

INTRA-ARTERIËLE INFUSIE
MET CYTOTOXICA BIJ MALIGNIE TUMOREN
SPECIAAL IN HET STROOMGEBIED
VAN DE ARTERIA CAROTIS EXTERNA

G. B. SNOW

G. B. SNOW INTRA-ARTERIËLE INFUSIE MET CYTOTOXICA BIJ MALIGNIE TUMOREN

INTRA-ARTERIËLE INFUSIE
MET CYTOTOXICA BIJ MALIGNIE TUMOREN
SPECIAAL IN HET STROOMGEBIED
VAN DE ARTERIA CAROTIS EXTERNA

INTRA-ARTERIËLE INFUSIE
MET CYTOTOXICA BIJ MALIGNIE TUMOREN
SPECIAAL IN HET STROOMGEBIED
VAN DE ARTERIA CAROTIS EXTERNA

Academisch proefschrift

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
MR. J. VAN DER HOEVEN
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
IN DE AULA VAN DE UNIVERSITEIT
(TIJDELIJK IN DE LUTHERSE KERK, INGANG SINGEL 411, HOEK SPUI)
OP DONDERDAG 29 SEPTEMBER 1966
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR PRECIES

door

GORDON BRIAN SNOW

GEBOREN TE MIDDELBURG

Promotor: PROF. DR. L. B. W. JONGKEES

Aan mijn ouders

Aan mijn vrouw

Dit proefschrift werd bewerkt in kliniek en laboratorium
van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis te Amsterdam

Voorwoord

Hooggeleerde JONGKEES, Hooggeachte Promotor, het is mij een voorrecht bij u mijn opleiding tot keel-, neus- en oorarts te mogen ontvangen. Ik stel het zeer op prijs dat u mij in de gelegenheid hebt gesteld mijn werk in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis voort te zetten.

Zeergeleerde VAN SLOOTEN, ik waardeer het zeer dat u mij de kans hebt gegeven mee te werken aan de opzet van de behandelingsmethode waar het in dit proefschrift om gaat.

Zeergeleerde VAN DONGEN, ik ben u buitengewoon dankbaar voor de wijze waarop u mij hebt bijgestaan bij het bewerken van dit proefschrift. Uw energie en enthousiasme werken stimulerend.

Zeergeleerde FRENKEL, Zeergeleerde EMMELOT, uw beider adviezen waren voor mij van grote waarde.

Zeergeleerde OLDHOFF, de goede samenwerking met u stel ik bijzonder op prijs.

Geleerde HORRÉE, ik ben u dankbaar voor de medewerking die ik in vele opzichten van u mocht ontvangen.

Geachte LIE, de hulp welke ik van u mocht ontvangen bij het samenstellen van de literatuurlijst, stel ik zeer op prijs.

Geachte BAKKER en VAN DER KAMP, u dank ik voor de illustratieve bijdragen aan dit proefschrift.

Voorts betuig ik mijn erkentelijkheid aan allen, die mij met goede raad ter zijde hebben gestaan.

Lieve Liesbeth, voor al hetgeen jij voor mij gedaan hebt, kan ik je niet dankbaar genoeg zijn.

Inhoud

<i>Algemene inleiding</i>	11
1. Algemene aspecten van de regionale perfusie en de intra-arteriële infusie	14
2. Intra-arteriële infusie in andere stroomgebieden	21
 INTRA-ARTERIËLE INFUSIE IN HET STROOMGEBIED VAN DE ARTERIA CAROTIS EXTERNA	
3. Inleiding	39
4. Anatomische inleiding	42
5. Canulatietechnieken en infusiesystemen	51
6. Cytotoxica	75
7. Resultaten	94
8. Complicaties	107
9. Eigen patiënten	115
10. Indicatiestelling en beschouwing	139
<i>Samenvatting</i>	147
<i>Summary</i>	149
<i>Literatuur</i>	152
<i>Platen</i>	

Algemene inleiding

Er staan de medicus voor de behandeling van patiënten met kwaadaardige gezwellen in principe drie behandelingsmethoden ter beschikking: chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. De eerste twee methoden hebben zich een vaste plaats veroverd, maar schieten helaas nog wel eens te kort. De chemotherapie verkeert nog in haar beginstadium. Slechts in enkele gevallen — zoals bijvoorbeeld bij de behandeling van het chorionepithelium — heeft zij ook vaste voet gekregen. De tot op heden ontwikkelde cytotoxica bezitten namelijk slechts een geringe selectiviteit ten opzichte van de tumorcel. Ook de cellen van de normale lichaamsweefsels, zoals het beenmerg, de slijmvliezen van de tractus digestivus, de huid en de gonaden, worden beschadigd. Dit legt aan de dosering langs orale, intramusculaire, of intraveneuze weg zodanige beperkingen op, dat sterke anti-tumoreffecten niet, of zelden bereikt worden. Het spreekt vanzelf dat op grote schaal zeer intensief gewerkt wordt aan de ontwikkeling van nieuwe, meer specifieke cytotoxica.

Daarnaast heeft men gezocht naar wegen om het effect van de beschikbare cytotoxica te vergroten. Een reële mogelijkheid hiertoe leek te liggen in het regionaal intra-arterieel toedienen van deze cytotoxica. In de literatuur spreekt men van regionale kankerchemotherapie. Er zijn hiervan twee vormen te onderscheiden.

Intra-arteriële infusie. Hierbij wordt een cytotoxicum hetzij intermitterend (gefractioneerd), hetzij continu toegediend via de arterie, die het stroomgebied, waarin de tumor ligt, verzorgt. De gefractioneerde infusie werd het eerst beschreven door KLOPP, ALFORD, BATEMAN, BERRY en WINSHIP (1950) en door BIERMAN, BYRON en KELLY (1951); de continue infusie het eerst door SULLIVAN, MILLER en SIKES (1959). Er worden hier geen pogingen ondernomen om de veneuze afvoer van het doorstroomde gebied te blokkeren of af te leiden, ten einde afvoer van het cytotoxicum naar de rest van het lichaam te voorkomen. De ratio van deze methode berust op het feit dat van een intra-arterieel toegediende dosis cytotoxicum een groot gedeelte in het eerste capillaire net gefixeerd zal worden, zodat

ter plaatse van de tumor een hogere concentratie van het cytotoxicum bereikt wordt dan in de overige lichaamsweefsels (zoals dit overigens geldt voor alle intra-arterieel toegediende stoffen).

Regionale perfusie. Hierbij wordt het stroomgebied van de tumor geïsoleerd van de algehele circulatie en via een extracorporeel circuit doorstroomd. De ratio is in principe dezelfde als die van de intra-arteriële infusie. Hier wordt echter bovendien de veneuze afvoer van het doorstroomde gebied buiten het lichaam geleid, opdat zo min mogelijk cytotoxicum de rest van het lichaam bereikt. Deze methode werd het eerst beschreven door CREECH, KREMENTZ, RYAN en WINBLAD (1958).

Met nadruk zij vermeld dat zowel de intra-arteriële infusie als de regionale perfusie zich (nog) in een klinisch-experimenteel stadium bevinden.

In Nederland zijn over de intra-arteriële infusie publikaties verschenen van WESTBROEK en ZWAVELING (1964), van SNOW, VAN DONGEN en VAN SLOOTEN (1965) en van LUYENDIJK en VAN BEUSEKOM (1965). In *Chemotherapie van maligne gezwellen* (1965) heeft ZWAVELING een algemeen overzicht over beide methoden gegeven. GROEN, ZIEDES DES PLANTES en WESTRA (1965) deden een publikatie het licht zien over de waarde van de angiografie met behulp van de subtractiemethode voor de intra-arteriële infusie bij het primaire bronchuscarcinoom. WESTBROEK (1966) heeft in een proefschrift de regionale perfusie uitvoerig belicht.

In het Antoni van Leeuwenhoek-Huis wordt sinds twee jaar de continue intra-arteriële infusie als klinisch experiment toegepast als onderdeel van een curatief opgezette combinatiebehandeling met chirurgie en/of radiotherapie bij die maligne tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa (dwz. meestal betreft het het stroomgebied van één arteria carotis externa, soms van beide arteriae carotides externae), waarvan de kans op curatie met chirurgie en/of radiotherapie alléén bijzonder klein wordt geacht. Aanvankelijk zijn in dit instituut ook incidenteel intra-arteriële infusies in andere vaatgebieden uitgevoerd.

In het eerste gedeelte van dit proefschrift zal aan de hand van een bespreking van de algemene aspecten van de regionale perfusie en de intra-arteriële infusie, van een overzicht over de intra-arteriële infusie in andere stroomgebieden en van een korte inleiding over de intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa, worden duidelijk gemaakt waarom in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis uitsluitend de continue intra-arteriële infusie bij tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa wordt toegepast. In de volgende hoofdstukken zal aan de hand van een literatuurstudie en de ervaringen, bij het eigen patiëntenmateriaal opgedaan, uitvoerig op de continue intra-arteriële infusie in dit

gebied worden ingegaan, terwijl daar ook enige aandacht aan de gefractioneerde infusie in dit gebied besteed zal worden. In het patiëntenmateriaal zijn enkele patiënten opgenomen, die in de Chirurgische Universiteitskliniek te Groningen (hoofd: Prof. Dr. L. D. EERLAND) door Dr. J. OLDFHOFF op dezelfde indicatie en volgens hetzelfde behandelingsplan als in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis gebruikelijk is, zijn behandeld.

Algemene aspecten van de regionale perfusie en de intra-arteriële infusie

REGIONALE PERFUSIE

De regionale perfusie heeft alleen zin wanneer het technisch mogelijk is het stroomgebied van de tumor redelijk te isoleren van de algehele circulatie. In de praktijk is gebleken dat dit eigenlijk alleen bij de extremiteiten mogelijk is. In andere gebieden is de 'lekkage' van het cytotoxikum naar de algehele circulatie te groot. Bovendien is de regionale perfusie een zeer bewerkelijke methode, die des te bewerkelijker wordt naarmate het moeilijker wordt de 'lekkage' gering te houden. De morbiditeit en mortaliteit nemen dan sterk toe. Hierbij komt nog dat patiënten met tumoren in buiten de extremiteiten gelegen gebieden die eventueel voor een dergelijke behandeling in aanmerking zouden komen, over het algemeen in slechte algehele toestand verkeren.

Onder narcose worden katheters in de hoofdslagader en de hoofdadere gebracht. De collaterale circulatie wordt door een tourniquet afgeklemd. De katheters worden aangesloten op de slangen van een hart-longmachine, waarna de perfusie begonnen kan worden. In het circuit kunnen nog een stroomsnelheidsmeter, thermometer en drukmeter worden aangebracht. In fig. 1 is schematisch een perfusie van een onderste extremititeit aangegeven. Omdat deze techniek aan tijd gebonden is — over het algemeen kan niet langer dan een uur geperfundeed worden — worden cytotoxica met een snel werkingsmechanisme, zoals de alkyliserende agentia, gebruikt.

De belangrijkste publikaties over deze methode zijn die van KREMENTZ, CREECH, RYAN en REEMTSMA (1962), CREECH en KREMENTZ (1964), STEHLIN, SMITH en CLARK (1960), STEHLIN en CLARK (1965), ROCHLIN en SMART (1965). Veruit de meeste patiënten in de series van deze auteurs leden aan een melanoom, gelokaliseerd in een extremititeit. Het meest gebruikte cytotoxikum was melphalan. Op grond van hun resultaten is nog niet te beoordelen of aan de regionale perfusie een plaats toekomt als adjuvans bij de chirurgie van het primair reseceerbare melanoom. Aangezien bij ongeveer één derde van deze patiënten een duidelijke regressie

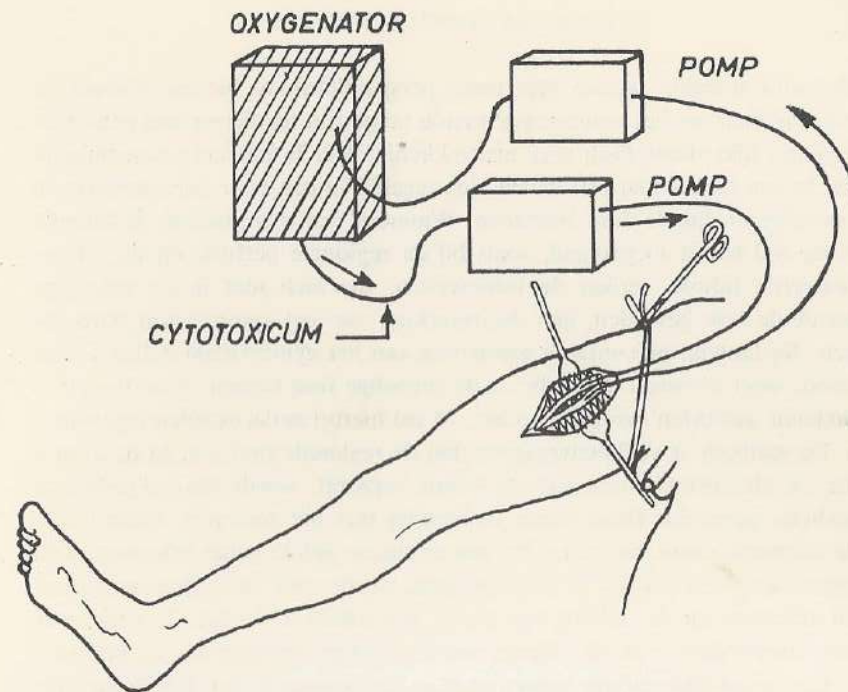


Fig. 1 Schema van de perfusie van een onderste extremititeit.

van het melanoom met ook een duidelijke palliatieve waarde voor de patiënt werd waargenomen, bestaat er misschien een indicatie in de palliatieve sfeer.

Enkele jaren geleden werd in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis overwogen de perfusie als klinisch experiment te gaan toepassen in bepaalde gevallen van melanoom aan de extremiteiten. De indruk bestond dat een eventueel indicatiegebied voor deze methode waarschijnlijk zeer beperkt zou zijn. Gezien de vele (mogelijke) complicaties leek incidenteel toepassen niet verantwoord. Terzelfder tijd werd deze methode als klinisch experiment opgezet in de chirurgische kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Op grond van deze overwegingen is toen besloten de regionale perfusie niet toe te passen, maar eventuele patiënten, die volgens de door de Leidse kliniek gestelde criteria voor een perfusie in aanmerking zouden komen, naar deze kliniek te verwijzen. Voor een uitvoerige beschouwing over de regionale perfusie zij verwezen naar het reeds genoemde proefschrift over dit onderwerp van WESTBROEK (1966).

De intra-arteriële infusie lijkt meer perspectieven te bieden. Vooral de mogelijkheid tot het continu gedurende lange tijd toedienen van een cytotoxicum lijkt theoretisch zeer aantrekkelijk. Het is immers waarschijnlijk dat in een tumor niet alle cellen zich tegelijk in een voor het cytotoxicum gevoelige metabole fase bevinden. Wanneer een cytotoxicum gedurende korte tijd wordt toegediend, zoals bij de regionale perfusie en de gefractioneerde infusie, zullen de tumorcellen, die zich niet in de gevoelige metabole fase bevinden, aan de inwerking van het cytotoxicum ontsnappen. Bij langdurige continue toediening van het cytotoxicum zullen echter steeds weer nieuwe cellen, die in de gevoelige fase komen, door het cytotoxicum 'getroffen' worden (op blz. 78 zal hierop nader worden ingegaan).

De methode is veel eenvoudiger dan de regionale perfusie. In de arterie die de bloedvoorziening van de tumor verzorgt, wordt een polyethyleen katheter gebracht. Deze wordt verbonden met het reservoir, waarin zich de infusievloeistof bevindt. Om een continue gelijkmatige inloopsnelheid tegen de arteriële druk in te verkrijgen, wordt over het algemeen tussen dit reservoir en de patiënt een pomp ingeschakeld. In fig. 2 is dit voor het stroomgebied van de arteria carotis externa schematisch aangegeven.

Een dergelijke infusie wordt over het algemeen 5 tot 10 dagen volgehouden. Er worden cytotoxica gebruikt, waarvan bekend is dat zij juist na langdurige inwerking op een tumor hun maximale effect bereiken, zoals de antimetaboliëten (blz. 78). Voor enkele antimetaboliëten is men er in geslaagd de antidota (nl. de metaboliëten) te ontwikkelen. Bij gebruik van die antimetaboliëten bestaat de mogelijkheid het gedeelte van de intra-arterieel gegeven dosis antimetaboliëet, dat de lichaamscirculatie bereikt, voor een belangrijk deel te neutraliseren door het gelijktijdig intramusculair toedienen van het antidotum. Hierdoor zal de schadelijke invloed van de antimetaboliëet op het beenmerg etc. veel kleiner zijn, waardoor weer de intra-arterieel te geven dosis antimetaboliëet verhoogd kan worden. In de praktijk blijkt het op deze wijze mogelijk intra-arterieel zeer hoge doses van de antimetaboliëet te geven. In het doorstroomde gebied, dwz. het tumorgebied, zal het antidotum nauwelijks enige invloed hebben, omdat hier de verhouding der concentraties niet gunstig voor de metaboliëet is.

Het is ook mogelijk cytotoxica intermitterend toe te dienen. Men spreekt van intermitterend injiceren of gefractioneerde infusie. Hierbij worden cytotoxica met een snel werkingsmechanisme gebruikt, zoals bepaalde alkyliserende agentia, die zich ook niet lenen voor continue toediening.

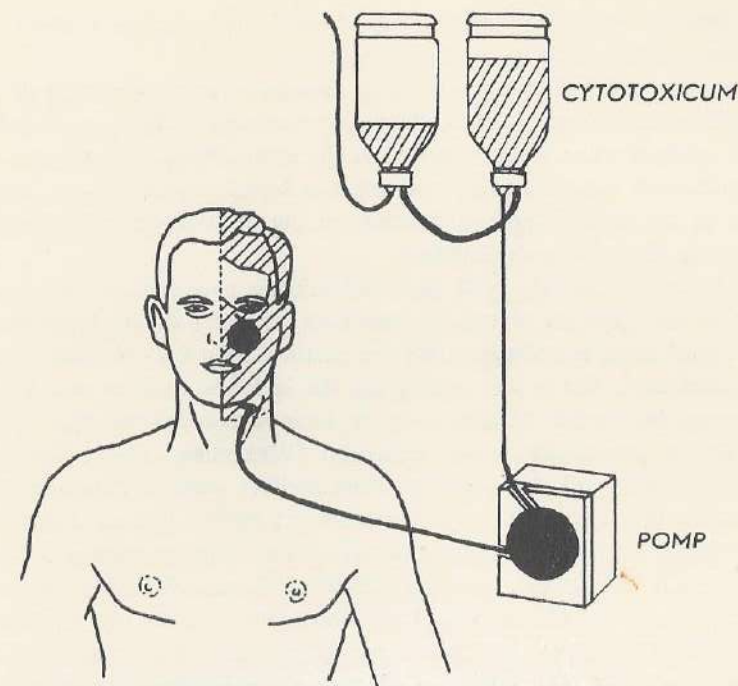


Fig. 2 Schema van de infusie van een arteria carotis externa.

Het inbrengen van een katheter in de gewenste arterie, de canulatie, kan in principe op twee wijzen geschieden.

Via een percutane punctie. Na zorgvuldige desinfectie van de huid wordt onder plaatselijke verdoving de arterie aangeprikt met een dikke naald. Wanneer arterieel bloed te voorschijn komt, wordt direct een dunne polyethyleenkatheter door de naald tot de gewenste hoogte opgeschoven. Veelal geschiedt dit voor het röntgenscherm (beeldversterker en televisie) onder arteriografische controle. De punt van de katheter is schaduwgevend. De naald wordt teruggetrokken en de bloeding langs de katheter tot staan gebracht door enige tijd druk uit te oefenen. De fixatie geschiedt met enkele hechtingen aan de huid. Deze techniek wordt wel genoemd naar SELDINGER (SELDINGER, 1953).

Via een directe operationele benadering. Men kan direct de hoofdstam canuleren of retrograad via een zijtak de katheter tot in de hoofdstam opschuiven. Bij canulatie direct in de hoofdstam wordt de katheter gewoonlijk aan de vaatwand gefixeerd. Bij canulatie via een zijtak worden fixatiehechtingen om vat en katheter gelegd. In principe kan de directe methode zowel onder algehele als plaatselijke verdoving plaatsvinden. In

de praktijk wordt deze ingreep vrijwel altijd onder narcose verricht, zeker wanneer een hoofdstam wordt gecanuleerd.

Van essentiële betekenis is bij de canulatie de bepaling van de juiste positie van de punt van de katheter (ter verduidelijking zij opgemerkt dat het uiteinde van de katheter uiteraard geen scherpe punt heeft, maar schuin-rond wordt geknipt). In principe bestaan hiertoe twee mogelijkheden: het maken van een arteriogram via de katheter of het inspuiten van een kleurstof in de katheter.

De eerste methode geeft geen inlichtingen over het perifere vaatbed. Bovendien moet het röntgencontrastmiddel krachtig worden ingespoten om een goed beeld te verkrijgen. Bij een continue infusie wordt juist langzaam geïnfundeerd. Het is niet onmogelijk dat in beide gevallen niet hetzelfde stroomgebied wordt bereikt, zodat de kans bestaat dat met deze methode verkeerde informatie wordt verkregen (WESTBURY, 1963). De tweede methode geeft wél een indruk over het perifere vaatbed. Bovendien is het hiermee op eenvoudige wijze mogelijk de positie van de katheterpunt tijdens de infusie regelmatig aan het ziekbed van de patiënt te controleren. Als kleurstoffen worden gebruikt: fluoresceïne (5% oplossing), methyleenblauw (1% oplossing) en 'Patent Blue Violet' (1 op 5 verdunning van de 11% oplossing). Deze kleurstoffen geven een fraaie verkleuring van de huid en slijmvlies in het doorstroomde gebied; bij gebruik van fluoresceïne moet deze verkleuring zichtbaar gemaakt worden door belichting met ultraviolet licht.

In bepaalde gevallen is het in verband met mogelijke anomalieën in de vaatvoorziening gewenst van tevoren op de hoogte te zijn van de bloedvoorziening van het te doorstromen gebied. Hiervoor is arteriografie noodzakelijk.

Wanneer men de infusie wil beëindigen, wordt de katheter verwijderd. Het is van belang dit pas te doen wanneer minstens vijf dagen verlopen zijn sinds het inbrengen van de katheter; dan heeft zich om de katheter littekenweefsel gevormd. In de meeste stroomgebieden wordt de katheter door tractie in één keer verwijderd. Bij bekken- of leverinfusies wordt dit ook wel geleidelijk (iedere dag een stukje) gedaan. Sommige onderzoekers (o.a. KHAZBI, WATKINS en SULLIVAN, 1964) laten in die gebieden de katheter ook wel in het lichaam achter. Nadat de katheter verwijderd is, oefent men steeds om een bloeding te voorkomen gedurende tien minuten met de hand druk uit op de plaats waar de katheter gezeten heeft.

Ook bij de intra-arteriële infusie zijn vele complicaties mogelijk, zowel ten gevolge van het cytotoxikum (lokaal en algemeen) als ten gevolge van de canulatie en de aanwezigheid van een katheter in een arterie (bloeding, thrombusvorming, embolie).

Wanneer men van plan is een klinisch experiment als de intra-arteriële infusie met een cytotoxikum op te zetten, komen enkele overwegingen naar voren, die deels betrekking hebben op het opzetten van een klinisch experiment in het algemeen en bij kankerpatiënten in het bijzonder, deels op de intra-arteriële toediening van een cytotoxikum.

Voor het opzetten van een klinisch experiment in het algemeen en zeker wanneer dit voor de patiënt hinderlijk kan zijn of gevaren met zich mee kan brengen, is het een noodzakelijke voorwaarde dat de mogelijkheid tot evaluatie in principe aanwezig is. Hiervoor is in de eerste plaats een voldoende groot aantal patiënten noodzakelijk. Zeker wanneer het de beoordeling van de waarde van een behandelingsmethode bij kankerpatiënten betreft moet de mogelijkheid tot objectieve beoordeling aanwezig zijn. Liefst moet de tumor meetbaar zijn, hetzij direct met lineaal of passer, hetzij röntgenologisch. Het afgaan op symptomen op afstand, zoals zenuwuitval of zenuwprickeling, is veel minder zeker. Hoe belangrijk ook een subjectieve verbetering voor de patiënt zelf is, zonder een objectieve verbetering is het een zeer dubieus criterium voor de beoordeling van de waarde van een behandelingsmethode. Vooral patiënten die in slechte toestand verkeren, zoals vele kankerpatiënten, zullen zich ten gevolge van de goede verzorging in een ziekenhuis subjectief reeds beter voelen. De lokale verzorging van geïncubeerde geïnfecteerde tumoren zal in een ziekenhuis veelal zorgvuldiger en hygiënischer dan thuis geschieden. Soms zullen ook antibiotica gegeven worden waardoor de vaak aanwezige ontstekingsfactor gunstig beïnvloed wordt. Dergelijke factoren kunnen reeds een aanzienlijke vermindering geven van lokale klachten zoals pijn. Wanneer bij het experiment cytotoxica worden gebruikt is het niet noodzakelijk, maar wel een zeer prettige bijkomstigheid als op eenvoudige en voor de patiënt weinig storende wijze proefexcisies uit de tumor kunnen worden genomen, waardoor men bij een mogelijke macroscopische regressie eveneens een indruk kan verkrijgen over de reactie op microscopisch niveau.

De lasten die de patiënt van de behandeling ondervindt, zoals bijvoorbeeld een operatieve ingreep of de bijwerkingen van een cytotoxikum, zullen moeten worden afgewogen tegen de mate van verbetering die redelijkerwijs van de behandeling verwacht kan worden. Ook de frequentie waarin complicaties voorkomen en de ernst van deze complicaties, zijn hier van groot belang. In het algemeen kan gesteld worden dat wanneer slechts verbetering in de palliatieve sfeer bereikt kan worden – bijvoorbeeld bij patiënten die reeds metastasen op afstand hebben of bij patiënten die chirurgisch en/of radiotherapeutisch 'uitbehandeld' zijn – ingrijpende behandelingsmethoden achterwege dienen te worden gelaten, tenzij daarvan een langdurig palliatief effect verwacht kan worden.

De grootte, beter gezegd het weefselvolumen, van het te doorstromen gebied is van primaire betekenis voor het te verwachten anti-tumoreffect. Immers de ratio van de intra-arteriële infusie berust op het bereiken van een hogere concentratie van het cytotoxikum in het doorstroomde gebied ten opzichte van de concentratie hiervan in de overige lichaamsweefsels, op grond van het feit dat in het eerste capillaire net een aanzienlijk deel van de gegeven dosis van het cytotoxikum vastgehouden zal worden. Toch zal een groot gedeelte van de gegeven dosis in de rest van het lichaam terecht komen en daar o.a. het beenmerg beschadigen. Dit houdt direct een beperking van de intra-arterieel te geven dosis van het cytotoxikum in, ook al bestaat voor enkele cytotoxica de reeds genoemde mogelijkheid om door middel van het gelijktijdig intramusculair toedienen van het antidotum deze schadelijke effecten op de normale weefsels in de rest van het lichaam te verminderen. In de praktijk blijkt dat de infusie na enige tijd meestal gestaakt moet worden wegens een sterke beenmergdepressie. De intra-arterieel te geven dosis van het cytotoxikum is aldus aan een maximum gebonden. Het is duidelijk dat de concentratie die in het te doorstromen gebied bereikt zal worden, omgekeerd evenredig is met het weefselvolumen van dit te doorstromen gebied. Hoe groter het weefselvolumen van het te doorstromen gebied is, des te lager zal de concentratie van het cytotoxikum in dit gebied zijn, des te minder anti-tumoreffect zal men kunnen verwachten. Pas wanneer het doorstroomde gebied zeer klein is, kan het voorkomen dat niet de beenmergdepressie, maar de lokale beschadiging van de normale weefsels in het doorstroomde gebied reden is de infusie te stoppen. In de praktijk komt dit zelden voor.

