения. Ее следует рекомендовать хирургам, работающим в центрах, не имеющих опыта микрососудистой реконструкции или инфраструктуры для ее проведения. P. Chaturvedi, P. Pai, D. Chaukar, A. D'Cruz

### MASSETER FLAP FOR RECONSTRUCTION OF THE MUCOSAL DEFECTS FOLLOWING EXCISION OF THE BUCCAL MUCOSA CANCERS

Tata Memorial Hospital, Mumbai, India

<u>Background.</u> Reconstruction of the defect following oral cancer surgery is extremely challenging. Microvascular surgery has revolutionized the head and neck reconstruction in general. For buccal mucosa defect with intact mandible and overlying skin, free radial artery forearm flap (FRAFF) appears the best means of reconstruction. However, due to constraints of infrastructure and expertise, not all patients can be offered FRAFF. We recommend masseter flap as an alternative to FRAFF for such defects in highly selected patients.

<u>Materials and methods.</u> We collected data on 17 masseter flaps that we have performed in last 5 years at our service. It was done for buccal mucosa cancers. We followed them for mean of 6 months to assess for postoperative morbidities, initiation of oral feeds, duration of hospitalization, mouth opening and appearance.

Results. In our series, this flap was successful in all patients. However, 2 patients experienced partial necrosis and self limiting orocutaneous fistula. Most patients achieved a mean interincisal distance of 3.5 cm at 6 months. All patients underwent intensive post-operative rehabilitation to avoid trismus that is a common sequel of this flap. The mean time to oral allowance was 5 days, mean duration of hospitalization was 6 days. Parotid fistula was seen in 1 patient.

<u>Conclusions.</u> Masseter flap is a simple and sturdy technique of reconstruction with a small learning curve. Surgeons working in centres lacking the expertise and infrastructure to offer microvascular flap should master this flap.

Д. Шишкин, Е. Чойнзонов, В. Шаталова, И. Осинов

### НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

НИИ онкологии СО РАМН, Томск, Российская Федерация

Тактика лечения рака полости рта и ротоглотки по-прежнему остается предметом дискуссий. Большие надежды на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения местнораспространенных опухолей орофарингеальной области связаны с комбинацией химиотерапии и радикальных методов местного воздействия — операции или лучевой терапии. Мы проводили химиолучевое лечение рака полости рта и ротоглотки II—III стадии. Оно включало дистанционное облучение первичной опухоли и регионарных лимфатических коллекторов в стандартном режиме (СОД 60 Гр) в сочетании с 2 курсами химиотерапии препаратами паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, и карбоплатин,  $AUC = 6 \,\mathrm{Mr} \cdot \mathrm{Muh} \cdot \mathrm{Mn}^{-1} \,\mathrm{B/B}$  капельно в 1-й день. Курс повторяли через 4 нед. Эту схему лечения применяли только при химиорадиочувствительности опухоли (регрессия более чем на 50% по достижении СОД 40 Гр после 2 курсов химиотерапии). При неэффективности химиолучевого лечения (регрессия менее чем на 50%) на II этапе проводили хирургическое лечение. Проведено лечение 21 больного: 18 мужчин и 3 женщины. У всех пациентов зафиксирован непосредственный клинический эффект. Семь (33%) больных получили лечение по радикальной программе. У всех этих пациентов при оценке эффекта через месяц после окончания лечения отмечена полная регрессия опухоли. У 14 (67%) больных зарегистрирована регрессия опухоли менее чем на 50%. На II этапе им проведено хирургическое лечение. Продолжительность наблюдения за пациентами составила от 3 мес до 2 лет. Летальных исходов не было. Прогрессирование заболевания отмечено у 4 больных через 4—10 мес после выписки из стационара. Таким образом, комбинация лучевой терапии с химиотерапией препаратами паклитаксел и карбоплатин характеризуется высокой непосредственной эффективностью. Это позволяет надеяться на благоприятные результаты при включении данной комбинации в комплексное лечение рака орофарингеальной области.

D. Shishkin, E. Choinzonov, V. Shatalova, I. Osinov

#### IMMEDIATE OUTCOMES OF CHEMORADIOTHERAPY FOR OROPHARYNGEAL CANCER

Cancer Research Institute SD RAMS, Tomsk, Russian Federation

Treatment policy in oral and oropharyngeal cancer is still disputable. Great hope for improvement of immediate and follow-up outcomes of treatment for locally advanced oropharyngeal tumors is associated with chemotherapy in combination with definitive local treatments such as surgical operation or radiotherapy. We carried out chemoradiotherapy for stage II – III oral and oropharyngeal cancer. It included distant irradiation of the primary and regional lymph nodes by a standard regimen (total tumor dose 60 Gy) in combination with 2 cycles of chemotherapy with paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> by i.v. drip on day 1 and carboplatin AUC = 6 mg  $\cdot$  min  $\cdot$  ml<sup>-1</sup> by i.v. drip on day 1. The repeated cycle was administered at 4 weeks. This schedule was used only for chemoradiosensitive tumors (a more than 50% tumor response on achieving a total tumor dose 40 Gy after 2 cycles of chemotherapy). Nonresponders to chemoradiotherapy (a less than 50% tumor response) underwent surgery. A total of 21 patients (18 men and 3 women) received treatment. All patients demonstrated immediate clinical effect. Seven patients (33%) received radical treatment. All these patients presented with complete response at 1 month after treatment completion. Fourteen patients (67%) had a less than 50% tumor response and continued treatment with surgical operation. Follow-up was 3 months to 2 years. There were no deaths. Four patients developed disease progression at 4 to 10 months following discharge from the hospital. Therefore, the combination of radio and chemotherapy with paclitaxel and carboplatin is characterized by good immediate outcomes and may be a beneficial component of multimodality treatment for oropharyngeal cancer.