Hetgeen hierboven is gezegd, geldt voor de meeste cytotoxica waaronder het in dit verband het meest toegepaste cytotoxikum, methotrexate (hoofdstuk 6). Bij het gebruik van enkele cytotoxica, zoals 5-fluorouracil (hoofdstuk 6), moet de infusie echter in het algemeen gestopt worden op grond van de lokale weefselbeschadiging. Wanneer het een groot stroomgebied betreft, is het dan ook zeker te overwegen, afgezien van de andere factoren (zoals o.a. het tumortype, blz. 105) die bij deze keuze een rol spelen, een dergelijk cytotoxikum te gebruiken. Ook dan zal het weefselvolumen van het doorstroomde gebied met betrekking tot het anti-tumoreffect van belang zijn, zij het in mindere mate. De lokale weefselbeschadiging zal nl. door de patiënt in een groot gebied niet tot dezelfde graad verdragen worden als in een klein gebied.

2

Intra-arteriële infusie in andere stroomgebieden

De intra-arteriële infusie is toegepast bij patiënten met zeer uiteenlopende tumoren in verschillende stroomgebieden. Thans volgt hiervan een kort overzicht, waarbij de aan het einde van het vorige hoofdstuk genoemde overwegingen op ieder stroomgebied afzonderlijk betrokken zullen worden. Niet alle stroomgebieden waarin de behandeling is toegepast worden besproken. Slechts de meest gebruikte cytotoxica zullen worden genoemd. Op het werkingsmechanisme van deze cytotoxica zal hier niet worden ingegaan (dit gebeurt in hoofdstuk 6). Morbiditeit en mortaliteit zullen hier niet uitvoerig worden besproken. Met enkele percentages wordt wel de ernst hiervan aangegeven. Hierbij dient in aanmerking te worden genomen dat het vrijwel in alle gevallen patiënten betrof, die chirurgisch/radiotherapeutisch 'uitbehandeld' of onbehandelbaar waren en vaak reeds, voordat de behandeling begon, in een slechte toestand verkeerden.

BEKKEN

Het gaat in dit gebied om patiënten met een lokaal zeer uitgebreid, onbehandelbaar of 'uitbehandeld' blaas-, cervix uteri-, colon- of rectumcarcinoom, beperkt tot het stroomgebied van de arteriae hypogastricae.

De cervixcarcinomen, die lokaal onbehandelbaar zijn, hebben in een hoog percentage reeds regionale kliermetastasen veroorzaakt, die via de arteriae hypogastricae niet bereikt worden; bovendien zijn vaak metastasen op afstand aanwezig. Colon- en rectumcarcinomen hebben, zeker in dit stadium, vaak reeds levermetastasen gegeven, hoewel ze een enkele maal zeer lang tot het bekken beperkt kunnen blijven. De blaascarcinomen zijn nog het meest geschikt. Een objectieve beoordeling van de reactie van de tumor op de infusie is in dit gebied moeilijk. Over het algemeen zal men moeten afgaan op grove criteria. Omdat het tumorproces vaak al begint in de mediaanlijn en zich in dergelijke uitgebreide gevallen bijna altijd in beide bekkenhelften bevindt, moeten beide arteriae hypogastricae

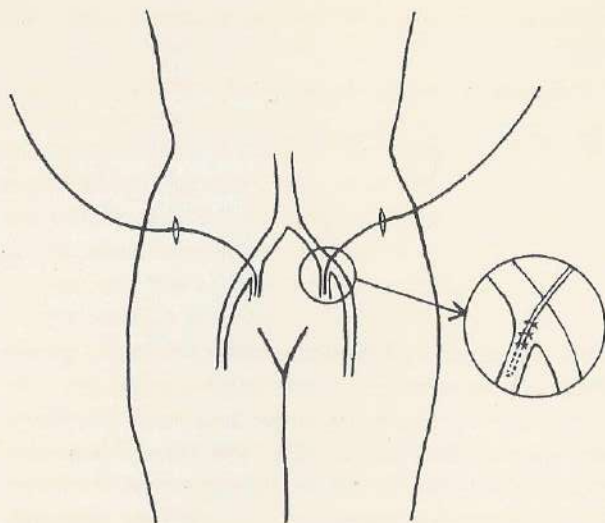


Fig. 3 Canulatie van de arteriae hypogastricae.

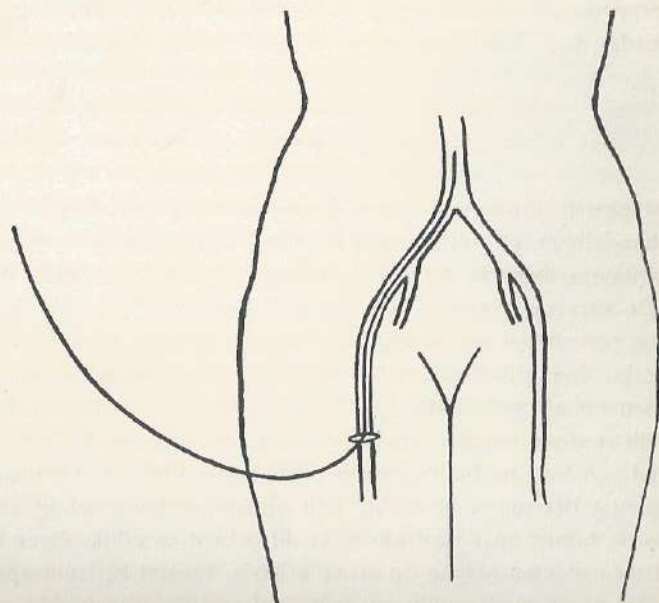


Fig. 4 Canulatie volgens de Seldinger-methode ter infusie van het bekken.

gecanuleerd worden, hetgeen betekent dat het doorstroomde gebied vrij groot is.

Voor de continue infusie wordt het meest de directe operatieve benadering gebruikt, waarbij (fig. 3) in beide arteriae hypogastricae katheters worden gelegd (MARK, 1964; CLARKSON en LAWRENCE, 1961). Dit is geen kleine ingreep. De operatieve benadering heeft het voordeel dat het doorstroomde gebied zo klein mogelijk wordt gehouden (dit kan hierbij nog verkleind worden door de takken van de arteriae hypogastricae die de bilmusculatuur verzorgen af te binden). Bovendien is het een prettige bijkomstigheid dat de uitbreiding van het tumorproces, althans bij het begin van de behandeling, beoordeeld kan worden. LOUGHRY, SHARP, BOECKMAN en CLIFFORD (1964) en LAWTON (1965a) beschrijven een methode tot canulatie van de arteria hypogastrica via haar zijtak, de arteria glutaea superior. Dit heeft ook weer het voordeel dat het doorstroomde gebied tot het bekken beperkt wordt, terwijl de ingreep veel minder traumatiserend is dan de bovengenoemde methode. De ervaring met deze methode is nog zeer beperkt. Een andere mogelijkheid is de katheter via de Seldinger-methode retrograad tot in het meest distale deel van de aorta op te schuiven (fig. 4). Op deze manier wordt het doorstroomde gebied wel zeer groot, omdat dan ook de extremiteiten er bij betrokken zijn. Bovendien kan door het ontstaan van een laminaire stroom de verdeling van het cytotoxicum over beide bekkenhelften ongelijk worden (LAWRENCE, 1965). Wanneer op deze wijze een gefractioneerde infusie wordt gegeven, kunnen om een hogere concentratie van het cytotoxicum in het bekken te verkrijgen en de hoeveelheid cytotoxicum, die afvloeit naar de rest van het lichaam zoveel mogelijk te beperken, tijdens de injecties tourniquets om de bovenbenen worden gelegd terwijl de collateralen in de buikwand door een strak aangetrokken gordel kunnen worden dichtgedrukt. Het is ook mogelijk de arteriae hypogastricae selectief vanuit de arteriae femorales met de Seldinger-techniek te canuleren (GOLOMB, SAMMONS en WRIGHT, 1964).

De resultaten zijn in dit gebied weinig bemoedigend. LAWRENCE (1965) die in zijn voortreffelijke overzicht over de regionale kankerchemotherapie tot medio 1964 getracht heeft de resultaten van de verschillende onderzoekers te bundelen, komt voor het cervixcarcinoom tot de conclusie dat zelden een objectieve regressie van enige betekenis wordt waargenomen, welke methode of welk cytotoxicum ook gebruikt wordt. Op een totaal van 106 door hem beschouwde patiënten werd bij slechts 4 een duidelijke objectieve regressie met duidelijk palliatieve waarde waargenomen. Wel wordt vaak een redelijke tot goede pijnbestrijding verkregen, vooral met het alkylerend agens stikstofmosterd, zoals dit ook in andere stroom-

gebieden is waargenomen. De duur van de pijnbestrijding is over het algemeen zeer beperkt: enkele weken. Slechts in enkele gevallen houdt dit effect enige maanden aan (COLON, MAYER en FISCHER, 1964). TRUSSEL (1964) heeft een redelijke ervaring (32 patiënten) met de continue infusie van de antimetabolië methotrexate in combinatie met de intramusculaire toediening van leucovorin (dit is het antidotum van methotrexate). Hij ziet eigenlijk bij alle patiënten wel enige objectieve regressie. Over de duur van de regressies zegt hij uitsluitend dat deze in het algemeen kort was. In enkele gevallen werd door hem een operatie volgens Wertheim verricht na een infusie, waarbij hij de indruk had dat de tumor door de infusie operabel was geworden. Hij stelt voorts dat van een infusie na voorafgaande radiotherapie en/of chirurgie veel minder is te verwachten dan van een primaire infusie (dit is overigens een ervaring, die alle onderzoekers hebben die werkzaam zijn op het gebied van de intra-arteriële infusie, in welk stroomgebied dan ook; in hoofdstuk 7 zal hierop nader worden ingegaan) en wijst op de mogelijkheid van de combinatie infusie-chirurgie of radiotherapie bij geselecteerde gevallen. HODGKINSON en BOYCE (1965) hebben ook een redelijke ervaring (16 patiënten) met de continue infusie van methotrexate (ook weer in combinatie met leucovorin). Zij geven een gedetailleerde beschrijving van hun patiëntenmateriaal, waarbij in enkele gevallen opvallende palliatieve effecten naar voren komen, zoals aanzienlijke afname van de grootte van het tumorproces, het volledig 'genezen' van ulcera, vermindering van pijn en afname van bloedverlies en afscheiding uit de vagina. De duur van deze effecten wordt niet precies vermeld. De gemiddelde overlevingstijd na de infusie was 12 maanden. Ook deze schrijvers wijzen in de richting van de combinatiebehandeling. Sinds kort hebben zij een behandelingsplan opgesteld voor het nog niet eerder behandelde cervixcarcinoom groep IV (zonder aantoonbare metastasen op afstand), waarbij de patiënten om en om behandeld worden met radiotherapie en continue infusie gevolgd door radiotherapie. Dit doen ook HULKA en BISEL (1965).

In de genoemde series wordt een aanzienlijke mortaliteit waargenomen (tot 16%). De morbiditeit ten gevolge van de ingreep is bij canulatie via de directe methode groter dan bij canulatie via de Seldinger-techniek. Het is echter niet zonder gevaar gedurende langere tijd een katheter in de aorta te laten liggen (DERRICK, 1963). Profylactische antistollingstherapie is aan te bevelen.

Over colon- en rectumtumoren is in dit verband veel minder bekend. Uit de resultaten van KRAKOFF en SULLIVAN (1958), STEVENS, THOMAS en WILBUR (1960), BYRON, PEREZ, YONEMOTO, BIERMAN, GILDENHORN en KELLY (1961) blijkt dat deze tumoren weinig reageren op gefractioneerde

infusie met alkyliserende agentia. Op grond van de resultaten, die bij dit soort tumoren bereikt zijn met het langdurig intraveneus toedienen van de antimetabolië 5-fluorouracil (ANSFIELD, SCHROEDER en CURRERI, 1962), lijkt dit cytotoxikum voorlopig ook voor de intra-arteriële toediening het meest geschikt. Over resultaten is nog weinig bekend. LAWTON (1965b) beschrijft enige sterke tumorregressies op de combinatie intra-arterieel 5-fluorouracil met telecobaltbestraling, hetgeen voor deze over het algemeen weinig stralengevoelige tumoren (adenocarcinomen) opvallend is.

Over de blaascarcinomen is in dit verband eveneens weinig bekend. Ook hier lijkt het 5-fluorouracil althans voorlopig het meest geschikte cytotoxikum op grond van de niet ongunstige resultaten, die met de intraveneuze toediening hiervan, ook in combinatie met radiotherapie, bij het blaascarcinoom zijn bereikt (GLENN, HUNT en LATHEM, 1963; KAUFMAN en STEIN, 1965).

Samenvattend kan over de intra-arteriële infusie in dit stroomgebied gezegd worden dat, hoewel hierbij anti-tumoreffecten zijn waargenomen, die bij orale, intramusculaire of intraveneuze toediening van dezelfde cytotoxica zelden of nooit gezien worden, deze effecten slechts bij een klein percentage van de patiënten voorkomen en dan meestal nog een zeer beperkte duur hebben, terwijl de morbiditeit en de mortaliteit aanzienlijk zijn. De continue infusie (in combinatie met radiotherapie of chirurgie bij nog niet eerder behandelde tumoren) lijkt nog de meeste perspectieven te bieden. Daarbij lijkt voor darm- en blaascarcinomen 5-fluorouracil het meest geschikte cytotoxikum, voor cervixcarcinomen methotrexate (in combinatie met de intramusculaire toediening van leucovorin) of wellicht ook 5-fluorouracil (blz. 20). In het merendeel der gevallen, die wat betreft de lokale uitbreiding van het tumorproces eventueel voor een infusie in aanmerking zouden komen, zijn regionair of op afstand reeds metastasen aanwezig. Dan is, gezien het bovenstaande, een infusie niet geïndiceerd. Dit betekent dat de methode in dit stroomgebied slechts zelden in aanmerking komt.

LEVER

Het gaat hier om patiënten met levermetastasen (vnl. van colon- en rectumcarcinomen, een enkele maal van andere tumoren), met primair levercarcinoom of met een carcinoom van de galblaas of de galwegen, waarbij de afwijkingen binnen het stroomgebied van de arteria hepatica liggen.

Bij de meeste patiënten betrof het levermetastasen van een colon- of

rectumcarcinoom; primair levercarcinoom en carcinoom van de galblaas of van de galwegen komen, althans in de Westerse landen, zelden voor. Hoewel het in principe onaantrekkelijk is een ingrijpende behandeling als een regionale infusie met een cytotoxikum toe te passen als behandeling van metastasen, vormen de levermetastasen van colon- en rectumcarcinoomen in enkele opzichten een uitzondering. Het komt nogal eens voor dat een colon- of rectumtumor lokaal radicaal te verwijderen is, maar dat bij de operatie blijkt dat in de lever reeds metastasen aanwezig zijn, of dat later in de lever metastasen manifest worden. In de rest van het lichaam kunnen dan veelal geen metastasen worden aangetoond. Deze levermetastasen kunnen dan gedurende lange tijd de enige metastasen blijven. Zij bezorgen de patiënt in toenemende mate klachten, zoals algemeen onwel zijn, pijn in de leverstreek, misselijkheid, slechte eetlust, vermagering. Palliatief-symptomatisch zijn deze patiënten niet of nauwelijks meer te helpen. Deze levermetastasen liggen geheel binnen het stroomgebied van een eindarterie, de arteria hepatica. Bovendien bestaat in dit stroomgebied wellicht een voor de regionale chemotherapie uitzonderlijke en aantrekkelijke omstandigheid, hetgeen door SULLIVAN, NORCROSS en WATKINS (1964) naar voren is gebracht. Zij stellen dat het niet onmogelijk is, dat een via de arteria hepatica toegediend cytotoxikum in de lever door de daar nog aanwezige normale levercellen ontgift wordt, zodat de rest van het lichaam slechts weinig schade van het cytotoxikum ondervindt, terwijl de in de lever aanwezige tumorcellen dit vermogen tot ontgifting niet (meer) hebben en door het cytotoxikum beschadigd worden. Dit is een zuivere hypothese. Gezien de hoge doses, die van enkele antimetaboliëten zoals 5-fluorouracil en 5-fluoro-2¹-deoxyuridine bij een leverinfusie gegeven kunnen worden, zonder dat het beenmerg enige depressie vertoont, is dit niet onmogelijk. Men dient echter te bedenken dat deze cytotoxica ook bij intra-arteriële toediening elders meestal geen beenmergdepressie veroorzaken. Methotrexate dat dit wel doet, doet het ook wanneer het via de arteria hepatica wordt toegediend (SULLIVAN en ZUREK, 1965).

In vrijwel alle klinieken, waar op dit gebied wordt gewerkt, wordt de continue infusie toegepast. De canulatie kan weer op twee manieren geschieden. Onder plaatselijke verdoving kan een katheter vanuit de arteria brachialis opgeschoven worden tot in de arteria hepatica (BIERMAN, MILLER, BYRON, DOD, KELLY en BLACK, 1951; BRENNAN, TALLEY, DRAKE, VAITKEVICIUS, POZNANSKI en BRUSH, 1963). De meeste onderzoekers echter geven de voorkeur aan de directe operatieve methode (of direct in de arteria hepatica of via een zijtak hiervan, bijv. de arteria gastroduodenalis; fig. 5). Deze heeft een aantal voordelen. De arteriële bloedvoorziening van de lever vertoont vele variaties (KHAZEI e.a., 1964). Hier-

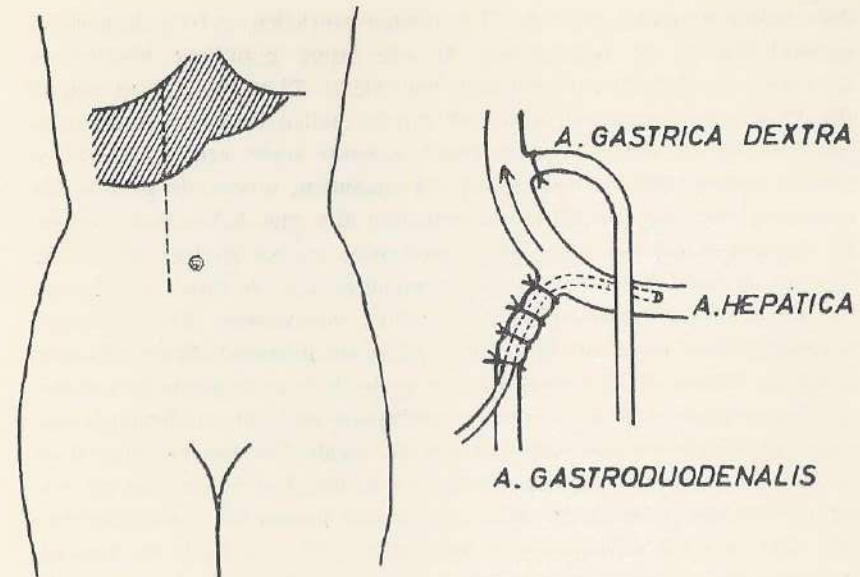


Fig. 5 Canulatie van de arteria hepatica.

door kan het bijvoorbeeld noodzakelijk zijn twee katheters in te brengen om de gehele lever te doorstromen. Dergelijke situaties kunnen uiteraard via de operatieve methode beter beoordeeld en opgelost worden. In verband met deze variaties in de vaatvoorziening is het aan te bevelen van te voren een aortografie te verrichten. Bij operatie kan de uitbreiding van het proces beoordeeld worden en er kunnen biopsieën genomen worden. Het kan dan blijken dat het proces ook buiten de lever aanwezig is, zodat de ingreep zinloos wordt. Een belangrijk voordeel is ook de mogelijkheid tot het afbinden van de takken van de arteria hepatica, die niet meedoen aan de vaatvoorziening van de lever, waardoor het te doorstromen gebied zo beperkt mogelijk wordt gehouden. Tenslotte kan men door een kleurstof in de katheter te spuiten, precies nagaan of inderdaad de gehele lever doorstroomd wordt. Een bezwaar is dat de directe methode voor de patiënt een grotere belasting is. Bovendien is de technische uitvoering bij een sterk vergrote lever vaak zeer lastig.

SULLIVAN heeft de meeste ervaring. In zijn eerste in 1964 gepubliceerde serie werd bij 13 van de 21 patiënten een duidelijke regressie van het tumorproces waargenomen in de zin van kleiner worden van de lever, verbetering van de leverfunctieproeven en een zich subjectief prettiger voelen. Bij 10 van deze 13 patiënten hield de verbetering enige tijd aan,

dwz. enkele maanden. Van de 21 patiënten overleden er 10 gedurende of onmiddellijk na de behandeling. In een latere publikatie beschrijven SULLIVAN e.a. (1965) 81 patiënten, van wie er 73 te beoordelen waren. Bij 43 van hen werd een objectief vast te stellen tumorregressie waargenomen. In de slechtste groep (sterk vergrote lever, ernstige klachten) was de gemiddelde overlevingstijd 9,4 maanden, terwijl de gemiddelde overlevingstijd van vergelijkbare patiënten die niet behandeld werden, 2,1 maanden bedroeg. Over de complicaties zeggen zij hier uitsluitend dat met de toegenomen ervaring complicaties, die als direct gevolg van de infusie geïd kunnen worden, zelden voorkomen. Als cytotoxica bevelen deze onderzoekers in de eerste plaats de antimetaboliëten 5-fluorouracil en 5-fluoro-2'-deoxyuridine aan en in de tweede plaats de antimetaboliëten methotrexate, al of niet in combinatie met het antidotum leucovorin. De schrijvers waarschuwen dat de lokale leverbeschadiging door het cytotoxikum de belangrijkste 'rem' op de dosering is. Hoewel zij ontgiftiging van het cytotoxikum door de normale levercellen veronderstellen (blz. 26), worden deze normale levercellen toch ook flink beschadigd. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen achten zij dan ook niet geschikt voor een infusie. Ook ARIEL en PACK (1965), die 22 patiënten beschrijven met levermetastasen van diverse tumoren, die zij bovendien nog volgens verschillende canulatiemethoden en met verschillende cytotoxica behandelden, wijzen op het belang van een zorgvuldige selectie van de patiënten; bij obstructie-ictus beschouwen zij een infusie gecontra-indiceerd. LAWRENCE (1965) beschrijft 34 patiënten, van wie 28 te beoordelen waren. Van hen vertoonden 13 een objectief vast te stellen teruggang. De duur hiervan was echter zo kort, dat hij continue leverinfusie als een niet gerechtvaardigde ingreep beschouwt.

Ook bij leverinfusies zijn weer incidenteel zeer sterke anti-tumoreffecten waargenomen, die echter ook weer van korte duur waren. Het is een betrekkelijk grote ingreep, zeker voor patiënten, die in een slechte toestand zijn. Mede gezien de matige resultaten lijkt het zeer de vraag of deze behandeling ingesteld dient te worden bij patiënten die nog in redelijke toestand verkeren, zoals sommige auteurs voorstellen; te meer daar zich veel complicaties voordoen. Bovendien is het bij die patiënten praktisch geheel onmogelijk tot een waardering van de resultaten te komen. Een dergelijke ingrijpende behandeling als palliatie van metastasen in te stellen lijkt een hoogst gewaagde onderneming.

Ter volledigheid zij opgemerkt dat STORER en AKIN (1966) de lever infunderen via de vena portae. Zij canuleren dit vat via de vena umbilicalis. De ingreep zou veel eenvoudiger zijn dan de canulatie van de arteria hepatica. Voorts zou de kans op ernstige bloedingen kleiner zijn. Wel

staat hier de mogelijkheid van een thrombose van de vena portae tegenover! Gezien hun geringe aantal patiënten is beoordeling van de waarde van deze methode niet mogelijk. Gezien de onderzoeken van BREEDES en YOUNG (1954) over de vascularisatie van tumoren in de lever, die waarschijnlijk maken dat zowel het primair levercarcinoom als metastasen in de lever hun bloedvoorziening voornamelijk uit de arteria hepatica ontvangen, lijkt deze methode echter weinig zinvol.

LONGEN

Het betreft hier patiënten met een inoperabel primair longcarcinoom of met longmetastasen van een primaire tumor elders.

De diagnose primair longcarcinoom wordt vaak pas gesteld op een moment dat de tumor niet meer operabel is. Bestraling is dan vrijwel nooit curatief. Primaire tumoren elders veroorzaken in een belangrijk percen-

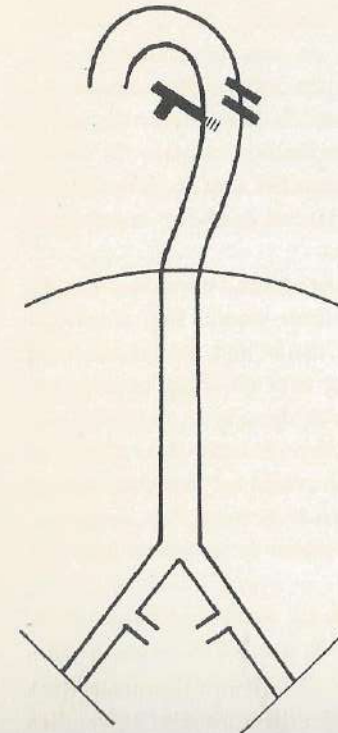


Fig. 6 Schema van het meest voorkomende patroon van de arteriae bronchiales (vrij naar CAULDWELL e.a., 1948).

tage longmetastasen. De palliatieve behandelingsmogelijkheden daarvan zijn beperkt. Beide feiten zijn voor verschillende onderzoekers aanleiding geweest de mogelijkheden voor de intra-arteriële infusie in dit gebied na te gaan.

De long heeft een dubbele circulatie; via de arteria pulmonalis en via de arteriae bronchiales. Het is vrijwel zeker dat primaire longtumoren hun bloedvoorziening geheel betrekken uit de arteriae bronchiales (WOOD en MILLER, 1938; WRIGHT, 1938). Wanneer een katheter, hetzij vanuit de arteria femoralis, hetzij vanuit de arteria brachialis tot vlak onder de aorta-boog in de aorta wordt opgeschoven, zal een gedeelte van een via deze katheter toegediende dosis van een cytotoxicum als eerste capillaire net dat van de arteriae bronchiales doorstromen. Het is echter duidelijk dat hierbij veruit het grootste gedeelte van de dosis naar de rest van het lichaam zal worden afgevoerd. Er zijn verscheidene technieken ontwikkeld om het doorstroomde gebied zoveel mogelijk te beperken tot de arteriae bronchiales, en daardoor tevens de rest van het lichaam zoveel mogelijk te beschermen tegen de schadelijke invloed van het cytotoxicum, waardoor de te geven dosis verhoogd kan worden.

CLIFFTON en MAHAJAN (1963) ontwierpen een katheter met twee ballonnen, die de aorta net bóven en net ónder het niveau, waarop de arteriae bronchiales ontspringen, afsluiten. In het gedeelte van de katheter tussen de twee ballonnen zit een gaatje, waardoor het cytotoxicum geïnfundeerd wordt. CLAPP, TAYAO, MILLER en LAWRENCE (1964) beschrijven de 'mid-torso vascular occlusion'. Via de arteria femoralis wordt een ballonkatheter opgeschoven in de aorta tot zich de ballon even boven het niveau van het diafragma bevindt; dan wordt de ballon opgeblazen. Bovendien wordt een tourniquet om de buik gelegd. Het blijkt met deze methoden mogelijk de dosis van het cytotoxicum vier à vijf maal te verhogen. Omdat de occlusie van de aorta niet te lang mag duren, hebben alleen de snel werkende cytotoxica zin. De morbiditeit is ernstig (hemodynamisch), de mortaliteit hoog (tot 17%). De resultaten zijn zeer teleurstellend: CLAPP e.a. pasten hun methode 51 maal toe bij 34 patiënten met zeer uiteenlopende tumoren in de bovenste lichaamshelft; 28 patiënten waren te beoordelen. Bij 6 van hen, die een primair longcarcinoom hadden, zag hij niet één duidelijke objectieve tumorregressie (slechts 2 van de 28 patiënten hadden duidelijk baat bij de behandeling).

GROEN e.a. (1965) hebben bij 20 patiënten stikstofmosterd in de aorta geïnjecteerd bij de oorsprong van de arteriae bronchiales. De stroomsnelheid in de aorta werd op het moment van de injectie vertraagd door de patiënt via de methode van Valsalva zijn eigen intra-thoracale druk te laten verhogen. Het stroomgebied zal hierbij vrij groot zijn. Bovendien

zal een belangrijk gedeelte van de dosis naar de rest van het lichaam worden afgevoerd. Bij twee patiënten werd een objectieve tumorregressie gezien.

De meest rationele methode is selectieve canulering van de arteria bronchialis, die de tumor verzorgt. CAULDWELL, SIEKERT, LININGER en ANSON (1948) wijzen op de variaties in het verloop van de arteriae bronchiales. Het verloop hiervan moet dan ook eerst worden vastgesteld. GROEN e.a. (1965) doen dit met angiografie met behulp van de subtractiemethode, waardoor het vaatverloop duidelijker zichtbaar wordt dan met angiografie alleen. Het blijkt dat er zowel variatie in het aantal (dwz. de tumor wordt niet altijd door één arteria bronchialis verzorgd) als het kaliber van de de tumor verzorgende vaten bestaat, waardoor effectieve canulatie niet altijd mogelijk zal zijn.

KAHN (1965) verrichtte bij 25 patiënten 22 keer met succes een selectieve canulatie van een arteria bronchialis. Bij 7 van hen werd continu geïnfundeerd. Bij 3 patiënten bleef de katheter een redelijke tijd in de juiste positie liggen (tot 15 dagen). In deze kleine groep heeft hij enkele opvallende tumorregressies gezien.

Samenvattend kan gezegd worden dat het bij het primair longcarcinoom technisch veelal niet mogelijk zal zijn de (gehele) tumor met een enigszins werkzame concentratie van een cytotoxicum te doorstromen. Gezien de morbiditeit (ook bij selectieve canulering, waarbij weliswaar weinig ernstige complicaties worden gezien, zal de patiënt toch altijd de bijwerkingen van het cytotoxicum ondervinden) en de bijzonder matige effecten van de therapie, die uiteraard geheel in het palliatieve vlak ligt, lijkt de intra-arteriële chemotherapie hier nauwelijks verantwoord.

Over de vascularisatie van longmetastasen bestaat minder zekerheid dan over die van het primair longcarcinoom. Het is echter niet onwaarschijnlijk (WOOD e.a., 1938) dat longmetastasen hun bloedvoorziening voornamelijk via de arteriae pulmonales ontvangen. Voor longmetastasen zou dan de uitzonderlijke situatie bestaan, dat met de intraveneuze toediening van een cytotoxicum in principe hetzelfde wordt verricht als met de intra-arteriële toediening daarvan bij solide tumoren* elders in het lichaam. Immers de longen vormen bij intraveneuze toediening van een stof het eerste capillaire net, dat door deze stof gepasseerd zal worden. Het doorstroomde gebied is echter zeer groot. Op de intraveneuze toediening van cytotoxica bij longmetastasen zal hier verder niet worden ingegaan.

* Dit begrip wordt hier en ook verder in dit proefschrift gebruikt in de betekenis, die in de Angelsaksische literatuur aan het begrip 'solid tumours' wordt gehecht.

Het gaat hier om patiënten met een primaire hersentumor of met hersenmetastasen van een primaire tumor elders en om patiëntjes met een retinoblastoma, waarbij het proces binnen het stroomgebied van één arteria carotis interna ligt. Bij de meeste patiënten betrof het een primaire hersentumor; de tumor was meestal een glioblastoma multiforme.

Er bestaan in dit gebied enkele omstandigheden die voor de regionale chemotherapie bijzonder onaantrekkelijk zijn. In de eerste plaats is de lokale weefselbeschadiging door het cytotoxicum in het doorstroomde gebied hier een factor waarmee bij de dosering veel ernstiger rekening moet worden gehouden dan in de andere stroomgebieden, omdat het hier zenuwweefsel — waarvan regeneratie na ernstige beschadiging niet mogelijk is — betreft. In de tweede plaats is de arterie die doorstroomd wordt hier voor de patiënt van vitaal belang. Zowel aan de herhaalde punctie (voor gefractioneerde infusie) als aan het inbrengen van een katheter voor langere duur (voor continue infusie, eventueel ook voor gefractioneerde infusie) is het gevaar van thrombose van de arteria carotis interna verbonden. Een intra-arteriële katheter kan ook aanleiding geven tot vaatspasmen. Wanneer de katheter voor langere duur in het vat aanwezig is, kunnen zich aan het uiteinde daarvan thrombi vormen. Deze kunnen hetzij spontaan, hetzij na het doorspuiten van de katheter (als

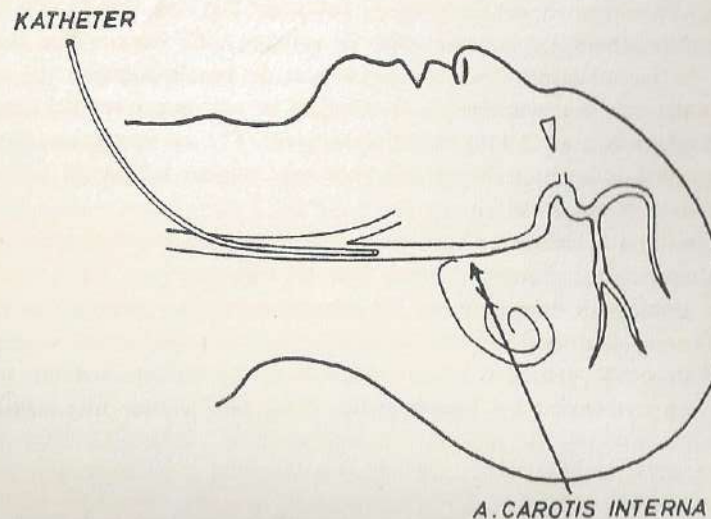


Fig. 7 Schema van de infusie van een arteria carotis interna.

de doorgankelijkheid daarvan ten gevolge van het stolsel is opgeheven) los raken. In de derde plaats is de uitbreiding van de tumor nooit precies te bepalen. Het is dan ook nooit met zekerheid uit te maken of de tumor geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis interna ligt. Eventuele 'uitloperjes' van de tumor die tot buiten het stroomgebied van de arteria carotis interna reiken, zullen door een via de arteria carotis interna geïnfundeerd cytotoxicum waarschijnlijk niet bereikt worden. In de vierde plaats is het in dit gebied moeilijker dan in welk gebied ook, objectief het effect van de behandeling te beoordelen. WILSON (1964) heeft de problematiek rondom de evaluatie in dit gebied uitvoerig belicht.

De ervaringen in dit stroomgebied zijn tot nu toe weinig hoopgevend. LAWRENCE (1965) refereert de belangrijkste literatuur tot medio 1964, en komt tot de conclusie dat van 120 patiënten met een primaire hersentumor of met hersenmetastasen van een primaire tumor elders, die met regionale chemotherapie (zowel perfusie als infusie, waarbij verscheidene alkyliserende agentia en antimetaboliëten werden gebruikt) werden behandeld, slechts 13 een objectief aantoonbare tumorregressie vertoonden. Slechts 3 patiënten waren hiermee duidelijk gebaat. Uit publikaties van recenter datum komen geen duidelijk betere resultaten naar voren. Wanneer de gegevens van de door LAWRENCE gerefereerde patiënten nader worden bezien, vallen enkele feiten op, die althans de richting aangeven, waarvan in de gegeven voor regionale chemotherapie ongunstige omstandigheden nog het meeste te verwachten is. De alkyliserende agentia blijken voor het hersenweefsel duidelijk toxisch te zijn en geven sterke oedeemvorming (WOODHALL, 1960; OWENS, JAVID en TALLON, 1963). De antimetaboliëten verdienen dan ook zeker de voorkeur. Zij veroorzaken slechts zelden sterke oedemen. Over de ernst van de beschadigingen die antimetaboliëten in de gebruikelijke doseringen in het hersenweefsel kunnen aanrichten, bestaat geen eensgezindheid (op blz. 111 zal hierop nader worden ingegaan). Zeker is dat zij hiervoor veel minder schadelijk zijn dan de alkyliserende agentia.

Dat antimetaboliëten de voorkeur verdienen, impliceert continue toediening (blz. 78). Algemeen wordt hier de canulatie via een percutane punctie verricht. Canulering via de directe operationele benadering geeft meer kans op vaatcomplicaties. De positie van de katheterpunt kan weer worden gecontroleerd door een kleurstof in de katheter te spuiten; in de juiste positie verkleuren alleen het oog, een gedeelte van het voorhoofd en een gedeelte van de neusrug. De aanwezigheid van een katheter in de arteria carotis interna kan, zoals reeds aangeduid, o.a. aanleiding geven tot een thrombose van de arteria carotis interna. PERESE, DAY en CHARDACK (1962) zagen op 6 infusies twee maal een ernstige vaatcomplicatie.

catie. WESTBURY, NEWTON, HUMBLE, FORD, PEGG en WHITE (1962) zagen drie maal een hemiplegie ten gevolge van een vaatcomplicatie bij 4 patiënten. WILSON (1964) daarentegen heeft minder slechte ervaringen wat de vaatcomplicaties betreft. Bij 26 patiënten, bij wie hij 54 continue infusies verrichtte, zag hij vier maal thrombose van de arteria carotis interna. Misschien dat grotere ervaring hier een belangrijke factor is. LUYENDIJK (1965) heeft de indruk dat vaatcomplicaties minder voorkomen wanneer naast de gebruikelijke toevoeging van heparine aan de infusievloeistof (blz. 65) profylactische antistollingstherapie per os wordt gegeven.

Op grond van bovenstaande beschouwingen is de intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis interna voor hersenmetastasen zeker niet verantwoord. Bij het glioblastoma multiforme is het zeer onaantrekkelijk deze behandelingsmethode toe te passen. Dat enkele onderzoekers desondanks de intra-arteriële infusie bij het glioblastoma multiforme als klinisch experiment blijven toepassen, moet dan ook gezien worden in het licht van de bijzonder slechte resultaten bij deze tumor met de gebruikelijke behandelingsmethoden (chirurgie en radiotherapie).

Een aparte plaats in dit stroomgebied wordt ingenomen door patiëntjes met een retinoblastoma. Wanneer deze afwijking aan één zijde voorkomt, wordt in de meeste gevallen enucleatie van het oog verricht (bij unilateraal voorkomen zal de tumor op het moment, dat de diagnose gesteld wordt, over het algemeen reeds een grote uitbreiding hebben). Wanneer de afwijking aan twee zijden bestaat, hetgeen bij 25 tot 30% van de patiëntjes het geval is (REESE 1963), wordt het oog waarin de afwijking de grootste uitbreiding heeft, geënuceerd. Bij de behandeling van de tumor in het andere oog zal men trachten de functie van dit oog zoveel mogelijk te sparen. Deze behandeling kan op de gehele retina worden gericht of alleen op dat deel van de retina, waar zich tumor bevindt (dit is o.a. afhankelijk van de uitbreiding van het proces). In dit verband zal uitsluitend worden ingegaan op de behandeling van de gehele retina.

Men is hier aangewezen op radiotherapie en chemotherapie. Tot 1952 werd uitsluitend radiotherapie toegepast. Gevreesd zijn de complicaties, zoals bloedingen in het glasvocht etc., waardoor de functie van het oog sterk kan verminderen of verloren kan gaan. Bij de aanvankelijk gebruikelijke hoge stralendoses werden bovendien ook veelvuldig complicaties buiten de oogbol gezien (schedeldeformaties, bestralingssarcomen in bot en spier). Met de toegenomen ervaring en de ontwikkeling van verfijnde bestralingstechnieken is veel verbeterd. Vanaf 1952 wordt ook chemotherapie toegepast, in combinatie met radiotherapie, in de hoop dat met deze combinatiebehandeling dezelfde of sterkere anti-tumoreffecten worden bereikt dan met radiotherapie alleen en dat daarbij het oog minder

beschadigd wordt. Op de problematiek rondom de combinatiebehandeling chemotherapie-radiotherapie zal bij de bespreking van de intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa nader worden ingegaan. Hier zij slechts opgemerkt dat deze combinatiebehandeling zich nog volkomen in een experimenteel stadium bevindt.

REESE heeft de meeste ervaring met deze combinatiebehandeling (sinds 1952). Hij gebruikt het alkyliserend agens triethylenemelamine (TEM). Aanvankelijk diende hij het intra-musculair toe. In 1958 stelden REESE, HYMAN, TAPLEY en FORREST, dat de resultaten met deze combinatiebehandeling zo voortreffelijk waren dat het moeilijk was de controleserie geen TEM te geven. Later (1963) zijn zij hier enigszins op teruggekomen. Het bleek namelijk dat in de gunstige gevallen (REESE maakt een klinische indeling in 5 groepen) de combinatie geen significant betere resultaten gaf dan radiotherapie alleen. Niettemin werden opvallende tumorregressies op TEM gezien. Aangezien bij intra-arteriële toediening van TEM plaatselijk hogere doseringen worden bereikt, past REESE thans in combinatie intra-arterieel TEM en radiotherapie toe bij ongunstige gevallen. Hij heeft de indruk dat in deze groep gevallen, die na uitsluitend radiotherapeutische behandeling waarschijnlijk een ongunstig verloop zouden hebben gehad, met deze combinatiebehandeling in een zeer redelijk percentage goed gaan. Deze indruk hebben ook KREMENTZ e.a. (1964). Verdere resultaten moeten worden afgewacht.

EXTREMITETEN

In dit gebied zijn bijzonder weinig intra-arteriële infusies verricht; zeker de continue infusie werd vrijwel niet toegepast. De reden hiervan moet gezocht worden in de historische ontwikkeling van de regionale kankerchemotherapie. Hoewel de gefractioneerde infusie voor het eerst beschreven is door KLOPP in 1950, is de regionale kankerchemotherapie eigenlijk pas in de jaren 1958/1959 en later in het centrum van de belangstelling komen te staan. In 1958 publiceerde CREECH als eerste over de regionale perfusie, in 1959 SULLIVAN als eerste over de continue infusie. Daar de extremiteiten het gebied vormen, dat om technische redenen (blz. 14) het meest geschikt is voor de regionale perfusie, is de regionale perfusie direct al voornamelijk in dit gebied toegepast. Men 'zag iets' in de regionale perfusie in dit gebied; er werden ook opvallende tumorregressies gezien. Al snel werden de extremiteiten dan ook beschouwd als het (monopolie) gebied van de regionale perfusie. Deze ontwikkeling heeft het mogelijk gemaakt dat in de Verenigde Staten van Amerika, mede door de con-

concentratie van patiënten in bepaalde centra, enkele grote series van regionale perfusie bij tumoren van de extremiteiten zijn opgebouwd (blz. 14), waardoor over niet al te lange tijd over de waarde van deze behandeling in dit gebied een definitieve uitspraak zal kunnen worden gedaan. Wanneer naast de perfusie ook de intra-arteriële infusie bij tumoren van de extremiteiten op ruimere schaal zou zijn toegepast, zou het door versnippering van de gegevens pas veel later mogelijk zijn geweest definitieve uitspraken te doen.

Toch vraagt men zich af (zie ook LAWRENCE 1965) of niet dezelfde resultaten zouden kunnen worden bereikt met bijvoorbeeld gefractioneerde infusie van melphalan of een ander alkylerend agens. Hoewel men bij melanomen met melphalan veruit de meeste ervaring heeft, is het uit andere stroomgebieden uit incidentele gevallen (o.a. LEVICK, BELMOST, COHEN en STEINMETY, 1962) bekend dat melanomen bijvoorbeeld op de antimetabool methotrexate gunstig kunnen reageren. Zelf zagen wij bij een patiënt met een melanoom van het palatum (hoofdstuk 9, patiënt 14) een sterke regressie op methotrexate. Deze mededelingen over incidentele gunstige reacties van melanomen op een antimetabool kunnen uiteraard geen enkele vergelijking met de grote perfusie-series van genoemde onderzoekers doorstaan. Zij zijn slechts bedoeld om aan te geven dat er nog andere mogelijkheden bestaan voor de regionale chemotherapie in dit gebied.

De resultaten, die met de intra-arteriële infusie in bovengenoemde stroomgebieden zijn bereikt, zijn over het algemeen zeer teleurstellend. Men dient echter te bedenken dat dit alles geldt voor de tot op heden ontwikkelde cytotoxica. Wanneer in de toekomst hopelijk nieuwe meer specifieke cytotoxica zullen worden ontwikkeld, is het niet onmogelijk dat de intra-arteriële infusie in deze stroomgebieden toch haar indicaties zal krijgen.

INTRA-ARTERIËLE INFUSIE IN HET STROOMGEBIED VAN DE ARTERIA CAROTIS EXTERNA

De resultaten die met de intra-arteriële infusie en dan vooral met de continue infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa zijn bereikt, zijn niet teleurstellend. De hieronder vermelde resultaten van SULLIVAN en WATKINS (1965) illustreren dit duidelijk. De reden dat hier alleen de resultaten van SULLIVAN en WATKINS worden genoemd, is dat er geen andere onderzoekers zijn, die een zo grote ervaring hebben met de continue infusie in alle stroomgebieden, waarin deze methode is toegepast, als deze onderzoekers. Hun materiaal leent zich dan ook het best voor een vergelijking van de resultaten in de verschillende stroomgebieden.

Tabel 1. Resultaten van SULLIVAN en WATKINS (1965)

<i>Stroomgebied</i>	<i>gecanuleerde patiënten</i>	<i>adequate infusie</i>	<i>geschikt voor obj. beoordeling</i>	<i>obj. tumorregressie partieel volledig</i>	
a. carotis externa	90	80	72	35	20
a. hypogastrica	28	21	19	13	1
a. hepatica	29	24	23	15	0
a. carotis interna	17	11	9	7	0

Hun gunstige ervaringen in dat van de arteria carotis externa zijn door vele onderzoekers bevestigd. In hoofdstuk 7 zal hierop uitvoerig worden ingegaan. Een vergelijking zou onvolledig zijn wanneer niet ook de complicaties van de methode hierbij betrokken zouden worden. Ook in dit stroomgebied zijn vele complicaties mogelijk. Algemeen gezegd ligt zowel de ernst van de complicaties, als de frequentie waarin zij voorkomen hier niet ongunstiger dan in de andere stroomgebieden. In hoofdstuk 8 zal uitvoerig op deze complicaties worden ingegaan.

De vraag doet zich voor, waarom de resultaten in dit gebied duidelijk gunstiger liggen dan elders. Een aantal factoren speelt hierbij een rol.

Met de intra-arteriële infusie zijn aanvankelijk, uit hoofde van het feit dat het een experiment betreft, in alle stroomgebieden bijna uitsluitend patiënten behandeld met tumoren, die chirurgisch en/of radiotherapeutisch 'uitbehandeld' waren; later, toen men algemeen de ervaring had opgedaan dat een infusie zeker na een voorafgaande bestraling, en waarschijnlijk ook na een voorafgaande operatieve ingreep duidelijk minder effect op een tumor heeft dan een primaire infusie, zijn meer en meer patiënten behandeld met tumoren, die nog niet eerder behandeld waren en waarbij curatieve mogelijkheden met chirurgie en/of radiotherapie op grond van de ervaring niet of nauwelijks aanwezig werden geacht. Uitgaande van de selectie van de tot op heden met intra-arteriële infusie met cytotoxica behandelde patiënten, zijn de volgende overwegingen van belang.

In het stroomgebied van de arteria carotis externa zijn de met de gebruikelijke therapieën 'uitbehandelde' tumoren of de nog onbehandelde tumoren, die niet curatief behandelbaar lijken met de gebruikelijke therapieën, over het algemeen beperkt tot het primaire lokalisatiegebied; in een minderheid der gevallen zijn regionale kliermetastasen aanwezig (die dan toch meestal niet de reden zijn, dat het tumorproces niet curatief te behandelen is); slechts zelden bestaan er metastasen op afstand. Tumoren in dit gebied die niet curatief behandelbaar zijn, zijn dit dus meestal uitsluitend op grond van de lokalisatie, c.q. de uitbreiding van de primaire tumor. Een lokale behandeling als de intra-arteriële infusie met een cytotoxicum lijkt in principe het meest rationeel bij tot het primaire lokalisatiegebied beperkte tumoren.

Tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa hebben op het moment dat zij niet meer curatief behandelbaar zijn met chirurgie en/of bestraling over het algemeen een kleiner volumen dan tumoren in andere stroomgebieden op het overeenkomstige moment. De oorzaak hiervan ligt in de anatomie van het door de arteria carotis externa verzorgde gebied, waarin vele vitale structuren in een klein gebied bijeen liggen, dat via vele openingen met de schedelinhoud in verbinding staat en dat talloze luchthoudende ruimten bevat, die alle met elkaar samenhangen. Tumoren in dit gebied zijn dus vaak bij relatief kleine afmetingen al niet meer curatief behandelbaar. Een grote tumor zal met een cytotoxicum moeilijker te bestrijden zijn dan een kleine.

Voorts is van belang dat het stroomgebied van de arteria carotis externa in vergelijking tot de meeste andere klein is. Bovendien is het slechts zelden noodzakelijk het gehele gebied van de arteria carotis externa te infunderen, terwijl op technisch eenvoudige wijze bijna altijd wel enige verkleining en soms zelfs een aanzienlijke verkleining ervan mogelijk is;

slechts in uitzonderingsgevallen behoeven beide arteriae carotides externae gecanuleerd te worden. In het stroomgebied van de arteria carotis externa zal dan ook over het algemeen een duidelijk hogere concentratie van het cytotoxicum bereikt worden dan in de andere.

Tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa zijn in vele gevallen goed meetbaar met lineaal en passer; in andere gevallen is de uitbreiding röntgenologisch redelijk te beoordelen. Proefexcisies kunnen in dit gebied veelal op eenvoudige en voor de patiënt weinig hinderlijke wijze genomen worden. Objectieve beoordeling van het effect van een behandelingsmethode op een tumor is in dit gebied dan ook over het algemeen zeer redelijk mogelijk.

Zoals reeds gezegd (blz. 16) is de continue infusie op theoretische gronden aantrekkelijker dan de gefractioneerde. Wanneer men de resultaten van de intra-arteriële infusie in dit gebied beschouwt, komt duidelijk naar voren dat die van de continue infusie (hoofdstuk 7) beter zijn dan die van de gefractioneerde infusie. Bovendien zijn aan de cytotoxica, die bij de gefractioneerde infusie worden toegepast, meer bezwaren verbonden dan aan de bij de continue infusie gebruikelijke cytotoxica (hoofdstuk 6). In vrijwel alle klinieken (ook in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis), waar de intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa wordt toegepast, betreft het dan ook uitsluitend de continue infusie. Hetgeen in de volgende hoofdstukken besproken wordt, heeft dan ook betrekking op de continue infusie. In de hoofdstukken 6 en 7 zal ook enige aandacht aan de gefractioneerde infusie besteed worden.

Anatomische inleiding

Het lijkt nuttig allereerst in te gaan op de collaterale circulatie van de arteria carotis externa met andere vaatgebieden. Bij de kleurstofinjectie in de in een arteria carotis externa gebrachte katheter (blz. 62) ziet men over het algemeen daar, waar het stroomgebied van deze arterie raakt aan dat van een andere arterie of aan dat van de arteria carotis externa van de andere kant, een scherpe grens tussen het gekleurde en niet gekleurde gebied ontstaan (plaat 9), dwz. er ontstaat geen geleidelijke afname in de intensiteit van de verkleuring naar de periferie. De collaterale circulatie lijkt dus weinig intensief. Algemeen heeft men de ervaring dat wanneer bij een tumor, die niet geheel binnen het verzorgingsgebied van de arteria carotis externa ligt, een cytotoxicum via deze arterie wordt toegediend en de tumor voor dit cytotoxicum gevoelig is, slechts het gedeelte van de tumor dat binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa ligt op het cytotoxicum reageert. Het lijkt dan ook juist deze behandeling alleen in te stellen bij tumoren die geheel binnen dit stroomgebied liggen. Slechts in één situatie kan hierop een uitzondering worden gemaakt: wanneer een tumor voor het grootste gedeelte binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa ligt en het gedeelte dat er buiten ligt, niet het gedeelte is waarop de tumor met chirurgie en/of radiotherapie niet of nauwelijks curatief behandelbaar wordt geacht.

Kennis van het verzorgingsgebied van de arteria carotis externa is dan ook van primair belang. In fig. 8 is de loop van de arteria carotis externa en haar vertakkingen weergegeven.

Thans zullen de verschillende gebieden van het hoofd-halsgebied (met uitzondering van de schedelinhoud) waarin primaire tumoren voorkomen, speciaal met betrekking tot het verzorgingsgebied van de arteria carotis externa besproken worden.

Het schedeldak

Het grootste gedeelte van het schedeldak (huid, weke delen en beenderen)

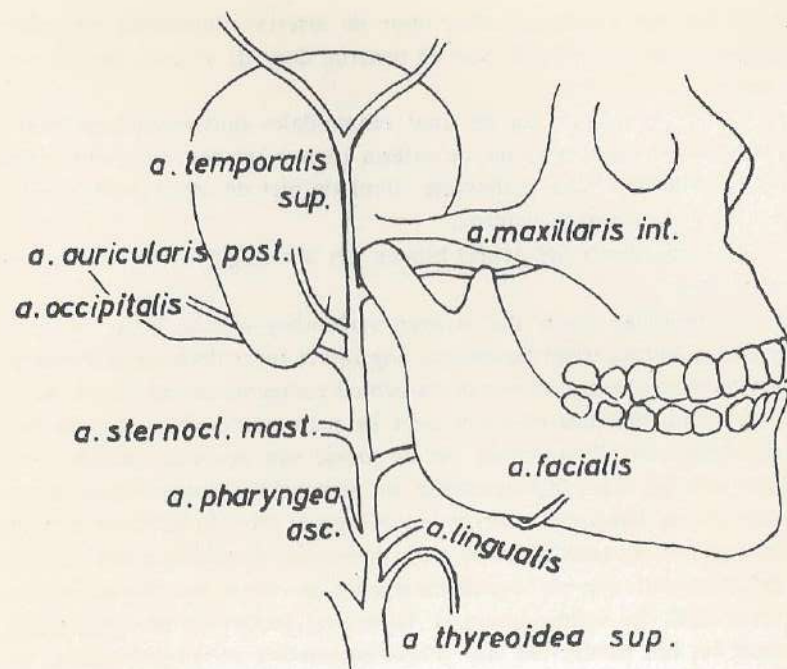


Fig. 8 Schema van de loop van de arteria carotis externa en haar vertakkingen.

wordt verzorgd door de arteria carotis externa. Alleen het frontale gebied wordt bijna geheel door de arteria supraorbitalis en de arteria frontalis, takken van de arteria carotis interna, verzorgd.

De orbita

De orbita met inhoud wordt vrijwel geheel door de arteria carotis interna verzorgd.

De neus en de neusbijholten

De neus wordt zowel uitwendig als inwendig voor het grootste gedeelte door de arteria carotis externa verzorgd. Enkele delen echter worden voornamelijk door takjes van de arteria carotis interna verzorgd: inwendig worden het voorste één derde gedeelte van de laterale neuswand en het overeenkomstige gedeelte van het neustussenschot door de arteria ethmoidalis anterior verzorgd en de concha superior en het daartegenoverliggende

gedeelte van het neustussenschot door de arteria ethmoidalis posterior; uitwendig wordt een gedeelte van de neusrug door de arteria dorsalis nasi verzorgd.

De sinus sphenoidalis en de sinus ethmoidales ontvangen hun bloedvoorziening vrijwel geheel uit de arteria carotis interna en slechts voor een klein gedeelte via de collaterale circulatie met de arteria sphenopalatina uit de arteria carotis externa.

De sinus maxillaris ligt geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa.

De neusbijholten staan alle in open verbinding met de neus; verschillende neusbijholten staan bovendien nog direct met elkaar in verbinding. Op het moment dat een tumor in dit gebied gediagnostiseerd wordt, heeft deze zich dan ook meestal reeds over de neus en verscheidene neusbijholten uitgebreid. Bij tumoren, die op grond van de in de inleiding genoemde selectie (blz. 40) eventueel in aanmerking komen voor intra-arteriële chemotherapie, zal dit zeker het geval zijn. In verband met de bovengenoemde verschillen in vaatvoorziening in dit gebied is het van het grootste belang (achteraf) uit te maken waar de tumor oorspronkelijk van is uitgegaan. Dit is echter niet exact mogelijk (KIMMEL, 1960). Wel is het met behulp van planigrafie van de neusbijholten vaak met vrij grote waarschijnlijkheid mogelijk een grove differentiatie naar de plaats van oorsprong te maken, namelijk of de tumor primair hoog, dan wel laag is ontstaan. Wanneer een tumor in dit gebied bijvoorbeeld wél destructie heeft gegeven van de processus alveolaris van de bovenkaak en nauwelijks of geen destructie van de schotjes tussen de sinus ethmoidales, terwijl de sinus sphenoidalis nauwelijks gesluierd is (een situatie, die in de praktijk regelmatig voorkomt), lijkt het zeer waarschijnlijk dat de tumor primair laag, bijvoorbeeld in de sinus maxillaris, is ontstaan. In verband met de hierboven beschreven vascularisatie van de neus en de neusbijholten is dit onderscheid tussen primair hoge en primair lage tumoren juist voor de infusie via de arteria carotis externa zeer belangrijk. Tumoren die primair hoog ontstaan lijken te zijn, komen voor deze behandeling niet in aanmerking.

De belangrijke vraag doet zich voor of een neusbijholte-tumor die primair laag ontstaan lijkt te zijn, bijvoorbeeld in de sinus maxillaris, maar die zich ook tot in andere neusbijholten heeft uitgebreid (nog) in aanmerking komt voor chemotherapie via de arteria carotis externa. Algemeen wordt deze vraag positief beantwoord. De volgende overwegingen zijn van betekenis. Het lijkt zeer waarschijnlijk dat de gedeelten van de tumor, die zich in de andere neusbijholten bevinden, toch geheel of voor een belangrijk deel gevasculariseerd worden door de arteria carotis externa, omdat

deze tumoren meer in deze andere holten uitpuilen dan dat zij in de wanden daarvan infiltreren. In de tweede plaats heeft bij tumoren die primair in de sinus maxillaris zijn ontstaan en die niet in de wang zijn doorgegroeid, slechts één tak van de arteria carotis externa, namelijk de arteria maxillaris interna, geïnfundeerd te worden. Bij canulatie via de arteria temporalis superficialis (blz. 59) is dit op eenvoudige wijze mogelijk. De concentratie van het cytotoxicum in het tumorgebied zal dan hoog zijn, omdat het stroomgebied klein is. Ook al zouden gedeelten van de tumor voornamelijk hun bloedvoorziening van de arteria carotis interna uit ontvangen, via de collaterale circulatie (hoewel deze waarschijnlijk weinig intensief is, blz. 42) zal bij een hoge concentratie van het cytotoxicum in het via de arteria carotis externa doorstroomde gebied in die gedeelten van de tumor wellicht toch nog een werkzame concentratie van het cytotoxicum bereikt worden.

In de sinus frontalis komen slechts zelden primaire tumoren voor. De bloedvoorziening vindt voornamelijk plaats van de arteria carotis interna uit.

Het oor

Zowel de oorschelp en de uitwendige gehoorgang, als het middenoor met het antrum tympanicum en de cellulae mastoideae liggen binnen het verzorgingsgebied van de arteria carotis externa. Slechts één klein takje van de arteria carotis interna, de ramus caroticotympanicus, doet mee aan de bloedvoorziening van het middenoor. Het binnenoor daarentegen valt geheel buiten het stroomgebied van de arteria carotis externa (dit wordt verzorgd vanuit de arteria basilaris). De dura mater in dit gebied wordt echter weer wél door de arteria carotis externa verzorgd (arteria meningea media).

Het aangezicht

Huid en weke delen worden geheel verzorgd door de arteria carotis externa, behalve, zoals reeds aangegeven, het grootste gedeelte van het voorhoofd, een gedeelte van de neusrug en de mediale ooghoek.

De mondholte

Dit gebied met de tong en de tonsillen valt geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa. Dit geldt ook voor de benige begrenzing van de mondholte (de bovenkaak en de onderkaak).

De pharynx

De pharynx valt geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa. Wanneer een tumor van de pharynx zich echter naar achteren uitbreidt, hetgeen bij tumoren van de achterwand van de pharynx vrijwel altijd het geval is, komt de tumor in gebieden (de prae- en paravertebrale spieren), die van de arteria subclavia uit verzorgd worden via de arteria vertebralis en de truncus thyreocervicalis. In dit geval zou men kunnen overwegen, wanneer de tumor rechts ligt, de arteria anonyma te doorstromen en wanneer de tumor links ligt, zowel de arteria carotis externa als de arteria subclavia te infunderen. Het te doorstromen gebied wordt dan wel zeer groot (fig. 9), zodat de concentratie van het cytotoxicum in dit gebied laag zal zijn. Bovendien worden rechts de hersenen geheel, links voor een gedeelte doorstroomd, hetgeen in verband met eventuele complicaties zeer onaantrekkelijk is (blz. 32 en hoofdstuk 8). Deze methode lijkt dan ook niet alleen weinig zinvol, maar zelfs nauwelijks verantwoord. Tumoren van de pharynx komen dan ook alleen in aanmerking voor intra-arteriële chemotherapie en dan via de arteria carotis externa, wanneer er geen uitbreiding naar achteren bestaat.

De hypopharynx ontvangt zijn bloedvoorziening voor een belangrijk gedeelte via de arteria thyreoidea inferior uit de arteria subclavia. Voor uitbreiding naar achteren geldt hier hetzelfde als daarover voor tumoren

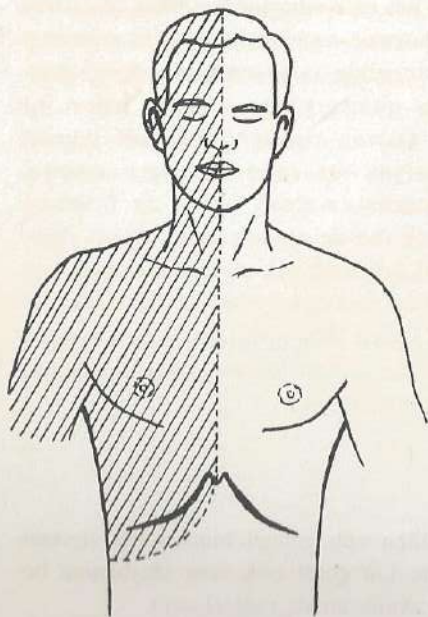


Fig. 9 Stroomgebied van de arteria anonyma.

van de pharynx is gezegd. Tumoren van de hypopharynx komen bovendien bij uitbreiding naar lateraal in een gebied, dat praktisch geheel van de arteria subclavia uit (via de truncus thyreocervicalis) wordt verzorgd. Men zou kunnen overwegen in een dergelijk geval naast de arteria carotis externa ook de truncus thyreocervicalis te canuleren. De truncus thyreocervicalis is echter, zo hij al als echte truncus te herkennen is, meestal zo kort, dat canulatie technisch niet mogelijk is (RUSH, HORIE en KLEIN, 1965). Een andere mogelijkheid is het afbinden van de arteria thyreoidea inferior (in dit verband de belangrijkste tak van de truncus thyreocervicalis) in de hoop dat dan een belangrijk gedeelte van het verzorgingsgebied van deze arterie wordt overgenomen door de arteria carotis externa (NAHUM, 1963). Er zal dan zeker ook een gedeelte van dit verzorgingsgebied worden overgenomen door de arteria thyreoidea inferior van de andere kant. Zelfs al zou het op deze wijze gelukken een goede doorstroming van dit gebied te verkrijgen via de arteria carotis externa (via de arteria thyreoidea superior en de arteria pharyngea ascendens), dan zijn er nog altijd de technische moeilijkheden om de allereerste tak(ken) van de arteria carotis externa adequaat te doorstromen (blz. 48).

Aangezien hypopharynxtumoren die eventueel in aanmerking zouden komen voor een intra-arteriële infusie altijd een aanzienlijke uitbreiding hebben, lijkt deze behandelingsmethode bij dit soort tumoren op grond van de hierboven genoemde overwegingen weinig zinvol.

De rhinopharynx valt geheel binnen het verzorgingsgebied van de arteria carotis externa. Bij een rhinopharynxtumor moet echter altijd rekening worden gehouden met intracranieële uitbreiding, ook wanneer er (nog) geen neurologische verschijnselen zijn. Deze uitlopers van de tumor zullen bij doorstroming van de arteria carotis externa waarschijnlijk niet bereikt worden. Bij tumoren van de rhinopharynx van enige omvang is meestal doorstroming van beide arteriae carotides externae nodig; dit betekent bij dezelfde dosis (blz. 20) een halvering van de concentratie van het cytotoxicum in het te doorstromen gebied (zie ook blz. 49). Bovendien zijn vaak reeds halskliermetastasen aanwezig; het hangt van de lokalisatie af of zij binnen het doorstroomde gebied vallen (blz. 49). Deze overwegingen maken een intra-arteriële infusie via de arteria carotis externa bij een tumor van de rhinopharynx weinig aantrekkelijk.

De speekselklieren

De grote speekselklieren, de glandula parotis, de glandula submaxillaris en de glandula sublingualis, liggen geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa.

De kleine speekselklieren kunnen overal voorkomen. Er zijn voor tumoren uitgaande van deze klieren dan ook geen algemene richtlijnen te geven wat betreft de lokalisatie ten opzichte van het verzorgingsgebied van de arteria carotis externa.

De larynx

Het bovenste gedeelte van de larynx tot en met de stembanden wordt via de arteria thyreoidea superior verzorgd door de arteria carotis externa.

Het is technisch vrijwel onmogelijk dit gebied adequaat te doorstromen. De arteria thyreoidea superior is de eerste zijtak van de arteria carotis externa. RUSH e.a. (1965) hebben bij kadavers 44 maal de arteria carotis externa en haar vertakkingen uitgeprepareerd. Het bleek dat de gemiddelde afstand tussen de carotis-bifurcatie en de aftakking van de arteria thyreoidea superior uit de arteria carotis externa 0,8 cm bedroeg (fig. 10). In 7 gevallen takte de arteria thyreoidea superior op 3 mm of minder van de carotis-bifurcatie af; 6 maal bleek de arteria thyreoidea superior uit de arteria carotis communis te ontspringen. Het is niet de bedoeling dat ook het stroomgebied van de arteria carotis interna doorstroomd wordt. Ten eerste zou dan het doorstroomde gebied zeer groot worden, waardoor slechts een geringe concentratie van het cytotoxicum bereikt zou worden. In de tweede plaats wordt de kans op ernstige complicaties veel groter (blz. 32 en hoofdstuk 8). Wanneer de arteria thyreoidea superior uit de arteria carotis communis ontspringt, komt een infusie dan ook niet in aanmerking. In de normale gevallen, waarin zij uit de arteria carotis externa

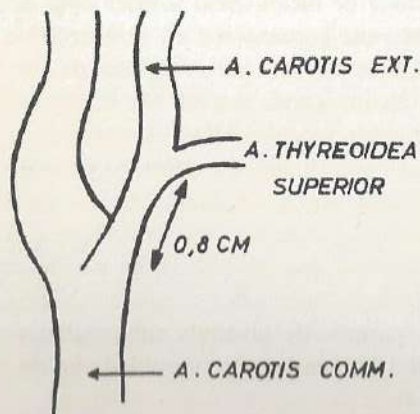


Fig. 10 Gemiddelde afstand van de carotis-bifurcatie tot de arteria thyreoidea superior (vrij naar RUSH e.a., 1965).

ontspringt, zal het technisch vrijwel nooit mogelijk zijn een katheter zodanig te fixeren dat wel het stroomgebied van de arteria thyreoidea superior doorstroomd wordt en niet dat van de arteria carotis interna. Om namelijk een redelijke vermenging van de infusievloeistof met het bloed te verkrijgen voordat dit een bepaalde zijtak bereikt, zal de punt van de katheter op enige afstand (proximaal) van de oorsprong van deze zijtak moeten liggen. De toch al zeer krappe marge van 0,8 cm tot de carotis-bifurcatie wordt dan vrijwel tot nul teruggebracht.

Bovendien komen in principe voor intra-arteriële chemotherapie alleen tumoren van de larynx in aanmerking die zich reeds tot buiten de larynx hebben uitgebreid. Tumoren die nog tot de larynx beperkt zijn, kunnen vaak met radiotherapie of chirurgie alléén curatief behandeld worden, zodat het niet verantwoord is een behandelingsmethode waarvan de waarde nog geenszins vaststaat, in die gevallen toe te passen. Bij uitbreiding buiten de larynx naar achteren en naar lateraal komt een tumor echter in gebieden die vrijwel geheel buiten het stroomgebied van de arteria carotis externa vallen, bij uitbreiding naar voren en naar lateraal komt een tumor in het gebied van de infrahyoïdale spieren, die hun bloedvoorziening voor een gedeelte via de arteria thyreoidea inferior uit de arteria subclavia betrekken.

Tumoren van de larynx komen dan ook niet in aanmerking voor chemotherapie via de arteria carotis externa.

De regionale lymfklieren

Klieren boven het os hyoïdeum vallen wél binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa, klieren onder het os hyoïdeum daarentegen niet.

Bij uitbreiding van het tumorproces over de mediaanlijn worden over het algemeen beide arteriae carotides externae gecanuleerd en doorstroomd. Wanneer dit gelijktijdig gebeurt, betekent dit een halvering van de concentratie van het cytotoxicum in het doorstroomde gebied. Dit bezwaar is te ondervangen door de beide arteriae carotides externae na elkaar te doorstromen. Aangezien meestal twee maal 7 tot 10 dagen met het cytotoxicum doorstroomd wordt met een tussenperiode van zeven dagen om het beenmerg te laten herstellen van de beschadiging door het cytotoxicum, zou de infusie bij doorstroming van beide arteriae carotides externae na elkaar minimaal 7 weken duren. Dit is voor de patiënt een (te) grote belasting, te meer omdat na de infusie nog een operatie of radiotherapeutische behandeling dient te volgen (hoofdstuk 10). Gelijktijdige doorstroming van beide arteriae carotides externae verdient dan ook toch de voorkeur.

Een andere mogelijkheid bij uitbreiding van het tumorproces over de mediaanlijn bestaat uit het doorstromen van de arteria carotis externa aan de zijde waar de tumor haar grootste uitbreiding heeft en het afbinden van de arteria carotis externa aan de andere zijde. Volgens BENSON, KIEHN en HOLDEN (1963) wordt de vascularisatie aan die zijde dan onmiddellijk overgenomen door de arteria carotis externa, die doorstroomd wordt. Aangezien de vascularisatie van het stroomgebied van de afgebonden arteria carotis externa slechts ten dele zal worden overgenomen door die van de contralaterale zijde, zal de concentratie van het cytotoxicum in het doorstroomde gebied toch hoger zijn dan bij bilaterale canulatie. Voorts is de kans op complicaties bij unilaterale canulatie kleiner dan bij die aan twee kanten. Hoewel deze methode in de praktijk weinig is toegepast, lijkt het de moeite waard hiermee meer ervaring op te doen.

Bij hetgeen hierboven gezegd is over het op grond van de lokalisatie van een tumor ten opzichte van het stroomgebied van de arteria carotis externa al of niet in aanmerking komen van die tumor voor een intra-arteriële infusie via de arteria carotis externa, zij opgemerkt dat hier de richtlijnen zijn weergegeven, die thans in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis worden aangehouden. In andere centra worden de grenzen niet altijd even strak getrokken. Het lijkt echter rationeel, ook met het oog op de latere beoordeling van de waarde van deze behandelingsmethode, de anatomische grenzen streng te eerbiedigen.

CANULATIETECHNIEKEN

Zoals reeds bij de bespreking van de algemene aspecten van de intra-arteriële infusie is opgemerkt, kan de canulatie van een arterie in principe op twee manieren plaatsvinden: via een percutane arteriepunctie of via een directe operatieve benadering. De bepaling van de juiste positie van de katheter is een essentieel onderdeel van de methode; op welke manier de katheter ook wordt ingebracht, deze bepaling geschiedt op dezelfde wijze. Zij zal daarom op blz. 62 afzonderlijk worden besproken.

CANULATIE VIA PERCUTANE ARTERIEPUNCTIE

Aan deze methode is in dit gebied een aantal bezwaren verbonden die maken dat zij hier duidelijk minder geschikt is dan die waarbij gebruik wordt gemaakt van de directe operatieve benadering. Deze methode is hier dan ook vrijwel niet toegepast. Allereerst is het van belang te bedenken dat bij canulatie via een percutane punctie de katheter uitsluitend aan de huid gefixeerd kan worden. Dit betekent dat de katheter nog een grote mate van beweeglijkheid zal hebben. Juist bij doorstroming van de arteria carotis externa is het van het grootste belang dat de katheter in dezelfde positie blijft liggen. Dit geldt vooral, wanneer het om tumoren gaat, die door de eerste takken van de arteria carotis externa verzorgd worden.

In de anatomische inleiding is reeds opgemerkt dat de zeer korte afstand tussen de plaats, waar de arteria thyreoidea superior uit de arteria carotis externa ontspringt, en de carotis-bifurcatie, adequate doorstroming van de arteria thyreoidea superior vrijwel altijd onmogelijk maakt. De overeenkomstige afstanden voor de arteria lingualis en de arteria facialis (arteria maxillaris externa) zijn ook kort. Uit het reeds genoemde onderzoek van RUSH e.a. (1965) blijkt dat de arteria lingualis vrijwel altijd

op 2,5 cm of minder van de carotis-bifurcatie uit de arteria carotis externa aftakt, de arteria facialis vrijwel steeds op minder dan 3,5 cm van de bifurcatie. Weer rekening houdende met het feit dat de punt van de katheter op enige afstand van de aftakingsplaatsen van deze arteriën uit de arteria carotis externa moet liggen om een redelijke vermenging van de infusievloeistof en het bloed te verkrijgen vóór het bloed deze takken bereikt, is het duidelijk dat hier de marge tot de bifurcatie, hoewel niet te klein, toch krap is. Om een adequate doorstroming van deze takken te verkrijgen en de kans op ernstige complicaties (hoofdstuk 8) zo klein mogelijk te houden is een goede fixatie van de katheter een eerste vereiste.

Ook wanneer het tumoren betreft, die door de hoge takken van de arteria carotis externa verzorgd worden, is een constante positie van de punt van de katheter van groot belang. Vrijwel altijd gaat het hier om de arteria maxillaris interna. De afstand van de oorsprong van dit vat uit de arteria carotis externa tot de carotis-bifurcatie levert geen problemen op. RUSH e.a. (1965) geven hiervoor gemiddeld 6,6 cm op. Aangezien de arteria maxillaris interna één van de laatste takken van de arteria carotis externa is, is het hier in principe mogelijk het stroomgebied aanzienlijk te verkleinen door de punt van de katheter distaal van de aftakingsplaatsen van de eerste takken in de arteria carotis externa te leggen. De afstand tussen de plaats, waar de arteria maxillaris interna aftakt en de plaats, waar bijvoorbeeld de arteria facialis of de arteria auricularis posterior dit doet, is echter klein. Om een zo efficiënt mogelijke doorstroming te verkrijgen is weer een goede fixatie vereist.

Een percutane punctie geschiedt in de arteria carotis communis. De katheter wordt dan opgeschoven tot in de arteria carotis externa. De aanwezigheid van een katheter, die bovendien nog beweeglijk is, in het gebied van de carotis-bifurcatie is in verband met de complicaties die daarbij kunnen optreden (hoofdstuk 8) weinig aantrekkelijk.

Tenslotte is aan een dergelijke punctie in de hals bij een patiënt met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied altijd het risico verbonden, dat een halskliermetastase wordt aangeprikt met de kans op een implantatie-metastasering, die onhandelbaar is.

CANULATIE VIA DIRECTE OPERATIEVE BENADERING

Er bestaan hier in principe twee mogelijkheden: canulatie direct in de hoofdstam of canulatie via een zijtak.

Canulatie direct in de hoofdstam

Onder algehele narcose worden via een huidincisie van ca. 7 cm lengte, lopend van ca. 2 cm boven het os hyoideum evenwijdig aan de voorrand van de musculus sternocleidomastoideus naar beneden, het laatste gedeelte van de arteria carotis communis, de carotis-bifurcatie en de eerste gedeelten van de arteria carotis externa en interna vrijgelegd. Hierbij wordt vooral opgelet de nervus hypoglossus niet te beschadigen. De katheter wordt in de arteria carotis communis ingebracht en tot in de arteria carotis externa opgeschoven of direct in de arteria carotis externa ingebracht (hierbij is van belang welke takken van de arteria carotis externa doorstroomd moeten worden). Vervolgens wordt de katheter in de juiste positie (blz. 62) gefixeerd. Zowel het inbrengen van de katheter als de fixatie ervan kunnen op verschillende manieren geschieden.

Een vaak toegepaste methode bestaat uit het leggen van een tabakszaknaad (atraumatische vaatzijde 00000) in de arteriewand op de plaats waar de katheter ingebracht zal worden, het maken van een kleine incisie binnen de naad, het opschuiven van een polyethyleenkatheter door de incisie-opening tot de gewenste hoogte en het aantrekken en knopen van bovengenoemde hechting. Ook wordt het vat nogal eens binnen de naad met een dikke naald gepuncteerd; een katheter wordt dan door de naald opgeschoven, waarna deze wordt teruggetrokken. In beide gevallen wordt de katheter nog met behulp van een zogenaamde 'biting suture' of (en dit is te verkiezen) een tunnelfixatie aan de vaatwand bevestigd (fig. 11).

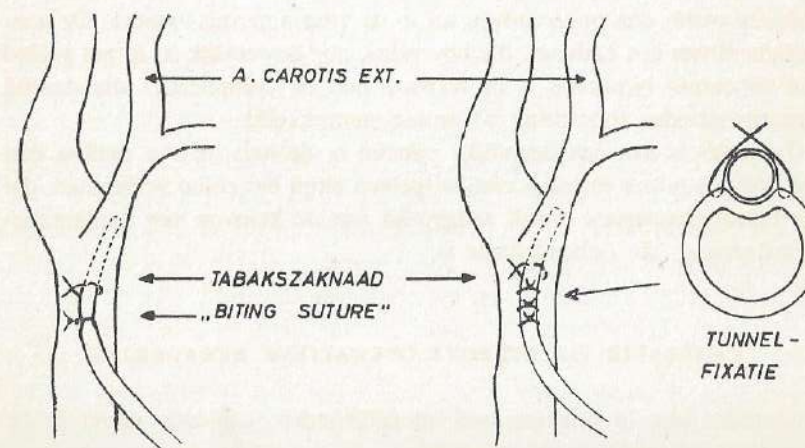


Fig. 11 Canulatie van de arteria carotis externa via de hoofdstam.

De katheter wordt door de wond of via een aparte steekopening naar buiten geleid. De katheter wordt dan nog aan de huid gefixeerd.

Zodra bij het opschuiven van de katheter bloed uit de katheter stroomt, wordt aan het uiteinde van de katheter, waarop reeds voordat de katheter gesteriliseerd werd een stompe naald met Luer-lockaansluiting is geplaatst, een Luer-lockspuit bevestigd die gevuld is met heparine in fysiologische zoutoplossing (0,5 tot 1 ml van een heparine-oplossing van 5000 I.E./ml = 25 tot 50 mg heparine op 500 ml fysiologische zoutoplossing). Tijdens de ingreep wordt de katheter regelmatig met deze oplossing doorgespoten om stolselvorming in de katheter te voorkomen. De wond wordt in lagen gesloten. Het gedeelte van de katheter dat buiten de patiënt ligt en de Luer-lockspuit worden met pleister aan de borstwand bevestigd. De narcose wordt beëindigd. Het infusiesysteem (blz. 65) wordt over het algemeen pas aangesloten als de patiënt weer op de ziekenzaal ligt.

Verschillende onderdelen van de zojuist beschreven methode, zoals het doorspuiten van de katheter etc., worden bij alle nog te bespreken werkwijzen op dezelfde manier toegepast en zullen daarom niet steeds herhaald worden.

De punt van de katheter zal bij bovengenoemde methode nog enige mate van beweeglijkheid hebben. DUFF, SULLIVAN, MILLER, ULM, CLARKSON en CLIFFORD (1961) beschrijven de volgende techniek ter bevestiging van de punt. Op 2 mm ervan wordt een strak aangetrokken chroom-catgutdraadje om de katheter gelegd. De beide uiteinden hiervan worden elk aan een kleine ronde naald bevestigd. Deze worden door de incisieopening in het lumen gebracht en even verder op 2 mm van de uiteinde-lijk gewenste positie van de punt weer naar buiten geleid. Door nu aan de uiteinden van het catgutdraadje te trekken kan de katheterpunt op de juiste plaats worden gebracht. De beide draadjes worden dan op de arteriewand geknoopt; de punt van de katheter ligt vast.

SULLIVAN (1962a) beschrijft een methode waarbij gebruik gemaakt wordt van een polyethyleenkatheter die aan een ronde naald bevestigd is (fig. 12A). De naald wordt in het lumen gestoken en op de plaats waar uiteindelijk de punt van de katheter moet komen te liggen, weer naar buiten geleid (fig. 12B). Op 5 mm van het einde van de naald is in de katheter een opening aangebracht. Wanneer nu de katheter door het lumen wordt getrokken, zal deze opening het lumen passeren; er zal dan bloed in de katheter stromen (fig. 12C). Men heeft dan de zekerheid dat de katheter inderdaad in het lumen en niet in de wand van het vat ligt. De katheter wordt vervolgens doorgetrokken tot de opening buiten het vat ligt. Er stroomt dan geen bloed meer uit de katheter. Op de plaats

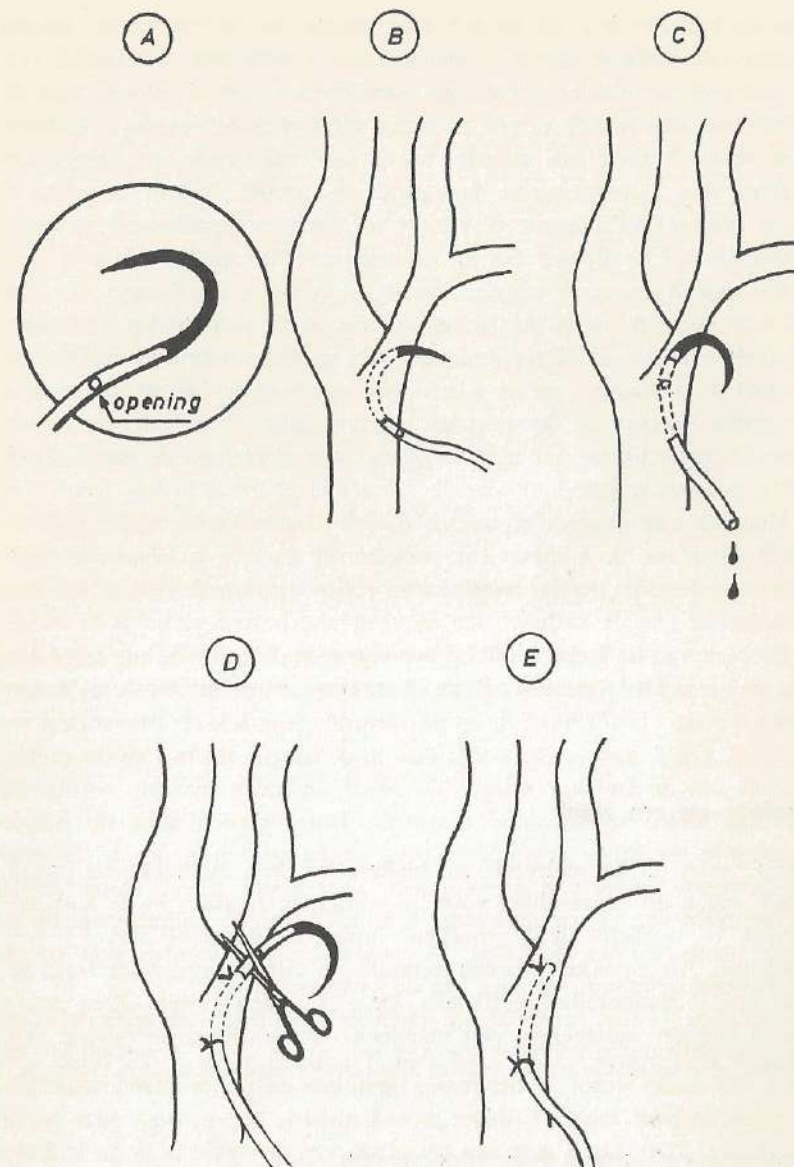


Fig. 12 Canulatiemethode volgens SULLIVAN (met toestemming van *Surgical Clinics of North America*).

waar de katheter het vat binnen gaat, wordt een 'biting suture' gelegd waarmee de katheter aan de vaatwand wordt gefixeerd. Ter fixatie van de punt van de katheter wordt enkele millimeters vóór de plaats waar de katheter de arterie verlaat, een hechting van buiten af door de vaatwand heen om de katheter gelegd (fig. 12D). Tenslotte wordt de katheter op de plaats waar hij het vat verlaat op de vaatwand afgeknipt (fig. 12D); de op deze wijze verkregen punt van de katheter wordt in het lumen teruggeduwd. Er zal dan bloed uit de katheter stromen (fig. 12E).

Hoe ingenieus deze methoden om de punt van de katheter te fixeren ook zijn bedacht, zij lijken in de praktijk weinig voordelen te bieden boven de eerstgenoemde methode. Een dergelijk nauwkeurige fixatie van de punt is namelijk niet noodzakelijk, tenzij men beoogt de arteria thyreoidea superior te doorstromen; dit zal echter ook dan veelal niet adequaat mogelijk zijn (blz. 48), terwijl een dergelijke fixatie van de punt nogal wat manipulatie aan de vaten met zich meebrengt, waardoor de kans op complicaties groter wordt (blz. 107). Wanneer het om de arteria lingualis of een hogere tak gaat, kan de punt van de katheter toch altijd zo ver in de arteria carotis externa worden gelegd, dat het bij een goede fixatie van de katheter aan de vaatwand onwaarschijnlijk is, zeker wanneer men een 'stugge' katheter gebruikt (blz. 72), dat hij om zal klappen, waardoor het cytotoxicum in de arteria carotis interna terecht zou komen.

Canulatie via een zijtak

Omdat, zoals uit het volgende zal blijken, bij deze methode een betere en bovendien op eenvoudiger wijze te verrichten fixatie van de katheter mogelijk is, verdient zij de voorkeur boven de canulatie direct in de hoofdstam. Als zijtakken worden gebruikt de arteria thyreoidea superior en de arteria temporalis superficialis. Deze zijtakken mogen alleen gecanuleerd worden wanneer ze niet meedoen aan de bloedvoorziening van de tumor. De canulatie wordt vrijwel altijd onder algehele narcose verricht.

Canulatie via de arteria thyreoidea superior

Deze methode werd het eerst beschreven door SULLIVAN, MILLER en SIKES (1959). Via eenzelfde incisie langs de voorrand van de musculus sternocleidomastoideus als voor de canulatie direct in de hoofdstam, wordt de arteria thyreoidea superior over 3 cm vrijgelegd. Om het vat worden twee nyldraden gelegd. De distale wordt geknoopt en als teugel ge-

bruikt om het vat op te trekken. Tussen de beide wordt op ca. 2 cm van de oorsprong met een puntige schaar in de arteria thyreoidea superior een kleine opening geknipt. Een polyethyleen katheter wordt door deze opening in de arteria carotis externa opgeschoven tot in de juiste positie (blz. 62). Het opschuiven behoort gemakkelijk te gaan. Zodra hierbij veel weerstand wordt ondervonden of geen bloed in de katheter terugstroomt, is het zeer waarschijnlijk dat de katheter niet in het lumen, maar in de wand van het vat ligt. Wanneer de katheter in de gewenste positie is gebracht, wordt de proximale draad ter fixatie geknoopt. Meestal worden op dezelfde wijze nog een tweede en eventueel een derde fixatiehechting gelegd (fig. 13). Door SULLIVAN e.a. wordt het distale gedeelte vervolgens van het proximale gedeelte gescheiden. Door retractie van het proximale gedeelte kan later de positie van de katheterpunt veranderen. In verband hiermee kan het vat beter in situ gelaten worden.

Aangezien de arteria thyreoidea superior niet zelden eerst opstijgt en daarna pas naar beneden afbuigt, is het niet altijd eenvoudig de katheter in de arteria carotis externa te schuiven. De inmonding in de arteria carotis externa is dan namelijk zo gericht dat de katheter gemakkelijk in de arteria carotis communis of de arteria carotis interna terechtkomt. Dikwijls is het in dat geval alleen mogelijk de katheter in de arteria carotis externa te brengen door de arteria thyreoidea superior te mobiliseren en langs de arteria carotis externa te brengen, waarvoor de arteria laryngea superior meestal moet worden afgebonden en doorgesneden.

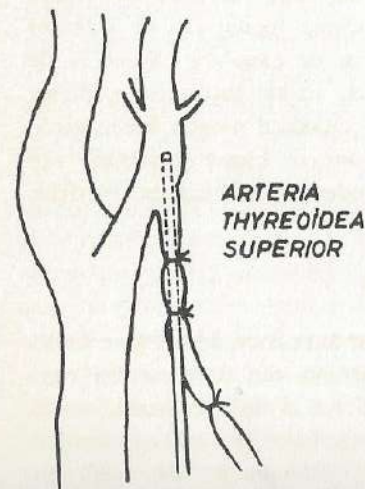


Fig. 13 Canulatie van de arteria carotis externa via de arteria thyreoidea superior.

Er komen variaties voor in de loop en het kaliber van de arteria thyreoidea superior. Soms is zij sterk vernauwd door arteriosclerotische veranderingen in de vaatwand. Een enkele maal is het daarom niet mogelijk haar te canuleren (NAHUM en ROCHLIN, 1963).

Zowel bij de canulatie direct in de hoofdstam als bij de canulatie via de arteria thyreoidea superior is het aan te bevelen, wanneer het een tumor betreft die door een hoge tak, bijv. de arteria maxillaris interna, verzorgd wordt, de eerste takken van de arteria carotis externa af te binden. Hierdoor wordt het te doorstromen gebied verkleind; stroomeffecten (blz. 70) worden vermeden. Eventueel kan ook de arteria temporalis superficialis vóór het oor worden afgebonden.

Canulatie via de arteria temporalis superficialis

Deze methode is het eerst toegepast door ESPINER, VOWLES en WALKER (1962); RAMSDEN en DUFF (1963) gaven als eersten een uitvoerige beschrijving ervan. Via een horizontale incisie van circa 2 cm, ongeveer 1,5 cm boven de processus zygomaticus van het os temporale, wordt de ramus parietalis van de arteria temporalis superficialis opgezocht. Dit is ondanks het feit dat veel variaties in de loop van de ramus parietalis voorkomen (MONTAGNIER, MEUNIER en GHOUADNI, 1964), over het algemeen betrekkelijk eenvoudig omdat de pulsaties van de arterie meestal goed te voelen zijn. De arterie en de begeleidende vene lopen vlak naast elkaar. De arterie heeft een kleinere doorsnede, loopt hier meestal achter de vene en neigt tot spasmen. Bij zorgvuldige inspectie zijn bovendien meestal pulsaties waarneembaar. De katheter wordt op dezelfde wijze, als beschreven voor de canulatie via de arteria thyreoidea superior, ingebracht en wordt dan retrograad tot in de arteria carotis externa opgeschoven. De lokalisatie van de tumor bepaalt hoe ver de katheter moet worden opgeschoven. Wanneer de eerste takken van de arteria carotis externa doorstroomd moeten worden, zal de katheter tot iets onder de kaakhoek opgeschoven moeten worden. Het is aan te bevelen de afstand van de in de arterie geknipte opening tot de kaakhoek op de katheter te markeren door hieraan een draad te bevestigen. De katheter wordt dan tot hiertoe in het vat geschoven. Blijkt de katheter op grond van de kleurstofinjectie (blz. 62) niet goed te liggen, dan heeft men aan de markeringsplaats een uitgangspunt bij het verschuiven van de katheter. Eenvoudiger dan het markeren van de katheter op bovengenoemde wijze, is het gebruiken van een gecalibreerde katheter. Wanneer het een tumor betreft die door de arteria maxillaris interna verzorgd wordt, behoeft de katheter slechts enkele centimeters opgeschoven te worden. Ook hier

is markering van de katheter gewenst. Wanneer de katheter in de juiste positie is gebracht (blz. 62) geschiedt de fixatie op dezelfde wijze als voor de canulatie via de arteria thyreoidea superior beschreven is.

Op ca. 4 cm van het niveau van de tragus ondervindt men bij het opschuiven in de arteria carotis externa nog wel eens moeilijkheden. Dit is op de plaats waar de arterie, even vóór zij de glandula parotis ingaat, het 'rideau stylien' passeert. De arterie wordt hier mediaal door het ligamentum stylomandibulare, lateraal door de musculus stylohyoideus en de venter posterior van de musculus digastricus begrensd. Volgens MONTAGNIER e.a. (1964) kan de arterie hier zelfs een S-bocht maken. Door tijdens het opschuiven voorzichtig met het hoofd van de patiënt te manoevreren gelukt het meestal gemakkelijk deze obstructie te passeren.

De arteria temporalis superficialis heeft voor het oor, en zeker op een hoger niveau, bij oudere mensen vaak een geslingerd verloop. Bij het opschuiven van een katheter zal hier dan ook de kans op beschadiging van de intima van het vat groter zijn dan bij het schuiven van een katheter in een min of meer recht lopend vat. In het ongunstigste geval wordt een fausse route gemaakt. Om het geslingerde gedeelte waarover de katheter moet worden opgeschoven zo kort mogelijk te houden, kan de incisie beter wat lager gelegd worden, vóór de tragus (ROUTLEDGE, 1965; APPAIX, GARCIN en TOY-RIONT, 1965). De arterie is hier ook gemakkelijker op te zoeken. Zij ligt hier gewoonlijk vóór de begeleidende vene. Het kaliber van het vat is hier ook wat groter. ROUTLEDGE (1965) adviseert om bij een geslingerd verloop de arterie naar proximaal te volgen tot in het rechte gedeelte en pas daar de katheter in te brengen. In verband hiermee is het beter een verticale huidincisie te maken (fig. 14). Hoe lager men exploreert, des te voorzichtiger moet men zijn om de takken van de nervus facialis niet te beschadigen. OETTGEN, DUFF en CLIFFORD (1963) gebruiken een katheter met een stomp rond uiteinde om de intima van het vat zoveel mogelijk te sparen. Op enkele millimeters van het uiteinde zit de opening.

De exploratie van de arteria temporalis superficialis op een lager gelegen niveau heeft bovendien het belangrijke voordeel dat zijtakken van deze arterie als de arteria zygomatico-orbitalis, de rami auriculares anteriores, de arteria temporalis media en eventueel ook de arteria transversa faciei zichtbaar worden en dan afgebonden kunnen worden. Hoewel de katheter altijd tot voorbij deze zijtakken wordt opgeschoven, worden ze namelijk toch vaak van de arteria carotis externa uit langs de katheter doorstroomd. Door deze zijtakken af te binden, kan het te doorstromen gebied verkleind worden. Aangezien de arteria temporalis superficialis, die eigenlijk de directe voortzetting van de arteria carotis externa is,

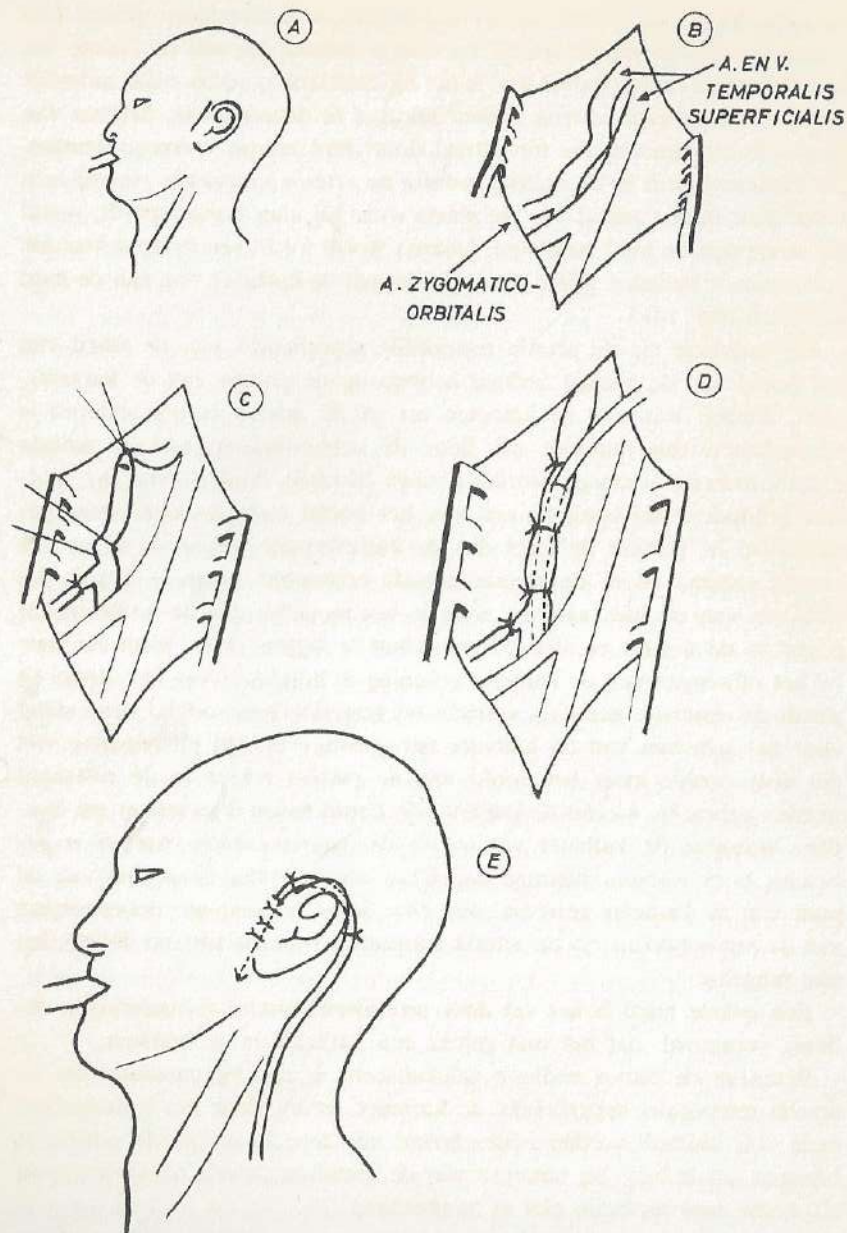


Fig. 14 Canulatie van de arteria carotis externa via de arteria temporalis superficialis.

op deze wijze dus vrijwel geheel buiten het te doorstromen gebied kan worden gehouden en de arteria maxillaris interna meestal de laatste tak van de arteria carotis externa is, is het bij canulatie op deze wijze mogelijk de arteria maxillaris interna vrijwel selectief te doorstromen, hetgeen van belang is bij tumoren die uitsluitend door deze arterie verzorgd worden. De katheter wordt in de richting waarin de arteria temporalis superficialis loopt naar buiten geleid. Op de plaats waar hij naar buiten treedt, wordt hij stevig aan de huid bevestigd. Daarna wordt hij in een boog achter het oor om naar beneden geleid. Ook hier wordt de katheter nog aan de huid gefixeerd (fig. 14E).

Bij canulatie via de arteria temporalis superficialis kan de stand van het hoofd van de patiënt invloed hebben op de positie van de katheterpunt. Vooral wanneer de katheter ver in de arteria carotis externa is opgeschoven (bij tumoren die door de eerste takken van de arteria carotis externa verzorgd worden) moet hiermee ernstig rekening worden gehouden. Bij opzij buigen van het hoofd naar de zijde waar gecanuleerd is, bestaat de kans dat de katheterpunt dieper in de arteria carotis externa of in de arteria carotis communis komt te liggen, bij strekken van de hals aan die zijde is het mogelijk dat de katheterpunt hoger in de arteria carotis externa komt te liggen. Men dient hiermee bij het inbrengen van de katheter rekening te houden. Over het algemeen wordt de canulatie namelijk verricht bij gestrekte hals, omdat deze stand voor het schuiven van de katheter het gunstigst is. Bij de bepaling van de juiste positie moet het hoofd van de patiënt echter in de ruststand worden gebracht, waarin de patiënt zijn hoofd meestal spontaan zal houden. Wanneer de katheter ver tot in de arteria carotis externa is gebracht, is in verband hiermee dagelijkse controle van de positie van de punt van de katheter gewenst (blz. 64). Soms is adequate doorstroming van de eerste takken via de arteria temporalis superficialis om deze reden niet mogelijk.

Een enkele maal is het vat door arteriosclerotische veranderingen zodanig vernauwd, dat het niet gelukt een katheter in te brengen.

Wanneer de tumor zodanig gelokaliseerd is dat bij canulatie via de arteria temporalis superficialis de katheter dwars door het tumorgebied heen zou moeten worden opgeschoven om deze in de goede positie te brengen (zoals bijv. bij tumoren van de glandula parotis altijd het geval is), komt deze methode niet in aanmerking.

De canulatie via de arteria temporalis superficialis heeft een aantal voordelen boven die via de arteria thyreoidea superior.

(1) Ernstige complicaties komen hierbij minder voor. Dit komt omdat

men buiten het in verband met deze complicaties zo gevaarlijke gebied van de carotis-bifurcatie blijft. Wel zijn bij deze methode aan het doorspuiten van een verstopte katheter meer risico's verbonden. Bij de bespreking van de complicaties (hoofdstuk 8) zal hierop nader worden ingegaan.

(2) Men blijft buiten het gebied van de regionale klieren, hetgeen oncologisch gezien in verband met een eventuele implantatie-metastasering en in verband met een eventueel later te verrichten halskliertoilet veel aantrekkelijker is.

(3) De methode is eenvoudiger. De arterie ligt vlak onder de huid. Indien het narcose-risico groot wordt geacht kan de ingreep onder lokale verdoving geschieden.

(4) Bij deze methode is het op zeer eenvoudige wijze mogelijk de arteria maxillaris interna vrijwel selectief te doorstromen, hetgeen bij tumoren van de neusbijholten van groot belang is (blz. 45). Wanneer de tumor daarentegen door een lage tak van de arteria carotis externa wordt verzorgd, is het bij canulatie op deze wijze niet zonder meer mogelijk andere lage takken, die niet meedoen aan de bloedvoorziening van de tumor, af te binden.

(5) De beëindiging van de infusie verloopt hier altijd zonder complicaties. De katheter wordt uitgetrokken, waarna gedurende tien minuten met de hand druk vóór het oor wordt uitgeoefend. Hierbij wordt de arterie tegen de vaste onderlaag (processus zygomaticus van het os temporale) dichtgedrukt. Dit kan aan het ziekbed geschieden. Bij verwijdering van een katheter die in de hals is ingebracht, vooral wanneer dit direct in de hoofdstam is geschied, kan een ernstige bloeding voorkomen.

Algemeen wordt dan ook de canulatie als routine via de arteria temporalis superficialis verricht. Alleen wanneer de arteria temporalis superficialis hiervoor niet gebruikt kan worden, of wanneer het niet gelukt deze arterie te canuleren, wordt dit via de arteria thyreoidea superior gedaan. Canulatie direct in de hoofdstam wordt nog slechts bij hoge uitzondering toegepast. Ook in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis worden thans deze richtlijnen aangehouden (aanvankelijk hebben wij de canulatie als routine via de arteria thyreoidea superior verricht).

BEPALING VAN DE JUISTE POSITIE VAN DE PUNT VAN DE KATHETER

Op blz. 18 is reeds aangegeven dat hiertoe het best een kleurstof in de katheter kan worden gespoten. Er ontstaat dan een verkleuring van de

huid en de slijmvliezen in het gebied dat door de geïnjecteerde arterie wordt verzorgd (plaat 9). Ook de hiertoe gebruikelijke kleurstoffen zijn daar reeds genoemd.

In principe maakt het geen verschil welke kleurstof gebruikt wordt. Wel is het van belang zich te beperken tot het gebruik van één kleurstof en deze dan steeds in dezelfde hoeveelheid en verdunning in te spuiten. Op deze wijze krijgt men ervaring in het beoordelen van de intensiteit van de verkleuring. De intensiteit van de verkleuring in een bepaald gebied is een maat voor de concentratie van het cytotoxicum, die in dat gebied bereikt zal worden (op de betrouwbaarheid hiervan wordt hieronder en op blz. 83 nader ingegaan). Een goede beoordeling van de intensiteit van de verkleuring is vooral van belang in gevallen waar reeds eerder geopereerd werd (blz. 140).

Zodra men meent de punt van de katheter tot de juiste plek te hebben opgeschoven, wordt op het andere uiteinde van de katheter een Luer-lockspuit geplaatst, waarin zich de kleurstofoplossing bevindt. Deze wordt vervolgens langzaam ingespoten om zoveel mogelijk de toestand na te bootsen, zoals die tijdens de doorstroming met het cytotoxicum zal bestaan. Geheel op dezelfde wijze is dit niet mogelijk. Om namelijk een redelijke intensiteit van de verkleuring te verkrijgen, mag de injectiesnelheid niet te laag genomen worden. Deze ligt in de orde van 1 ml in een halve minuut. De inloopsnelheid van het cytotoxicum bedraagt 1/3 of 2/3 ml per minuut (afhankelijk van de hoeveelheid die per 24 uur wordt ingepompt, blz. 65). De inlichtingen die door middel van de kleurstofinjectie met betrekking tot de verdeling van het cytotoxicum over het stroomgebied verkregen worden, dienen dan ook met enige reserve beschouwd te worden, omdat deze o.a. afhankelijk is van de inloopsnelheid (blz. 68).

De concentratie van de kleurstofoplossing en de daarvan per keer in te spuiten hoeveelheid zijn zo gekozen, dat slechts een matige en kortdurende verkleuring wordt gezien. Blijkt dat de katheter niet goed ligt en dus verschoven moet worden, dan kan men de injectie reeds na enkele minuten herhalen, zonder dat men ernstig gehinderd wordt door de verkleuring van de vorige inspuiting. Toch is na enkele minuten nog wel enig kleureffect aanwezig. In verband hiermee is het bij de tweede injectie gemakkelijker te beoordelen of een gebied dat bij de eerste injectie niet verkleurde dit thans wel doet, dan of een gebied, dat eerst wel verkleurde, thans niet meedoet. Het is daarom bij canulatie via de arteria temporalis superficialis aan te raden bij het opschuiven van de katheter in eerste instantie aan de krappe kant te blijven.

Om de verkleuring in het gehele hoofd-halsgebied te kunnen beoor-

delen, worden de afdekdoeken door de operateur ver teruggeslagen. In de operatiekamer is een niet 'steriel staande' arts aanwezig, die het routine keel-neus-oorheelkundig instrumentarium kan hanteren. Omdat de verkleuring slechts van korte duur is, is het aan te raden bij de beoordeling hiervan volgens een bepaald schema te werk te gaan. In de eerste plaats wordt gelet op de tumor. Wanneer het een direct zichtbare tumor betreft, zoals bijvoorbeeld een tongcarcinoom, is dit zeer eenvoudig. Betreft het een tumor van de neusbijholten, dan is meestal slechts het gedeelte van de tumor dat in de neus is doorgegroeid te beoordelen. Aangezien de tumor in dit geval door de arteria maxillaris interna wordt verzorgd, wordt op alle gebieden aan de oppervlakte gelet, die door deze arterie worden verzorgd, d.w.z. de huid boven het foramen infraorbitale en de slijmvliesbekleding van een groot gedeelte van het palatum. In de tweede plaats wordt gelet op het oog en het voorhoofd. Deze gebieden worden door de arteria carotis interna verzorgd en behoren dus niet mee te kleuren. In de derde plaats wordt gelet op de huid en de slijmvliezen in het gehele stroomgebied van de arteria carotis externa. Dit is vooral van belang wanneer men selectieve doorstroming van de tak, die de tumor verzorgt, beoogt. Voorts zal hierbij een eventuele ongelijkmatige verkleuring (op grond van stroming, blz. 70) aan het licht treden.

Tijdens de doorstroming met het cytotoxikum wordt minstens twee maal per week met behulp van een kleurstofinjectie de positie van de katheterpunt gecontroleerd. Voor het begin van een volgende periode van doorstroming met het cytotoxikum (men spreekt van de eerste, tweede, etc. kuur) wordt dit ook altijd gedaan. Deze controles kunnen aan het ziekbed van de patiënt geschieden. Blijkt dat de katheter niet meer in de juiste positie ligt, dan wordt de ligging gecorrigeerd. Wanneer de katheter verder moet worden ingebracht, wordt hiervoor vrijwel altijd de wond geopend. Ligt de katheter te ver in het vat, dan gelukt het meestal met behulp van voorzichtige tractie aan de katheter deze weer in de goede positie te brengen zonder dat hiervoor de wond geopend moet worden (wel is het aan te bevelen dit op de operatiekamer te doen om bij een eventuele complicatie direct te kunnen ingrijpen).

In het Antoni van Leeuwenhoek-Huis wordt als kleurstof 'Patent Blue Violet' (P.B.V.) gebruikt. P.B.V. is een blauwe colloïdale kleurstof, waarvan de voornaamste klinische toepassing op het terrein van de lymfangiografie ligt (KINMONTH, 1954). Het intra-arteriële gebruik van deze kleurstof is voor het eerst beschreven door ENGESET, BRENNHOVD en STOVNER (1962). Hiertoe wordt 1 ml van de 11% waterige oplossing (die isotoon is met bloed) verdund met 4 ml fysiologische zoutoplossing. Hiervan wordt in 30 seconden 1 ml ingespoten. De huid en de slijmvliezen ver-

kleuren bijna onmiddellijk blauw. Het grootste gedeelte van de verkleuring verdwijnt weer in enkele seconden. P.B.V. wordt door de nieren en de lever uitgescheiden. Zowel de urine als de faeces zijn dan ook op de dag van de injectie en de volgende dag blauw gekleurd. Wanneer meer dan enkele milliliters op één dag worden ingespoten, neemt het gehele lichaam een blauwe kleur aan.

INFUSIESYSTEMEN

Over het algemeen wordt de dagelijks toe te dienen dosis van het cytotoxikum opgelost in 500 of 1000 ml fysiologische zoutoplossing; hieraan wordt meestal nog 25 mg heparine toegevoegd om de kans op stolselvorming aan de punt van de katheter en in de katheter (bij reflux) te verkleinen. Deze hoeveelheid vloeistof moet tegen de arteriële druk in worden geïnfundeerd. Dit kan in principe op twee manieren geschieden: met behulp van de zwaartekracht of met behulp van een pomp.

De eerste methode wordt slechts weinig toegepast. Hoewel zij goedkoop is en het optreden van een luchtembolie erbij niet mogelijk is, zijn aan deze methode namelijk toch enkele overwegende bezwaren van praktische aard verbonden. Wanneer men bedenkt dat 7,6 cm kwikdruk overeenkomt met 1 meter waterdruk, zal het duidelijk zijn, als we mede rekening houden met de weerstand in de katheter en in de verbindingsslang tussen de infusiefles en de katheter, dat de infusiefles zich op 3 tot 3,5 m boven het niveau van de arteria carotis externa moet bevinden. In de meeste ziekenhuizen zijn de plafonds hiervoor te laag. Voorts vereist zowel het instellen als het handhaven van de juiste gelijkmatige inloopsnelheid zeer veel aandacht van de zijde van de verpleging.

De tweede methode verdient dan ook de voorkeur. Verschillende in de handel zijnde, op elektriciteit lopende pompen worden in dit verband toegepast; de meest gebruikte zijn de Bowman-pomp (SULLIVAN e.a., 1959) en de Barron-pomp (TUCKER en TALLEY, 1961). Deze pompen hebben in principe alle hetzelfde werkingsmechanisme: door de door de pomp geleide verbindingsslang tussen de infusievloeistof en de katheter wordt door middel van een peristaltische beweging, die hetzij met behulp van rotatie hetzij met behulp van het om beurten indrukken van 'vingers' wordt opgewekt, steeds een kleine hoeveelheid vloeistof in de richting van de patiënt gedrukt. Sommige pompen bezitten de mogelijkheid de infusievloeistof met verschillende snelheden te laten inlopen. Aan het gebruik van een pomp is het gevaar van een luchtembolie verbonden wanneer door onoplettendheid van het verplegend personeel de infusie-

fles niet tijdig verwisseld wordt. Door altijd minstens twee infusieflessen naast elkaar 'in tandem' op te hangen (fig. 2), wordt de kans hierop echter vrijwel nihil. Aangezien zij aangesloten worden op het elektriciteits-net is aan het gebruik van deze pompen voorts het nadeel verbonden dat de patiënt slechts een beperkte bewegingsvrijheid heeft. Hieraan kan enigszins tegemoet worden gekomen door de lengte van het stuk slang van de patiënt tot de pomp ruim te nemen. Deze afstand mag echter ook weer niet te groot worden; de weerstand die de infusievloeistof in het infusiesysteem ondervindt en welke (naast de bloeddruk) door de pomp overwonnen moet worden, zou te hoog worden. Meestal wordt voor deze afstand 3 meter genomen. In de praktijk blijkt de hierdoor mogelijk gemaakte bewegingsvrijheid voor de patiënten over het algemeen wel voldoende, hoewel deze toestand toch vaak als een hinderlijke belemmering wordt ondervonden. Het gebruik van een pomp, die een eigen energiebron bevat (batterijen), verdient dan ook de voorkeur. Met behulp van een rijdende infusi standaard, waaraan een plateau is bevestigd waarop de pomp wordt geplaatst, heeft de patiënt een ruime bewegingsvrijheid. Een voordeel is ook dat men bij het gebruik van deze soort pompen niet afhankelijk is van de elektriciteitsvoorziening van het net (in verband met een eventueel uitvallen hiervan).

Een geheel andere mogelijkheid* (fig. 15), die ook een ruime bewegingsvrijheid geeft, is in dit verband voor het eerst beschreven door KRANT, HALL, LLOYD en PATTERSON (1961) en SKINNER, HERBST, AUSTEN en RAKER (1962). De infusievloeistof wordt in een plastic zak gebracht, waarbij alle lucht uit de zak verwijderd wordt. Deze zak wordt via een infusiesysteem verbonden met de katheter. Een klep die slechts stroming in de richting van de patiënt doorlaat, wordt nog tussen het infusiesysteem en de katheter geschakeld. De gehele plastic zak wordt binnen een zogenaamde 'pressure infuser' gebracht. Met de hand wordt de druk, die op de manometer kan worden afgelezen, boven de arteriële druk gebracht. De inloopsnelheid wordt vastgesteld door het aantal druppels te tellen dat per minuut inloopt. Met een druppelregelaar wordt dan de juiste inloopsnelheid bepaald. De plastic zak en het infusiesysteem zijn 'disposable' en worden regelmatig vervast. Een voordeel van dit systeem boven het gebruik van een mechanische pomp is dat het goedkoop is. Bovendien bestaat hierbij geen kans op het optreden van een lucht embolie. Er wordt bij deze methode echter veel aandacht gevestigd van de zijde van het verplegend personeel.

* Dit systeem wordt door Dr. J. OLDHOFF in de Chirurgische Universiteitskliniek te Groningen toegepast.

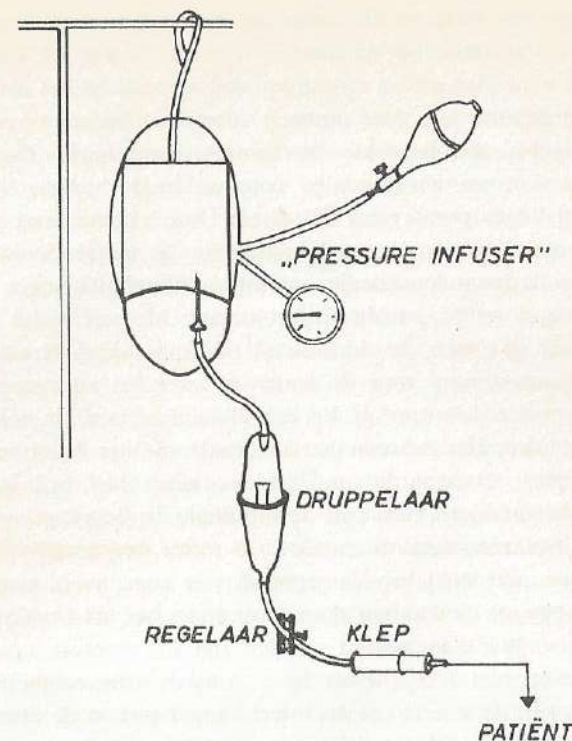


Fig. 15 Pressure infuser-systeem

Een systeem waarbij de patiënt een ruime bewegingsvrijheid heeft, is bijna onontbeerlijk wanneer de infusiebehandeling gecombineerd wordt met een gelijktijdige radiotherapeutische behandeling (hetgeen overigens in dit stroomgebied vrijwel niet wordt gedaan, blz. 102) in verband met het vervoer van en naar de radiotherapeutische afdeling.

Naast de bovengenoemde systemen, waarbij 500—1000 ml per 24 uur geïnfundeerd wordt, bestaat ook de mogelijkheid met behulp van de zogenaamde klein-volume pompjes slechts enkele milliliters per 24 uur te infunderen. Deze methode werd voor het eerst door Cox (1962) en WATKINS (1963) beschreven. Cox gebruikt een pompje, waarbij de energie door osmose geleverd wordt. De inloopsnelheid bedraagt 0,5 tot 1 ml per 24 uur. In het pompje bevindt zich een reservoir van 9 ml. Het door WATKINS ontworpen pompje werkt volgens het reeds eerder genoemde principe van de peristaltische beweging. Het pompje wordt

gedreven door een klokveer-mechanisme, dat iedere 8 uur opgewonden moet worden. De inloopsnelheid bedraagt 3 tot 5 ml per 24 uur. In het pompje is een reservoir van 25 ml ingebouwd. Beide pompjes wegen slechts 300 tot 400 gram. De patiënt heeft bij dit systeem volledige bewegingsvrijheid; het pompje wordt als een hoorapparaat onder de kleding op de borst gedragen. Poliklinische behandeling is hiermee in principe mogelijk. Eén maal per week wordt het reservoir verwisseld. Deze methode biedt bovendien de mogelijkheid om het effect van het langdurig, gedurende maanden, toedienen van antimetaboliëten op een tumor na te gaan (op blz. 78 wordt op het belang hiervan nader ingegaan). Verstopping van de katheter door stolselvorming komt bij deze langzame inloopsnelheden meer voor (SULLIVAN e.a., 1964; LAWTON, 1965c). Voorts is het zeer de vraag of bij dergelijke langzame inloopsnelheden wel een goede vermenging van het cytotoxikum met het bloed bereikt wordt (zie onder). De waarde van de kleurstofinjectie wordt ook twijfelachtig. Bovendien zal lekkage van de infusievloeistof in de weefsels door de patiënt pas laat worden opgemerkt.

De ervaring met de klein-volume-pompjes is nog onvoldoende om een definitieve uitspraak te kunnen doen over het al of niet adequaat functioneren ervan. Wel kan gezegd worden dat het gebruik ervan in het hoofd-halsgebied niet aangewezen lijkt. Aan de aanwezigheid van een katheter, zeker in de arteria carotis interna maar ook in de arteria carotis externa, is namelijk altijd het risico van vasculaire cerebrale complicaties verbonden (hoofdstuk 8). Dit gevaar is o.a. aanwezig bij het doorspuiten van een verstopte katheter. Een methode die meer kans op verstopping van de katheter geeft dan de gebruikelijke methoden, lijkt hier dan ook minder geschikt (nog afgezien van de andere reeds eerder genoemde bezwaren die hieraan verbonden zijn).

Bij de intra-arteriële infusie van een agens is een goede vermenging van de infusievloeistof met het bloed van het grootste belang, omdat zij de verdeling van het agens over het stroombed van de geïnfundeerde arterie bepaalt. Wanneer de te doorstromen arterie, zoals de arteria carotis externa, reeds direct in haar eerste gedeelte zijtakken afgeeft en het de bedoeling is dat deze zijtakken met het agens doorstroomd worden, is een goede vermenging van de infusievloeistof en het bloed vereist vóór deze zijtakken door het bloed bereikt worden, dat wil zeggen op korte afstand van de punt van de katheter.

Bijzonder belangwekkend is in dit verband het onderzoek dat RUSH e.a. (1965) in navolging van ANDRES, ZIERLER, ANDERSON, STAINSBY, CADER, GHARRYB en LILIENTHAL (1954) verrichtten over de factoren,

die deze vermenging bepalen. Zij construeerden van tygon, een soort plastic, een model van de arteria carotis communis, de arteria carotis interna en de arteria carotis externa met haar vertakkingen. Dit systeem werd doorstroomd met water, terwijl een blauwe kleurstof in de stroom werd gespoten (geïnfundeerd). De invloed op de vermenging van de kleurstof met het water werd nagegaan voor de stroomsnelheid van het water, de inloopsnelheid van de kleurstof, de plaats waar de kleurstof werd geïnfundeerd en de grootte van het lumen van de naald waardoor de kleurstof werd ingebracht; zowel de stroomsnelheid van het water als de inloopsnelheid van de kleurstof konden nauwkeurig gemeten worden. Bij een stroomsnelheid van het water van 300 ml per minuut (dat is ongeveer de stroomsnelheid van het bloed in de arteria carotis communis bij de mens) is de stroming lamellair. Bij een inloopsnelheid van de kleurstof van 1 ml per minuut (de maximale bij infusie gebruikelijke inloopsnelheid bedraagt 2/3 ml per minuut) door een no. 23 naald (het lumen hiervan komt overeen met het lumen van de meeste voor intra-arteriële infusie gebruikte katheters) liep bij bovengenoemde stroomsnelheid de kleurstof als een lange draad door de stroom zonder dat enige vermenging optrad binnen 5 cm vanaf de punt van de naald. Wanneer de stroomsnelheid verhoogd werd, ontstonden wervelingen en ontstond op kortere afstand van de punt van de naald vermenging. Dit gebeurde echter pas bij stroomsnelheden die veel hoger liggen dan die van het bloed bij de mens. Bovendien stroomde zelfs dan de kleurstof nog als een kegel van de punt van de naald; de wanden van het systeem werden door de kleurstof pas op 1 tot 3 cm van de naald bereikt. Wanneer de punt van de naald midden in de stroom lag, ontvingen zijtakken op 1 tot 3 cm van de punt dan ook geen of slechts weinig kleurstof. Wanneer de punt van de naald bij de wand van het systeem lag, liep vrijwel alle kleurstof de eerste zijtak na de punt in. Wanneer de kleurstof echter snel door een kleine opening werd ingespoten, ontstond een 'jet stream' met sterke wervelingen. Op deze wijze werd bij een stroomsnelheid van het water van 300 ml per minuut en een inloopsnelheid van de kleurstof van 3 ml per minuut door een opening van 75 μ reeds vlak bij de punt van de katheter een volledige vermenging van water en kleurstof verkregen. Deze bevindingen werden door RUSH e.a. in dierproeven in vivo bevestigd.

Op grond van deze onderzoeken van RUSH e.a. lijkt bij de intra-arteriële infusie van een cytotoxikum via een katheter, met het oog op een goede vermenging van het cytotoxikum met het bloed, een hoge inloopsnelheid door een zeer nauw katheter-lumen dan ook het meest geschikt, vooral wanneer de arterie, zoals de arteria carotis externa, reeds op zeer korte afstand van haar oorsprong takken afgeeft. In de praktijk

heeft men met een dergelijk systeem (nog) geen ervaring. Het lijkt ook niet eenvoudig een dergelijk systeem voor klinische toepassing te verwezenlijken. In de eerste plaats is het zowel voor het opschuiven als voor het in situ blijven van een katheter belangrijk dat de katheter niet afknikt; in dit verband is niet alleen het materiaal van de katheter, maar ook de dikte van de wand van de katheter van belang. Katheters met een lumen van 75 μ en een wanddikte van minstens enkele tiende millimeters zijn niet in de handel. In de tweede plaats betekent een zeer nauw lumen van de katheter dat een veel grotere weerstand overwonnen moet worden. De pomp zal veel krachtiger moeten zijn. Vooral aan de materialen en aan de verbindingdelen tussen de verschillende slangen zullen dan hoge eisen gesteld worden. Het meest geschikt lijkt nog een katheter van de gebruikelijke afmetingen (wat lumen en wand betreft) met een stomp uiteinde, waarin één of meer kleine openingen zijn aangebracht. Een bezwaar blijft dat eerder verstopping van de katheter zal optreden. Een hoge inloopsnelheid betekent dat per 24 uur een groot volumen wordt geïnfundeerd. Dit kan zowel lokaal als algemeen tot een overbelasting van de circulatie leiden.

In aansluiting op deze beschouwing over het met betrekking tot de vermenging van het cytotoxikum met het bloed wellicht ideale systeem, lijkt het nuttig in te gaan op de ervaringen die in dit opzicht met de tot nu toe in het stroomgebied van de arteria carotis externa gebruikte systemen, die dit ideale systeem niet eens benaderen, zijn opgedaan. Reeds op grond van het feit dat in een behoorlijk percentage van de patiënten een duidelijke tumorregressie is waargenomen (hoofdstuk 7), lijkt het aannemelijk te veronderstellen dat het met de vermenging bij het gebruik van deze systemen nog wel meevalt. Waarschijnlijker wordt dit nog wanneer men bedenkt dat bij de kleurstofinjectie door een katheter met een lumen van 0,5 mm, waarbij 1 ml in een halve minuut wordt ingespoten (blz. 64), hetgeen ook de ideale toestand niet eens benadert, vaak een egale verkleuring van het gehele stroomgebied van de arteria carotis externa wordt gezien, wanneer de punt van de katheter in het eerste gedeelte van de arteria carotis externa is gelegd. De vermenging van de kleurstof met het bloed is dan dus adequaat. In de gevallen waarin vooral of uitsluitend het stroomgebied van één tak van de arteria carotis externa verkleurt, terwijl het de bedoeling is dat het gehele stroomgebied van de arteria carotis externa wordt gekleurd, blijkt meestal dat dit reeds na een minimale verandering van de positie van de katheter wel bereikt wordt. Het lijkt aannemelijk dat in die gevallen de selectieve verkleuring van één tak veeleer veroorzaakt wordt doordat de punt van de katheter vlak vóór of in het ostium van de betreffende tak ligt, waardoor een stroming in die

tak ontstaat (plaat 9b), dan door een slechte vermenging van de kleurstof met het bloed. Overigens is een dergelijke stroming zeer welkom, wanneer het de tak betreft die de tumor verzorgt.

Het lijkt dan ook verstandig niet direct op grond van bovengenoemde theoretische beschouwing over het wellicht ideale systeem, de systemen waar men ervaring mee heeft, te gaan vervangen door een systeem, dat, zo het al te verwezenlijken is, zeker moeilijker te hanteren zal zijn. Wel is het uiteraard van belang nauwkeurig iedere patiënt te observeren en te beschrijven op de op blz. 83 aangegeven wijze, zodat over enige tijd een indruk verkregen kan worden in welk percentage van de patiënten bij wie de behandeling geen tumorregressie heeft gegeven, een wellicht op grond van een slechte vermenging van de infusievloeistof met het bloed ontstane stroming, waardoor het cytotoxikum de tumor niet bereikt heeft, hiervan de oorzaak was.

Voor het materiaal en de maten van de andere onderdelen van het infusiesysteem, zoals de katheter, de verbindingsslang etc., bestaan diverse mogelijkheden die in de praktijk gebleken hebben te voldoen. Aangezien deze niet essentieel verschillen, wordt wat dit betreft volstaan met de thans volgende beschrijving van het in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis* gebruikelijke systeem.

Het cytotoxikum wordt opgelost in 500 ml fysiologische zoutoplossing, waaraan 25 mg heparine wordt toegevoegd. De fles wordt opgehangen aan een infusi standaard. Naast deze fles wordt altijd een tweede fles met dezelfde inhoud in tandem opgehangen (fig. 2). In de eerste fles wordt een normaal toedieningssysteem gestoken. Op het uiteinde hiervan wordt de verbindingsslang geschoven. Deze slang is van silicon en heeft een uitwendige diameter van 4 mm en een inwendige diameter van 2 mm.

De pomp (fig. 16), die op een kastje naast het bed van de patiënt wordt geplaatst, bestaat uit een synchroon lopende motor, merk SSLK 375 AEG, die één omwenteling per minuut maakt en een daaraan bevestigd 'slangen-huis'. De silicon slang wordt hier, nadat alle lucht uit het systeem verwijderd is, doorheen geleid, waarbij de slang overal tegen de wand wordt gelegd. Een door de motor in rotatie gebrachte schijf zorgt er voor, volgens het principe van de peristaltische beweging (waarbij de slang telkens tegen de wand van het slangenhuis wordt dichtgedrukt), dat regelmatig wat vloeistof in de richting van de patiënt verplaatst wordt. Zodra het

* In eigen werkplaats (hoofd: J. G. L. KOENEN) werden verschillende onderdelen van het gebruikte instrumentarium vervaardigd, zoals het slangenhuis en tussenstukje. Een pomp met eigen energiebron (batterijen) is in ontwikkeling.

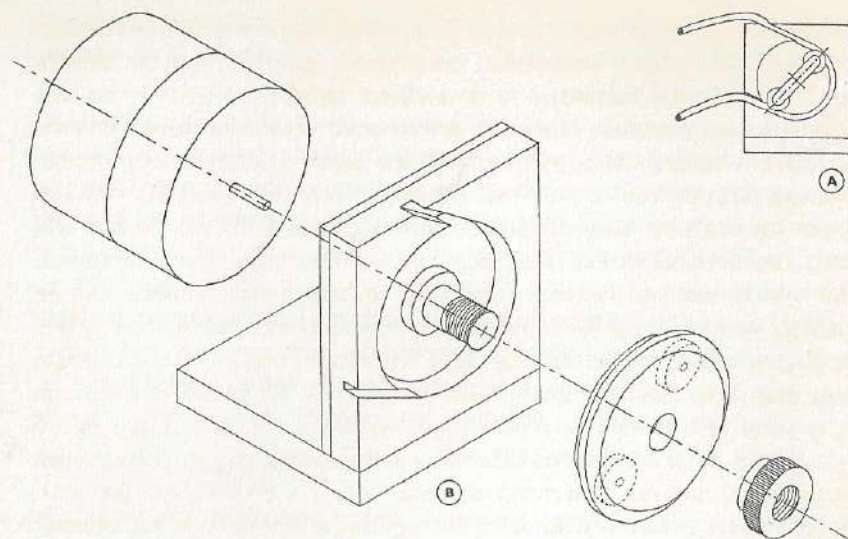


Fig. 16 Pomp die in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis wordt gebruikt.
A vooraanzicht; B in perspectief

samengedrukte gedeelte van de slang zich weer ontplooit, wordt dit vanuit de infusiefles gevuld. Aangezien de slang steeds weer op dezelfde plaatsen door de pomp wordt dichtgedrukt, dient het materiaal hiervan zeer soepel en zeer resistent te zijn. Silicon voldoet aan deze eisen. In 24 uur wordt 500 ml geïnfundeed. De ervaringen met deze pomp bij 25 patiënten zijn zeer gunstig. Het enige bezwaar is dat de pomp geen eigen energiebron heeft, zodat de bewegingsvrijheid van de patiënt beperkt is. Een pomp die deze wel heeft, wordt thans in het laboratorium beproefd.

De lengte van de silicon slang vanaf het punt waar hij weer uit de pomp treedt, bedraagt 3 meter. Het uiteinde hiervan is stevig op een metalen tussenstukje geklemd. Dit heeft aan de andere zijde een Luer-lockaansluiting. Pas wanneer de pomp op het elektriciteitsnet is aangesloten en de infusievloeistof uit het tussenstukje druppelt, wordt dit aangesloten op de stompe naald met eenzelfde aansluiting, die zich in het uiteinde van de katheter bevindt (hierop was tot dan toe een spuit gevuld met een heparine-oplossing geplaatst, waarmee de katheter regelmatig werd doorgespoten, blz. 54). Deze naald heeft een uitwendige diameter van 0,7 mm en een inwendige diameter van 0,4 mm.

De katheter is van polyethyleen, uitwendige diameter 1,5 mm, inwendige diameter 0,5 mm. Polyethyleen bezit zowel enige soepelheid

als weerstand, zodat zonder moeite de bochten van een geslingerd lopend vat, zoals de arteria temporalis superficialis, gevolgd kunnen worden zonder dat daarbij fissuurtjes in de katheter ontstaan. Voorts is het van belang dat het materiaal binnen de arterie goed verdragen wordt. BENSON e.a. (1963) onderzochten post-mortaal een aantal arteriën, waarin katheters van polyethyleen of polyvinyl (dit wordt ook veel gebruikt) van vier dagen tot één jaar aanwezig waren geweest. Deze katheters bleken volledig van de bloedstroom gescheiden te zijn door een fibrine-thrombus. Het lijkt in verband hiermee verstandig de uitwendige diameter van de katheter zo klein mogelijk te nemen om te voorkomen dat het vat geheel dicht gaat zitten ten gevolge van deze thrombusvorming (aan de andere kant mag deze diameter, zoals reeds gezegd, ook weer niet te klein zijn in verband met de kans op afknikking). APPAIX e.a. (1965) zagen bij 86 infusies via de arteria carotis externa, waarbij katheters van polyethyleen en polyvinyl met een uitwendige diameter van 1,4 mm werden gebruikt, in geen enkel geval verschijnselen die op een afsluiting van het gecanuleerde vat konden wijzen. Over de maat van de inwendige diameter is in het voorafgaande reeds voldoende opgemerkt.

Het gedeelte van de katheter dat uit de patiënt steekt, wordt kort (ca. 20 cm) gehouden omdat anders de weerstand in het systeem te hoog wordt. De katheter en een halve meter silicon slang worden zorgvuldig met pleister aan de huid van de hals en de voorste thoraxwand bevestigd. Onnodige lussen worden hierbij vermeden; de patiënt zou daar bij bewegingen met de hand achter kunnen blijven haken, waardoor de katheter los zou kunnen schieten. Voorts is het van belang in de directe post-operatieve periode voortdurend op de patiënt te letten. In de onrustige toestand, waarin hij zich dan meestal bevindt, zou hij gemakkelijk de katheter los kunnen trekken.

De infusie met het cytotoxikum wordt pas op de dag na de canulatie om precies 12 uur 's middags gestart, wanneer de patiënt zich geheel van de ingreep en de narcose hersteld heeft. Tot dan toe wordt een fysiologische zoutoplossing geïnfundeed. Iedere dag wordt om 12 uur 's middags de tweede fles vervangen door een nieuwe. Dit is voor de verpleging bijzonder eenvoudig. De kans op het optreden van een luchtembolie is op deze wijze vrijwel uitgesloten.

Wanneer de eerste kuur met het cytotoxikum beëindigd wordt (meestal is dit na 6 tot 10 dagen), wordt de katheter over het algemeen in situ gelaten voor een tweede kuur (eventueel zelfs voor een derde, etc.). Sommige onderzoekers, zoals o.a. ROGERS e.a. (1964), binden dan de katheter af of branden hem dicht nadat zij eerst enkele milliliters van een gecon-

centreerde heparine-oplossing in de katheter hebben gespoten. De katheter wordt dan vervolgens met pleister aan de huid bevestigd. De patiënt heeft volledige bewegingsvrijheid. Wanneer men de volgende kuur wil beginnen, gelukt het meestal met krachtig doorspuiten de katheter weer doorgankelijk te krijgen. Het infusiesysteem wordt dan weer aangesloten. In de meeste stroomgebieden kan dit doorspuiten straffeloos geschieden; wel kan het losschieten van een stolsel pijn veroorzaken. In het hoofd-halsgebied kunnen ten gevolge van het doorspuiten van de katheter echter ernstige complicaties optreden (blz. 109). Het is hier daarom veiliger tussen de kuren de infusie voort te zetten met fysiologische zoutoplossing.

6

Cytotoxica

Bij de intra-arteriële infusie worden voornamelijk twee groepen cytotoxica toegepast: de antimetaboliëten (continue infusie) en de alkylerende agentia (gefractioneerde infusie). Met de gemengde groep, ook wel aangeduid als de mitosegiften, waartoe behoren enkele alkaloiden en antibiotica (die continu worden toegediend), heeft men veel minder ervaring.

Een bespreking van de intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa zou niet volledig zijn wanneer niet ook de gefractioneerde infusie in dit gebied daarbij betrokken zou worden. Hier zal dan ook niet alleen aandacht worden besteed aan de cytotoxica die gebruikelijk zijn bij de continue infusie, maar ook, zij het in veel mindere mate, aan de cytotoxica die bij de gefractioneerde infusie worden toegepast. Vrijwel alle cytotoxica worden met hun handelsnaam aangeduid.

ANTIMETABOLIETEN

Antimetaboliëten zijn stoffen, die chemisch zeer veel lijken op voor de cel essentiële metabolieten. Zij nemen de plaats van de metabolieten aan het enzymoppervlak in, waardoor de enzymatische omzetting van de metabolieten geblokkeerd wordt. Het bekendste voorbeeld van dit fenomeen is het antibacteriële effect van de sulfonamiden (Woods, 1940). Voor de voor sulfonamiden gevoelige bacteriën is para-aminobenzoëzuur een essentiële metaboliet. Sulfonamiden verdringen het para-aminobenzoëzuur van het enzymoppervlak. Aangezien de sulfonamiden wél de plaats maar niet de functie van deze groeistof kunnen overnemen, kan de bacterie bepaalde stofwisselingsprodukten afgeleid van para-aminobenzoëzuur en als een gevolg hiervan bepaalde essentiële celbestanddelen niet opbouwen. Bacteriostase is hiervan het gevolg. Niet iedere antimetaboliëten is echter een chemotherapeuticum. Het succes van de sulfonamiden berust op het grote verschil in stofwisseling tussen de gastheer en de parasiet. Kwalitatieve verschillen tussen de stofwisseling van de normale lichaamscel en

die van de kankercel zijn (nog) niet bekend. Voor chemotherapie van maligne gezwellen blijven slechts verschillen in kwantitatief opzicht over.

De antimetabolieten die bij de kankerchemotherapie worden toegepast, worden onderscheiden in een aantal groepen waarvan de bekendste zijn: de folinezuur-, de purine-, de pyrimidine- en de aminozuur-antagonisten. Al deze verbindingen storen op de een of andere wijze de biosynthese of de functie van nucleotiden en nucleïnezuren; zij grijpen daarmee ook in de eiwitstofwisseling in.

Bij de intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa heeft men de meeste ervaring met de folinezuur-antagonist methotrexate. De pyrimidine-antagonist 5-fluorouracil wordt minder toegepast. De ervaringen met enkele andere antimetabolieten zijn zeer beperkt. Hier zullen dan ook slechts methotrexate en 5-fluorouracil besproken worden.

METHOTREXATE

Inleiding

Zoals reeds gezegd is methotrexate (4-amino-N¹⁰-methylfolinezuur, aminopterin) een folinezuur-antagonist. Folinezuur (F) wordt in de cel enzymatisch gereduceerd via dihydrofolinezuur (FH₂) tot tetrahydrofolinezuur (FH₄) en vervolgens omgezet tot verschillende geformyleerde FH₄-derivaten. Deze verbindingen spelen een belangrijke rol bij de vorming van essentiële bestanddelen van de nucleïnezuren en aminozuren.

Methotrexate, dat gesynthetiseerd werd door SEEGER, SMITH en HULTQUIST (1947), remt de omzetting van F tot FH₄ (JUKES, 1953) en wel speciaal het dihydrofolinezuurreductase, dat de tweede stap van FH₂ tot FH₄ katalyseert (RABINOWITZ, 1960). Dit heeft tot gevolg dat alle verdere reacties, waarbij de derivaten van FH₄ betrokken zijn, geremd worden. Methotrexate gaat een hechte binding aan met het dihydrofolinezuurreductase; de affiniteit van de antagonist voor het enzym is 100 000 maal groter dan die van het normale substraat daarvoor (WERKHEISER, 1961). Er is bijna sprake van een niet-competitief remeffect. Het effect van methotrexate kan voorkomen worden door de gelijktijdige toediening van leucovorin (dit is 5-formyl-FH₄, citrovorum factor; BURCHENAL, BABCOCK, BROQUIST en JUKES, 1950); de cel krijgt dan namelijk gepreformeerd het produkt aangeboden waarvan de vorming in de cel door methotrexate verhinderd wordt. De reacties waarvoor dit produkt nodig is kunnen dus normaal blijven plaatsvinden.

Het feit dat folinezuur nodig is voor de hematopoëse, deed de gedachte ontstaan dat folinezuur wellicht ook van belang is bij kwaadaardige nieuwvormingen. Nog vóór de chemische structuur van folinezuur bekend was (1946), deelden LEWISOHN, LEUCHTENBERGER, LEUCHTENBERGER en

KERESZTESY (1946) mee dat bepaalde folinezuurachtige verbindingen bij intraveneuze toediening invloed hadden op de groei van mammacarcinoom bij muizen. Toen folinezuur gesynthetiseerd was, werd in 1946 in de laboratoria van de American Cyanamid Company een programma opgesteld dat er op gericht was derivaten van folinezuur te ontwikkelen, die wellicht bruikbaar zouden zijn als kankerchemotherapeutica. Al spoedig werd de antagonist aminopterin ontwikkeld. Deze verbinding remde de groei van het Rous-sarcoom bij kippen, echter in een dosering die de dieren doodde (LITTLE, SAMPATH en SUBBA ROW, 1948). In dezelfde tijd toonden FARBER, DIAMOND, MERCER, SYLVESTER en WOLFF (1948) aan dat aminopterin tijdelijke remissies van acute leukemie bij kinderen kan geven. Aminopterin werd wat betreft de klinische toepassing reeds spoedig vervangen door methotrexate (dit is aminopterin, waarin een waterstofatoom is vervangen door een methylgroep), dat minder toxisch bleek bij eenzelfde anti-tumoreffect.

Methotrexate, toegediend per os, intraveneus of intramusculair, is sedertdien veelvuldig toegepast bij patiënten met uiteenlopende kwaadaardige nieuwvormingen. Het zou te ver voeren hier in dit verband uitvoerig op in te gaan. Wel lijkt het nuttig de plaats te schetsen die methotrexate bij de behandeling van maligne gezwellen inneemt, wanneer het langs 'conventionele' wegen wordt toegediend. Methotrexate is een belangrijke aanwinst gebleken bij de behandeling van het chorionepitheliom (HERTZ, BERGENSTAL, LIPSETT, PRINCE en HILBISH, 1958; BAGSHAW, 1966). Het wordt voorts toegepast bij de behandeling van de acute leukemie, vooral die bij kinderen (FARBER, 1959; DE VRIES, 1965). Bij soliede tumoren (zie voetnoot blz. 31), o.a. in het hoofd-halsgebied, waar het als laatste palliatieve maatregel werd toegepast, waren de resultaten slecht (SCHOENBACH, COLSKY en GREENSPAN, 1952; WRIGHT, PRIGOT, WRIGHT, WEINTRAUB en WRIGHT, 1951).

Intra-arteriële toediening

De continue intra-arteriële toediening van methotrexate bij soliede tumoren (zie voetnoot blz. 31) dateert van 1959 (SULLIVAN e.a.); daarbij wordt vrijwel altijd gelijktijdig leucovorin intramusculair toegediend.

Achtergronden

De zin van de intra-arteriële toediening is reeds in het voorafgaande (blz. 11) besproken. Dat bij de intra-arteriële toediening van methotrexate in het doorstroomde gebied ook inderdaad een hogere concentratie wordt

bereikt dan in de overige lichaamsweefsels, is aangetoond door LIGUORI, GIGLIO, MILLER en SULLIVAN (1961). De concentratie in het stroomgebied bleek twee tot drie maal zo hoog te zijn als die in de rest van het lichaam. Het is derhalve theoretisch gewenst gelijktijdig de metaboliet leucovorin intramusculair toe te dienen (blz. 16).

Aan het continu toedienen van methotrexate ligt de hypothese ten grondslag, dat antimetaboliëten pas na langdurige inwerking op een tumor hun maximale effect bereiken. De volgende overwegingen en bevindingen hebben tot deze hypothese geleid.

De voor kankerchemotherapie gebruikelijke antimetaboliëten storen de synthese van nucleïnezuuren (blz. 76). De synthese van één ervan, het desoxyribonucleïnezuur, is essentieel voor de celdeling. Prolifererende celpopulaties zullen dan ook gevoelig zijn voor de inwerking van deze antimetaboliëten. Belangwekkend zijn in dit verband de elektronenmicroscopische onderzoeken van JACOBSON (1966), waarbij het effect werd nagegaan van folinezuur-antagonisten, waaronder methotrexate, op normaal en leukemisch beenmerg van muizen, het beenmerg van kinderen met acute leukemie en het darmslijmvlies van de mens en de muis. In alle gevallen werden de effecten in de delende cellen gezien. Er ontstond een ophoping van cellen in de metafase (dit is het stadium waarin de chromosomen nog in één groep bij elkaar liggen). Het aantal cellen in de anafase (dit is het stadium waarin de chromosomen in twee groepen uiteenvallen) en in de telofase (dan zijn twee dochtercelkernen gevormd) was duidelijk afgenomen. Het lijkt dan ook waarschijnlijk dat de folinezuur-antagonisten interfereren met de metafase en de overgang naar de anafase blokkeren.

In een tumor bevindt zich op een bepaald moment slechts een gedeelte van de cellen in de gevoelige mitotische fase. Op dat moment zullen wellicht alleen die cellen door de antimetaboliëten afdoende getroffen worden. Wanneer de antimetaboliëten dan echter continu wordt toegediend, zullen steeds weer nieuwe cellen die in de metafase komen, beschadigd worden. De belangrijke vraag doet zich voor hoe lang de antimetaboliëten moet worden toegediend opdat alle cellen beschadigd worden, of wel: hoe lang duurt het voor alle cellen van een bepaalde tumor in de metafase zijn gekomen?

Enige indruk hierover kan verkregen worden uit de groeisnelheid c.q. de verdubbelingstijd van tumoren. Bij diertumoren kan hierover door directe meting een indruk worden verkregen. Bij de mens is dit bijvoorbeeld mogelijk door op röntgenfoto's longmetastasen te meten. Over het algemeen zijn de verdubbelingstijden van diertumoren veel korter dan die van tumoren bij de mens. COLLINS, LOEFFLER en TIVEY (1956) vonden voor de verdubbelingstijden van longmetastasen, van mamma- en colon-

carcinomen waarden die varieerden van 11 tot 164 dagen. BREUR (1965) verrichtte metingen aan longmetastasen bij 86 patiënten met zeer uiteenlopende primaire tumoren. De door hem gevonden waarden liepen sterk uiteen, nl. van 3 tot 547 dagen. De groeisnelheid leek samen te hangen met het histologische type van de primaire tumor. Het embryonale carcinoom van de testis blijkt het snelst te groeien; fibrosarcomen en adenocarcinomen behoren tot de langzaam groeiende tumoren.

Het is echter waarschijnlijk dat niet alle cellen zich gedeeld hebben, wanneer de tumor zich macroscopisch verdubbeld heeft. Uit bepalingen van de mitose-index is het bekend dat de frequentie van de mitosen in verschillende gedeelten van het preparaat verschillend kan zijn. Aan de periferie van de tumor wordt vaak een grotere mitotische activiteit gezien. De onderzoeken van MENDELSON (1962) met continu toegediend radioactief gemerkt thymidine bij C3H muizen met mammatumoren maken waarschijnlijk dat er in een bepaalde tumorcelpopulatie een grote variatie bestaat in de intermitose-tijd en dat er bovendien tumorcellen zijn die zich in het geheel niet delen, terwijl deze misschien toch als potentieel gevaarlijk beschouwd moeten worden.

Welke betekenis deze overwegingen hebben voor de continue infusie van antimetaboliëten in de kliniek, is nog geenszins duidelijk. Wellicht moet langer dan thans gebruikelijk is (zie verder) geïnfundeerd worden om een optimaal anti-tumoreffect te bereiken. Misschien is het zelfs dan niet mogelijk alle tumorcellen te doden. Sommige onderzoekers nemen aan dat bij langzaam groeiende tumoren langer geïnfundeerd moet worden dan bij snel groeiende om een zelfde effect te bereiken (SULLIVAN, MILLER, CHRYSOCHOOS en WATKINS, 1962).

Anderzijds vraagt men zich af of wel alle tumorcellen in de metafase moeten komen om door methotrexate onschadelijk gemaakt te kunnen worden. Er zijn nl. blijvende volledige tumorregressies beschreven na intra-arterieel methotrexate gedurende twee maal 7 tot 10 dagen (maximale follow-up 3 jaar; zie hoofdstuk 7). Het lijkt onwaarschijnlijk dat in een dergelijk kort tijdsverloop alle tumorcellen in de metafase kwamen.

De hypothese, dat antimetaboliëten pas na langdurige inwerking op een tumor hun maximale effect bereiken, wordt gesteund door de ervaringen die daarmee in het dierexperiment en bij patiënten zijn opgedaan.

Zo gingen BURCHENAL, CREMER, WILLIAMS en ARMSTRONG (1951) het effect na van supraletale doses van verschillende folinezuur-antagonisten op de cellen van transplantabele leukemieën bij muizen, wanneer deze cellen gedurende twee uur daaraan blootgesteld werden. Het was reeds bekend dat deze antimetaboliëten in staat waren de overlevingstijd van muizen met leukemie te verlengen. Zelfs doseringen in de orde van 50 tot

100 maal de LD50 bleken noch in vivo noch in vitro in staat in bovengenoemde tijd de leukemiecellen te doden; wanneer deze na 2 uur werden ingespoten in de daarvoor gevoelige muizen, kregen deze dieren in alle gevallen een leukemie (voor de volledigheid zij vermeld dat op dezelfde wijze uitgevoerde proeven met alkylerende agentia wél anti-tumoreffecten te zien gaven; bij een dosering van 5 maal de LD50 werden alle cellen gesteriliseerd). Deze alkylerende agentia waren tevoren minder effectief gebleken bij muizen met leukemie.

Ook uit de kliniek was reeds vanaf de eerste toepassing van de antimetabolieten bekend dat langdurige toediening noodzakelijk was om tot een duidelijk anti-tumoreffect te komen (FARBER e.a., 1948; RHOADS, 1955).

Wanneer antimetabolieten in plaats van intermitterend (de dagelijkse dosis in één keer) continu worden toegediend, blijkt de dosis-effect verhouding te veranderen. Terwijl een dagelijkse dosis methotrexate van 25 mg in één keer per intraveneuze injectie gemiddeld na 5 tot 6 dagen ernstige toxische nevenverschijnselen veroorzaakt, ontstaan deze bij continue intraveneuze toediening gedurende dezelfde tijd reeds bij een dosis van slechts 3 tot 5 mg/dag (MILLER, SULLIVAN, YOUNG en BURCHENAL, 1961). Na een intraveneuze injectie daalt de concentratie in het bloed reeds na 30 minuten, na 4 uur is nog maar zeer weinig methotrexate aan te tonen. Na orale toediening wordt na 1 tot 2 uur een piek in de concentratie bereikt. Na 4 uur is weer nauwelijks enig methotrexate aantoonbaar (BURCHENAL, WARING, ELLISON en REILLY, 1951; FREEMAN-NARROD, 1962). De oorzaak hiervan is dat methotrexate snel via de nieren wordt uitgescheiden. Bij continue intraveneuze toediening wordt zowel in het bloed als in de weefsels een constante concentratie bereikt (LIGUORI e.a., 1961).

Klinische toepassing

SULLIVAN e.a. (1959) hebben het volgende doseringsschema aangegeven: methotrexate 50 mg/dag intra-arterieel en leucovorin 4 maal 6 mg/dag intramusculair. Dit schema wordt in vrijwel alle centra waar deze combinatie wordt toegepast, aangehouden. Thans zal uitvoerig worden ingegaan op de ervaringen, die met dit doseringsschema in het stroomgebied van de arteria carotis externa zijn opgedaan. Ter volledigheid zij vermeld dat wanneer niet tevens tegelijkertijd leucovorin wordt toegediend, bij continue intra-arteriële toediening 5 mg methotrexate per dag gedurende 7 dagen verdragen wordt (SULLIVAN, 1962a).

De duur van de toediening wordt bepaald door de toxische nevenwer-

kingen van methotrexate. Het is van belang onderscheid te maken tussen de schadelijke effecten op de normale weefsels in het doorstroomde gebied en die op de rest van het lichaam. Men spreekt respectievelijk van lokale en algemene toxiciteit. Het lijkt nuttig allereerst op de lokale toxiciteit in te gaan.

Methotrexate is vooral toxisch voor de slijmvliezen. De mondkeelholte moet dan ook dagelijks geïnspecteerd worden. Na ca. 4 dagen zien de slijmvliezen er rood en gezwollen uit. Circa 6 tot 10 dagen na het begin van de behandeling ontstaat een pijnlijke oppervlakkige ulceratie (plaat 7). Dan zijn de leukocyten- en thrombocytenwaarden in het perifere bloed over het algemeen gedaald tot een niveau dat staken van de toediening van methotrexate wenselijk maakt (blz. 82). Het komt echter voor dat het perifere bloedbeeld op dat moment nog slechts een geringe reactie vertoont. Het is de ervaring dat men er dan verstandig aan doet de oppervlakkige slijmvliesulceraties als een waarschuwing te beschouwen om met methotrexate te stoppen. De leukocyten- en thrombocytenwaarden in het perifere bloed blijken namelijk over het algemeen in de daarop volgende dagen sterk te dalen. De slijmvliesbeschadigingen zijn snel reversibel; bijna altijd heeft het slijmvlies binnen een week en vaak reeds binnen enkele dagen weer een normaal aspect. Een goede mondhygiëne is voor de genezing uiteraard van groot belang. STOVNER, ENGESET en BRENNHOVD (1962) bevelen aan de patiënt tijdens de methotrexatebehandeling 3 maal daags de mond te laten spoelen met een oplossing van leucovorin met hyaluronidase: er zou dan geen mucositis optreden. Men mist dan echter een voor het beleid en het beoordelen van de behandeling zeer belangrijk klinisch gegeven (zie ook blz. 83), zodat dit beslist onjuist is.

Methotrexate is weinig toxisch voor de huid. Slechts in enkele gevallen wordt een matig erytheem gezien. Het komt nooit tot blaarvorming. BAGSHAW (1962) wijst op het voorkomen van huidpigmentaties en sterk toegenomen fotosensibiliteit van de huid bij vrouwen met chorionepitheloom, die gedurende lange tijd met methotrexate werden behandeld. Hoewel een dergelijke overgevoeligheid van de huid voor het zonlicht bij het intra-arterieel gebruik van methotrexate slechts een enkele maal, en dan na een zeer langdurige infusie, is beschreven (SULLIVAN, 1962b), lijkt het wel verstandig patiënten die behandeld worden of net behandeld zijn te waarschuwen, dat zij althans het gelaat niet overdreven aan het zonlicht blootstellen. Haaruitval (in het stroomgebied van de arteria occipitalis en eventueel in dat van de arteria temporalis superficialis) komt zelden voor en is dan nooit volledig. Binnen één tot twee maanden is het haar weer aangegroeid. Ook de subcutane weefsels ondervinden weinig schade: zij worden op zijn hoogst wat oedemateus.

Gezien de geringe lokale toxiciteit die bovendien snel reversibel is, kan een eventueel te volgen chirurgische ingreep of radiotherapeutische behandeling vrijwel onmiddellijk na het staken van methotrexate plaatsvinden. Een eventuele tweede of volgende kuur (zie ook blz. 85) kan over het algemeen reeds een week na beëindiging van de eerste kuur begonnen worden.

Wat betreft de algemene toxiciteit is de beenmergdepressie het meest gevreesd. De leukocyten en de thrombocyten in het perifere bloed moeten dagelijks geteld worden. Een depressie wordt vrijwel altijd waargenomen. Vooral de leukopoïese wordt aangetast. De daling van de thrombocyten loopt bijna altijd achter die van de leukocyten aan. Aangezien de waarden in het perifere bloed veelal pas enkele dagen na het staken van de therapie hun dieptepunt bereiken, is het verstandig een leukocytenaantal van 2000/mm³ en een thrombocytenaantal van 50000/mm³ als een aanwijzing te beschouwen methotrexate te stoppen. Zij dalen dan in de daarop volgende dagen nog iets, maar niet tot een gevaarlijk niveau. Dit alles geldt wanneer de waarden in het perifere bloed geleidelijk dalen. Wanneer een scherpe daling ontstaat, zij men uiterst voorzichtig; dan kan beter de therapie even gestaakt worden om het verdere verloop van de beenmergreacties af te wachten. Na het staken van de therapie komen de waarden in het perifere bloed binnen een week tot 10 dagen weer op het normale niveau. Het is opvallend dat bij een aantal patiënten geen thrombocytopenie maar daarentegen een thrombocytose ontstaat. De experimenten van HAYES, SPURR en DESKINS (1961) bij cavia's maken waarschijnlijk dat leucovorin hiervan de oorzaak is. Het hemoglobinegehalte vertoont geen ernstige daling (ROSE, BOND en EVANS, 1965) bij de gebruikelijke duur van de behandeling. Wanneer echter vele kuren (blz. 86) gegeven worden, kan een anemie door folinezuurgebrek ontstaan. Het Hb dient dan ook regelmatig gecontroleerd te worden.

Voorts kunnen tegen het einde van een kuur zeer verschillende verschijnselen als uiting van de toxische invloed van methotrexate op het lichaam optreden. De patiënt voelt zich over het algemeen niet prettig, is vaak gedeprimeerd en soms wat verward. Niet zelden ontstaat een matige temperatuursverhoging. Een enkele maal wordt een gegeneraliseerd exantheem waargenomen, dat veel jeuk kan veroorzaken. Braken, diarree en buikpijn, die wanneer methotrexate langs conventionele wegen wordt toegediend juist vaak voorkomen, worden hier zelden gezien. Deze verschijnselen zijn na het stoppen van methotrexate binnen enkele dagen reversibel. Op de verminderde weerstand tegen infecties zal in hoofdstuk 8 worden ingegaan.

Aangezien methotrexate voor een belangrijk gedeelte via de nieren

wordt uitgescheiden (blz. 80), kunnen bij een slechte nierfunctie ernstige toxische verschijnselen ontstaan. Een goede nierfunctie is daarom een absolute voorwaarde voor het instellen van deze behandeling.

Soms kunnen reeds op de derde of vierde dag de eerste tekenen van tumorregressie worden waargenomen, nog voor enige beschadiging van de normale weefsels aanwezig is. Meestal echter treedt pas tumorregressie op wanneer zich ook verschijnselen van lokale of algemene toxiciteit openbaren. De tumorregressie gaat vaak na het stoppen van de therapie nog enige tijd door. Men heeft de indruk dat geleidelijk aan de gedode tumorcellen worden opgeruimd, en dat hun plaats wordt ingenomen door normale weefsels. Opvallend zijn de veranderingen die carcinoomateuze ulcera kunnen ondergaan. Het onregelmatige aspect verandert snel in een veel rustiger beeld; opgeworpen randen worden afgeplat. Het defect wordt geëpitheliseerd. Zelfs fistels (bijv. in de wang) van 1 tot 2 cm doorsnede kunnen dicht gaan.

Het is beslist noodzakelijk de toediening van methotrexate tot het stadium van de oppervlakkige slijmvliesulceraties in de mondkeelholte voort te zetten (tenzij men gedwongen wordt, hetgeen zelden voorkomt, de therapie eerder te staken in verband met verschijnselen van algemene toxiciteit): wanneer de tumor reageert is men er zeker van de uiterste dosis gegeven te hebben; wanneer de tumor niet reageert en op grond van de kleurstofinjectie wel in het doorstroomde gebied lijkt te liggen, is dit de enige manier om zekerheid te verkrijgen dat het middel althans in een potentieel werkzame concentratie ter plaatse van de tumor komt. Wanneer de tumor ook op de dan gegeven maximale dosering niet reageert, moet men wel concluderen dat deze primair resistent is voor methotrexate, tenzij de beschadiging van de normale weefsels zich (voornamelijk) beperkt tot het stroomgebied van een tak die niet de tumor verzorgt. Dan heeft men te maken met een stroomeffect (blz. 70). Tevens is het op deze wijze mogelijk een goede indruk te verkrijgen over de betrouwbaarheid van de kleurstofinjectie. Wanneer na ca. zes dagen noch de tumor, noch de slijmvliesen, noch het beenmerg enige reactie vertonen, terwijl bij het inspuiten van de kleurstof deze wel ter plaatse van de tumor komt, lijkt het waarschijnlijk dat de patiënt voor het gebruikelijke doseringsschema weinig gevoelig is. ESPINER (1965) adviseert in dergelijke gevallen de verhouding tussen de doseringen van methotrexate en leucovorin meer in het voordeel van methotrexate te brengen door slechts 3 maal daags of zelfs 2 maal daags 6 mg leucovorin te geven.

Het feit dat de toediening van methotrexate vrijwel altijd met het oog op de algemene toxiciteit (beenmergdepressie) gestaakt moet worden op een moment dat lokaal, in het doorstroomde gebied, het einde van de

tolerantie nog niet bereikt is (de patiënt kan meer dan een oppervlakkige slijmvliesulceratie verdragen), betekent dat met de combinatie van methotrexate en leucovorin volgens het bovengenoemde doseringsschema niet de optimale toestand wordt bereikt welke men hoopt te bewerkstelligen bij de intra-arteriële toediening van een cytotoxicum. Wellicht is deze toestand voor methotrexate niet haalbaar. Men vraagt zich echter af, of het algemeen gebruikelijke doseringsschema wel optimaal is en of bijvoorbeeld de continue intraveneuze toediening van leucovorin geen betere bescherming van het beenmerg zou geven. Slechts incidenteel is men afgeweken van het gebruikelijke doseringsschema, zodat hierover vrijwel niets bekend is. Dit lijkt ook alleen verantwoord wanneer men een grote ervaring en een ruim patiëntenmateriaal heeft.

Van belang zijn in dit verband nog de ervaringen van NAHUM en ROCHLIN (1962), die met het gebruikelijke doseringsschema begonnen, maar die zodra zich tekenen van algehele toxiciteit voordeden, de dosering van leucovorin verhoogden of die van methotrexate verlaagden. Wanneer het op deze wijze niet gelukte de beenmergdepressie binnen toelaatbare grenzen te houden, staakten zij enige dagen de toediening van methotrexate. Met dit beleid duurde de eerste kuur gemiddeld 20 dagen, een tweede werd niet gegeven. Bij 45 patiënten zagen zij minstens in 34 gevallen (waarschijnlijk nog in meer; dit is echter niet met zekerheid uit de gegevens op te maken) een tumorregressie van $> 50\%$. Dit getal ligt wat hoger dan het gemiddelde overeenkomstige getal voor enkele grote series (blz. 96 tabel 2). Wellicht is het enigszins afwijkende beleid tijdens de infusie hiervan de oorzaak. SULLIVAN e.a. (1962) werken volgens hetzelfde plan wanneer het een langzaam groeiende tumor betreft.

Men dient echter te bedenken dat het bovenstaande geldt wanneer het gehele stroomgebied van de arteria carotis externa geïnfundeerd wordt. Wanneer slechts één of twee takken doorstroomd worden, wordt wél lokaal het einde van de tolerantie bereikt. Hoewel het in principe vrijwel altijd mogelijk is een dergelijke verkleining van het stroomgebied tot stand te brengen, is dit slechts, wanneer het een tumor betreft die uitsluitend door de arteria maxillaris interna verzorgd wordt, op eenvoudige wijze mogelijk (blz. 59). Voor een tumor die door een lage tak(ken) verzorgd wordt, betekent dit dat een wond in de hals gemaakt moet worden, waaraan verschillende bezwaren zijn verbonden (hoofdstuk 5 en 8). Aangezien de resultaten, ook wanneer het stroomgebied niet zo veel als mogelijk is verkleind wordt, zeer redelijk zijn (hoofdstuk 7), lijkt het juist dit alleen dan te doen wanneer het geen verdere risico's met zich meebrengt.

Wanneer de weefsels in het stroomgebied en het beenmerg zich weer hersteld hebben, kan eventueel een tweede kuur met methotrexate gegeven worden. Indien de tumor een duidelijke regressie heeft vertoond en de patiënt een tweede kuur goed lijkt te kunnen doorstaan, wordt dit over het algemeen ook gedaan. Heeft de tumor niet gereageerd en is het waarschijnlijk dat een primaire resistentie van de tumor voor methotrexate hieraan ten grondslag ligt, dan lijkt het geen zin te hebben een tweede kuur met methotrexate te beginnen. De vraag doet zich dan voor of het zin heeft een tweede kuur met een ander cytotoxicum te geven. Alvorens op deze vraag in te gaan, lijkt een korte bespreking van het verschijnsel van de resistentie van belang.

Het resistentie-verschijnsel is na het probleem van de reeds genoemde (blz. 11 en 75) slechts geringe selectieve toxiciteit ten opzichte van de tumorcel het grootste struikelblok voor de kankerchemotherapie. Men onderscheidt een natuurlijke (primaire) resistentie en een verworven (secundaire) resistentie. Van natuurlijke resistentie spreekt men wanneer een tumor reeds bij het eerste contact met een cytotoxicum hiervoor ongevoelig blijkt. Verworven resistentie doet zich voor wanneer een tumor, die eerst wél op de behandeling met een cytotoxicum reageerde, na enige tijd niet meer reageert. In het laatste geval bestaan er twee mogelijkheden: of er is sprake van een werkelijk verworven resistentie of er zijn uitsluitend cellen overgebleven, die reeds primair resistent waren. De biochemische mechanismen, die verantwoordelijk zijn voor het gebrek aan werking van een chemotherapeutikum, kunnen van velerlei aard zijn (EMMELOT 1964, 1965).

Resistentie voor methotrexate wordt toegeschreven aan een primair hoge of onder invloed van de behandeling met methotrexate verhoogde concentratie van het enzym dihydrofolinezuurreductase in de cel (FISCHER, 1960; MISRA, HUMPHREYS, FRIEDKIN, GOLDIN en CRAWFORD, 1961), waardoor, nadat al het methotrexate aan het enzym gebonden is, toch nog voldoende enzym overblijft om het celmetabolisme normaal te laten verlopen. Het is echter zeer de vraag of dit de enige mogelijkheid is, waardoor resistentie ten opzichte van methotrexate kan optreden. FISCHER (1962) en WERKHEISER, LAW, ROOSA en NICHOL (1963) hebben aangetoond dat methotrexate cellen van bepaalde resistente experimentele leukemieën niet binnendringt, zodat het niet onmogelijk is dat ook de permeabiliteit van de celwand voor methotrexate bij de resistentie hiertegen een rol speelt. JACOBSON (1966) veronderstelt dat ook een extra-celulair mechanisme dat methotrexate zou inactiveren, hierbij van belang is.

Wanneer een tumor resistent is (geworden) tegen een bepaald cytotoxicum, is het mogelijk dat hij ook ongevoelig is (geworden) voor andere cytotoxica, waarvan het werkingsmechanisme nauw verwant is aan dat van het eerste (kruisresistentie). Het is echter zeer goed mogelijk dat een tumor in een dergelijk geval wel gevoelig is voor cytotoxica, die een ander wer-

kingsmechanisme hebben. Dit blijkt duidelijk uit de ervaringen, die in dit verband bij de behandeling van het chorionepitheloom zijn opgedaan (FRENKEL 1965).

Wanneer een tumor primair resistent is gebleken voor methotrexate, is het dan ook zeker te overwegen een tweede kuur met een andere antimetabooliet of één of enkele injecties met een alkyliserend agens te geven. Een antimetabooliet, en met name 5-fluorouracil, verdient dan in eerste instantie de voorkeur (de bespreking van de andere cytotoxica zal dit duidelijk maken). Uiteraard spelen hier nog een aantal andere factoren een rol. Wanneer de tumor bijvoorbeeld tijdens de kuur duidelijk groter is geworden en redelijk stralengevoelig is, lijkt het juist geen tweede kuur te geven, maar direct met de radiotherapeutische behandeling te beginnen.

Een derde of volgende kuur wordt zelden gegeven. Dit hangt in de eerste plaats samen met de huidige indicatiestelling (hoofdstuk 10). Hoogstens lijkt dit nog zinvol bij langzaam groeiende tumoren, die redelijk gereageerd hebben op de twee voorafgaande kuren. De behandeling wordt voor de patiënt wel zeer belastend, wanneer deze zo lang wordt voortgezet. Bovendien lijkt de kans op complicaties toe te nemen (hoofdstuk 8).

Hetgeen hierboven over het eventueel geven van een tweede (en volgende) kuur gezegd is, geldt in principe ook voor andere cytotoxica dan methotrexate. In de praktijk komt het bij gebruik van andere cytotoxica echter vrijwel nooit voor dat meer dan één kuur wordt gegeven, omdat het daarbij veel langer duurt voor de normale weefsels in het doorstroomde gebied of het beenmerg zich van de schadelijke inwerking van het cytotoxikum hersteld hebben (blz. 89 en 91). De behandeling zou dan zeer langdurig worden. Op de bezwaren die daaraan verbonden zijn, is hierboven reeds ingegaan.

5-FLUOROURACIL

Inleiding

5-Fluorouracil is een pyrimidine-antagonist. Zoals de naam reeds aangeeft is de structuur nauw verwant aan die van uracil, een essentiële bouwsteen van ribonucleïnezuuren (RNZ). Uit uracil wordt enzymatisch thymine gevormd, een essentiële bouwsteen van desoxyribonucleïnezuuren (DNZ). De cel kan uracil zelf synthetiseren, maar kan ook gepreformeerde uracil voor de nucleïnezuursynthese gebruiken.

De ontwikkeling van 5-fluorouracil is voortgekomen uit de waarneming

van RUTMAN, CANTAROW en PASCHKIS (1954), dat een chemisch verwekt hepatoom bij ratten het gepreformeerde uracil in veel grotere mate als bouwsteen voor de nucleïnezuuren gebruikte dan de normale lever, die uracil meer langs de weg van de *de novo* synthese bleek op te bouwen. HEIDELBERGER, LEIBMAN, HARBERS en BHARGAVA (1957) konden deze bevinding bevestigen voor verscheidene transplantabele tumoren bij ratten en muizen. Op grond hiervan leek het waarschijnlijk dat een zeer veel op uracil gelijkende antimetabooliet een anti-tumoreffect zou kunnen hebben. Op deze basis werd door DUSCHINSKY, PLEVEN en HEIDELBERGER (1957) het 5-fluorouracil gesynthetiseerd. In het dierexperiment bleek deze stof aan de verwachtingen te voldoen (HEIDELBERGER, GRIESBACH, MONTAG, MOOREN, CRUZ, SCHNITZER en GRUNBERG, 1958). Ook de eerste klinische ervaringen waren niet ongunstig (CURRERI, ANSFIELD, McIVER, WAISMAN en HEIDELBERGER, 1958). Sindsdien is 5-fluorouracil in toenemende mate in de kliniek toegepast en is vooral waardevol gebleken als palliatieve behandeling van tumoren (adenocarcinomen) van het maag-darmkanaal (ANSFIELD e.a., 1962; BRENNAN, TALLEY, SAN DIEGO, BURROWS, O'BRYAN, VAITKEVICIUS en HOREGLAD, 1964).

Ter volledigheid zij opgemerkt, dat de hypothese betreffende de verschillende wegen, waarlangs de tumorcel en de normale cel uracil voor de nucleïnezuursynthese betrekken, bij de mens niet houdbaar is gebleken. Ook het darmepitheel bijvoorbeeld neemt gepreformeerde uracil op en wordt door 5-fluorouracil beschadigd (MUKHERJEE, CURRERI, JAVID en HEIDELBERGER, 1963). Voorts is in het dierexperiment aangetoond dat het anti-tumoreffect van 5-fluorouracil berust op de remming van het enzym thymidylatsynthetase, waardoor geen thymine (dat nodig is voor DNZ) wordt gevormd, en niet op de inbouw van 5-fluorouracil in RNZ (LINDNER, 1959; HEIDELBERGER, GHOBAR, BAKER en MUKHERJEE, 1960).

Uit de onderzoeken van MUKHERJEE, BOOHAR, WENTLAND, ANSFIELD en HEIDELBERGER (1963) over de excretie, de afbraak en de bloedspiegels van 5-fluorouracil bij de mens, bleek dat intraveneuze toediening het meest effectief is. SULLIVAN, YOUNG, MILLER, GLATSTEIN, CLARKSON en BURCHENAL (1960) pasten voor het eerst de continue intraveneuze toediening toe. Opmerkelijk was dat hierbij de toxiciteit aanzienlijk lager was. Of op deze wijze toch dezelfde anti-tumoreffecten worden bereikt, is een vraag waarover nog geenszins eenstemmigheid bestaat (CRESSY en SCHELL, 1965). De meest toegepaste dosering is 15 mg/kg ideaal lichaamsgewicht per dag in 500 ml 5% glucose, per intraveneus infuus in 4 uur toegediend. De dagdosis mag 1 gram niet overschrijden. De infuzen worden dagelijks herhaald tot de eerste bijwerkingen ontstaan.

Intra-arteriële toediening

TARR, SENSENBRENNER en FLETCHER (1961) hebben naar aanleiding van de ervaringen van SULLIVAN e.a. (1959) met de continue intra-arteriële toediening van methotrexate voor het eerst 5-fluorouracil op deze wijze toegepast bij patiënten met tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa. Aangezien veel van hetgeen bij de bespreking van methotrexate over de achtergronden van deze toedieningswijze gezegd is ook geldt voor 5-fluorouracil, zal slechts worden ingegaan op de kliniek van de continue intra-arteriële toediening van 5-fluorouracil, waarbij vooral de verschillen ten opzichte van methotrexate naar voren zullen worden gebracht.

De dagdosis is evenals bij de intraveneuze toediening 15 mg/kg per dag. In drie tot vier dagen ontwikkelen zich een erytheem van de huid en een mucositis in de mond-keelholte, terwijl de subcutane weefsels oedemateus worden. Deze weefselbeschadigingen nemen snel toe: na vijf tot acht dagen is het einde van de tolerantie bereikt. De slijmvliezen vertonen dan zeer pijnlijke ulceraties. Het slikken wordt vaak ernstig bemoeilijkt. De huid ziet er rood en schilferend uit; in sommige gevallen krijgt zij zelfs het aspect van een tweedegraadsverbranding. Pleisters dienen in het doorstroomde gebied dan ook niet gebruikt te worden. Geleidelijk vermindert de baardgroei. Vaak ontstaat alopecia. De haaruitval bereikt haar maximum in vier weken. Bij sommige patiënten is het haar na 6 maanden nog slechts weinig aangegroeid (JOHNSON, KISKEN en CURRERI, 1962). Om deze voor de patiënt bijzonder onaangename en ingrijpende bijwerking te voorkomen, is het aan te raden bij canulatie via de arteria temporalis superficialis de arteria occipitalis (indien deze in het doorstroomde gebied ligt) en bij canulatie via de arteria thyreoidea superior behalve deze ook de arteria temporalis superficialis af te binden.

Het is opvallend dat bij deze hevige lokale toxiciteit slechts zelden toxische verschijnselen van algemene aard worden gezien. Het beenmerg vertoont over het algemeen geen enkele depressie. Hier wordt dus bereikt, wat men bij de intra-arteriële toediening van een cytotoxicum beoogt. Dit wil echter geenszins zeggen dat 5-fluorouracil de voorkeur verdient boven methotrexate (in combinatie met leucovorin), waarbij zich wel verschijnselen van algemene toxiciteit voordoen. In hoofdstuk 7, waar de resultaten van beide middelen besproken zullen worden, zal hierop nader worden ingegaan. Hier zij slechts opgemerkt dat het onze ervaring is dat de lokale toxiciteit ten gevolge van 5-fluorouracil door de patiënt over het algemeen slechter wordt verdragen dan de, vnl. algemene, toxiciteit ten gevolge van methotrexate (die bij een zorgvuldig beleid nooit tot ernstige

complicaties behoeft te leiden, hoofdstuk 8). Bovendien duurt het langer voor de normale weefsels in het doorstroomde gebied zich van de inwerking van 5-fluorouracil hersteld hebben (2 tot 3 weken), zodat langer gewacht moet worden alvorens een eventuele tweede kuur, operatie of bestraling kan plaatsvinden.

ALKYLERENDE AGENTIA

Inleiding

Aangezien de ervaringen hiermee in dit verband veel beperkter zijn dan die met de antimetaboliëten, volgt hier slechts een korte bespreking van deze stoffen, waarbij vooral de vergelijking ten opzichte van de antimetaboliëten op de voorgrond zal staan.

De werking van deze stoffen berust op het vrijkomen in het lichaam van reactieve alkylgroepen, die reageren met voor het functioneren van enzymen en andere celcomponenten (o.a. nucleïne-zuren) essentiële groepen, zoals SH-, NH₂- en =N-groepen. Zij blokkeren deze groepen, waardoor normale reacties niet meer kunnen plaatsvinden of afbraak van desoxyribonucleïnezuur veroorzaakt wordt. De alkylerende agentia vertonen wat betreft hun biologisch effect (o.a. het chemotherapeutisch effect) veel overeenkomst met ioniserende straling, die op het biologische substraat inwerkt via de vorming van vrije radicalen. Zij worden daarom ook wel radiomimetica genoemd. Ook op moleculair niveau zijn er aanwijzingen voor een zelfde werkingsmechanisme (ALEXANDER en STACEY, 1958).

Stikstofmosterd was het eerste alkylerend agens, dat in de kliniek bij maligne aandoeningen werd toegepast. Hoewel mosterdgas reeds in de eerste wereldoorlog als gifgas werd ontwikkeld en reeds in die tijd het toxische effect hiervan op de bloedvormende weefsels bekend was, heeft het met mosterdgas nauw verwante stikstofmosterd pas gedurende de tweede wereldoorlog zijn weg naar de kliniek gevonden. In 1946 (RHOADS) verscheen de eerste, samenvattende, publikatie over de klinische ervaringen. Sindsdien zijn vele chemische verbindingen voorzien van de werkzame groep van mosterdgas of van analoog werkende alkylerende groepen gesynthetiseerd. Een aantal hiervan wordt in de kliniek gebruikt bij uiteenlopende maligne aandoeningen.

Intra-arteriële toediening

Het eerste cytotoxicum dat intra-arterieel werd toegediend, was een alkylerend agens, nl. stikstofmosterd (KLOPP e.a., 1950; BIERMAN e.a., 1951).

Deze onderzoekers zijn hier ongeveer terzelfder tijd, doch langs verschillende wegen toe gekomen: BIERMAN e.a. naar aanleiding van een onderzoek over de vascularisatie van huidtumoren bij de mens, KLOPP e.a. via een toevallige bevinding bij een patiënt met morbus Hodgkin, bij wie stikstofmosterd in plaats van in een armvene in de arteria brachialis werd gespoten. Er trad een heftige huidreactie met ulceraties op, die echter na enige tijd geheel reversibel bleek. Dit deed de gedachte ontstaan dat wellicht een tumor in dat gebied zo beschadigd zou zijn, dat hij zich niet hersteld zou hebben. KLOPP e.a. (1950) hebben deze gedachte toen eerst in het dierexperiment getest. Pas daarna hebben zij deze methode in de kliniek toegepast.

Het stikstofmosterd is in tegenstelling tot de antimetaboliëten zeer snel werkzaam; reeds na een kortdurend contact met de weefsels bereikt het zijn effect. Het feit dat het in korte tijd tot een onwerkzame stof wordt omgezet, maakt dat het snel, per injectie, moet worden toegediend. Op grond van de veronderstelde overeenkomst tussen alkyliserende agentia en ioniserende straling, is door KLOPP e.a. (1950) de hypothese geopperd, dat naar analogie van de gefractioneerde bestraling (COUTARD, 1934) wellicht ook de gefractioneerde intra-arteriële toediening van stikstofmosterd effectiever zou zijn dan de toediening van de totale dosis in één keer. Men spreekt sindsdien van gefractioneerde infusie. Of hiermede ook sterkere anti-tumoreffecten worden bereikt, is op grond van de geringe ervaring niet te zeggen. Zeker is echter dat zowel de lokale weefselbeschadigingen als de beenmergdepressie hiermee in ieder geval beter binnen toelaatbare grenzen zijn te houden. Daarom verdient deze methode de voorkeur boven de toediening van de gehele dosis in één keer. Hierbij wordt dan ook weer, zoals beschreven voor de continue infusie, een katheter in de arteria carotis externa gebracht. Dagelijks (soms enkele keren per dag) wordt het cytotoxicum ingespoten, tot verschijnselen van lokale of algemene toxiciteit een dringende reden tot stoppen vormen. Tussen de injecties kan men fysiologische zoutoplossing infunderen of de katheter afklemmen na hierin een geconcentreerde heparine-oplossing gespoten te hebben.

Na stikstofmosterd (KLOPP e.a. 1950; BONNER, THURMAN en HOMBURGER, 1952; KLOPP, SMITH en ALFORD, 1961; HANNA, GAISFORD en GOLDWYN, 1963; MALHERBE, SEALY, HELMAN en ANDERSON, 1963; MAYER en COLON, 1965) heeft men de meeste ervaring met het eveneens snel werkende triethyleenglycol-diglycidyl-ether, meer bekend onder de handelsnaam epodyl (HARRISON, 1963; WESTBURY, 1963; CLIFFORD, 1964; FALKSON, LOMBAARD en McDONALD, 1964; HARRISON en TUCKER, 1964). Uit bijna alle hierboven genoemde publikaties komt duidelijk naar voren, dat bij doseringen die sterke anti-tumoreffecten (te vergelijken met

die ten gevolge van de intra-arteriële toediening van de hierboven genoemde antimetaboliëten) te zien gaven, de beschadiging van de normale weefsels in het doorstroomde gebied vaak ernstig en in een aantal gevallen zelfs dodelijk was.

De huidreactie gaat vaak gepaard met blaarvorming. Bijna altijd treedt haaruitval op. Dit kan gedeeltelijk voorkomen worden door tijdens de injecties de arteria temporalis superficialis en voor zover mogelijk ook de arteria occipitalis dicht te drukken; afbinden lijkt echter beter. Door oedeemvorming in de tong, de pharynx en de epiglottis kunnen ernstige slikmoeilijkheden of obstructie van de luchtweg ontstaan. Niet zelden moet tracheotomie verricht worden. HARRISON (1963) doet dit profylactisch wanneer de tong en de epiglottis binnen het doorstroomde gebied liggen. Beide middelen zijn neurotoxisch en kunnen, wanneer zij in de arteria carotis interna terecht komen, convulsies veroorzaken en zelfs dodelijk zijn. Bij het gebruik van stikstofmosterd ontstaan hinderlijke parasymphaticomimetische effecten zoals sterke speekselvloed. Bij lekkage ontstaan ernstige weefselnecrosen. Deze stoffen zijn ook toxisch voor de vaatwand; dit leidt tot thrombose in de arteriolen. Mede hierdoor kan bijvoorbeeld de gehele oorschelp necrotisch worden. Een eventueel later te geven bestraling zal hierdoor waarschijnlijk ongunstig beïnvloed worden (verminderde vascularisatie). Ook kunnen zich door beschadiging van de vaatwand ernstige bloedingen voordoen. ESPINER (1962) heeft in tegenstelling tot WESTBURY (1963) de ervaring dat bij een chirurgische ingreep na een infusie met stikstofmosterd ernstige moeilijkheden bij het prepareren, de bloedstelping en de wondgenezing kunnen voorkomen.

In alle gevallen treedt beenmergdepressie op. De leukocyten in het perifere bloed dalen niet zelden onder de 1000/mm³. Het dieptepunt wordt meestal na ca. 2 weken bereikt. Na 3 tot 5 weken heeft het beenmerg zich weer geheel hersteld. De depressie is dus van langere duur dan die welke bij het gebruik van de genoemde antimetaboliëten wordt waargenomen.

De ervaringen met de intra-arteriële toediening van enige andere alkyliserende agentia en de mitosegiftten zijn zo beperkt, dat bij de thans volgende bespreking daarvan ook de resultaten die daarmee bereikt zijn, betrokken zullen worden (deze resultaten zullen dus niet, zoals die van de tot nu toe behandelde cytotoxica, afzonderlijk in het volgende hoofdstuk besproken worden).

HARRISON e.a. (1964) hebben enige ervaring (10 patiënten) met cyclofosfamide (endoxan, cytoxan). Dit zou minder toxisch zijn voor de normale weefsels. Zij zagen althans minder oedeemvorming; wel ontstond vaak alopecia. ROMIEU, PUJOL en LAURENT (1965) zagen met hetzelfde

middel bij 13 patiënten in geen enkel geval een objectieve tumorregressie. Men neemt tegenwoordig aan dat cyclofosfamide voor een belangrijk gedeelte in de lever wordt omgezet in de werkzame vorm. Reeds op grond hiervan lijkt intra-arteriële toediening van dit cytotoxicum weinig zinvol. JESSE, VILLARREAL, LETAYF, RUFINO en HICKEY (1964) hebben op grond van de resultaten die met phenylalanine mosterd (melphalan) via regionale perfusie bij melanomen aan de extremiteiten zijn bereikt (blz. 14), dit middel bij 11 patiënten met een melanoom in het hoofd-halsgebied via intra-arteriële infusie toegediend. Slechts in twee gevallen zagen zij enige regressie.

Van belang is het onderzoek van GOODMAN, ULFOHN, KRAMER, CENDANA, FLORES, BAKAL, ABRAMS, HIRSCHFELD, CALLE, WILLIAMSON, SASS, WITTEN en SELIGMAN (1965), die alkylerende agentia hebben ontwikkeld, die in het lichaam reeds na zeer korte tijd onwerkzaam worden. Hieraan ligt de gedachte ten grondslag, dat het ideale cytotoxicum voor intra-arteriële toediening wél werkzaam is in het doorstroomde gebied, maar vóór het de algehele circulatie bereikt reeds onwerkzaam moet zijn gemaakt, zodat de rest van het lichaam geen schade ondervindt. Met het N, N¹-Ethylene-bis [5-(bromoethylthio) valeramide] (S-182), dat een geschatte halfwaarde tijd van 0,2 seconde heeft, zagen zij slechts bij 4 van de 59 hiermee behandelde patiënten met tumoren in zeer verschillende stroomgebieden enige beenmergdepressie! De lokale weefselbeschadigingen waren echter weer evenals bij het stikstofmosterd en epodyl, ernstiger dan die welke bij het gebruik van de bovengenoemde antimetaboliëten gezien worden; de resultaten waren niet gunstig.

MITOSEGIFTEN

Zoals reeds gezegd zijn deze stoffen in dit verband weinig toegepast. WESTBURY (1963) beschreef gunstige resultaten van vinblastine (vincal leukoblastine, velbe), een alkaloïde geïsoleerd uit de maagdepalm (*Vinca rosea*), dat hij continu infundeerde. De beenmergdepressie is over het algemeen niet ernstig. Op grond van de heftige lokale reacties past hij het tegenwoordig niet meer toe (WESTBURY, 1965). Ook het vincristine, een ander alkaloïde uit dezelfde plant, bleek lokaal zeer toxisch (HERBST, KHUNG en GRIFFITHS, 1964). NEWTON, WESTBURY en WHITE (1964) melden gunstige resultaten van de combinatie van het 2-ethylhydrazide van podofyllinezuur, beter bekend onder de handelsnaam SP-I, met radiotherapie. SP-I veroorzaakt na inspuiting echter heftige pijn in het doorstroomde gebied en is zeer toxisch voor de vaatwand. Zij passen het dan

ook niet meer toe (WESTBURY, 1965), ondanks het feit dat het beenmerg nauwelijks of geen schade ondervindt.

Ter voorkoming van een verworven resistentie en ter verbreding van het werkingsspectrum is het in principe te overwegen niet één cytotoxicum maar een combinatie van twee of meer cytotoxica toe te dienen (SHAW, 1966). Een verworven resistentie voor een cytotoxicum zal echter waarschijnlijk pas optreden wanneer dit langer dan thans bij de intra-arteriële infusie in dit gebied veelal gebruikelijk is, wordt toegediend. Uit de enkele ervaringen die men hier met de gelijktijdige toediening van twee of meer cytotoxica heeft, blijkt dat deze tot zeer sterke toxische beschadigingen kan leiden (o.a. BENSON e.a., 1963), terwijl geen duidelijk betere resultaten dan die welke met de toediening van één cytotoxicum worden bereikt naar voren komen. Het lijkt dan ook juist voorlopig cytotoxica slechts afzonderlijk te gebruiken, vooral ook omdat het alleen op deze wijze mogelijk is een goede indruk te verkrijgen over de gevoeligheid van de verschillende tumortypen voor de verschillende cytotoxica.

De vraag doet zich nog voor of het zin heeft, wanneer een tumor op een infusie met een cytotoxicum gunstig gereageerd heeft, na afloop daarvan wanneer de patiënt zich van de toxische bijwerkingen heeft hersteld, een onderhoudsdosering, bijvoorbeeld per os, van dat cytotoxicum te geven. De na infusie overgebleven tumorcellen zullen zich waarschijnlijk niets of weinig aantrekken van de concentratie van het cytotoxicum die op deze wijze bereikt wordt, terwijl een dergelijke toediening voor de patiënt wel bezwaren en risico's met zich meebrengt. Om namelijk effect te kunnen verwachten dient de dosering zodanig te zijn, dat in ieder geval enige algehele toxiciteit ontstaat, terwijl de gevaren voor een eventuele progenituur niet onderschat moeten worden (blz. 113).

Hier zal worden ingegaan op de resultaten, die bereikt zijn met de gefractioneerde infusie van de alkylerende agentia stikstofmosterd en epodyl en met de continue infusie van de antimetaboliëten methotrexate (in combinatie met leucovorin) en 5-fluorouracil. De resultaten van de intra-arteriële infusie van enige andere alkylerende agentia en de mitosegiften zijn reeds in het vorige hoofdstuk ter sprake gekomen.

STIKSTOFMOSTERD EN EPODYL

Voor de beoordeling van de resultaten die met deze middelen zijn bereikt, is van belang dat geen van de onderzoekers die hiermee gewerkt hebben een groot materiaal heeft. KLOPP e.a. (1961) zagen bij 13 patiënten die zij met stikstofmosterd behandelden, in 9 gevallen een tumorregressie van meer dan 50%. Bij drie van hen was sprake van een totale remissie, die vier tot negen maanden duurde. Andere onderzoekers (blz. 90) konden deze gunstige resultaten niet bevestigen. KLOPP e.a. (1961) zijn dan ook de enigen die stellen dat de gefractioneerde infusie met stikstofmosterd minstens even effectief is als de continue infusie met methotrexate (zie blz. 95).

Van belang is nog te vermelden dat stikstofmosterd een pijnstillend effect* lijkt te hebben. HANNA e.a. (1963) hebben het zelfs met het primaire oogmerk pijn te bestrijden toegepast bij patiënten die met opiaten niet afdoende te helpen waren. Niet al hun patiënten ondervonden een pijnstillend effect; bij sommigen nam de pijn zelfs toe. Wanneer het effect optrad, was de duur ervan beperkt (hoogstens enkele maanden). Nog afgezien van deze matige resultaten lijkt het zeer twijfelachtig een ingrijpende behandeling als de intra-arteriële infusie, waarbij bovendien vele

* Het aangrijpingspunt hiervan is niet duidelijk; wellicht hangt dit effect samen met de neurotoxiciteit (blz. 91).

complicaties mogelijk zijn (hoofdstuk 8), op een dergelijke indicatie toe te passen.

Van de onderzoekers die epodyl gebruikten, hebben HARRISON e.a. (1964) de meeste ervaring (30 patiënten). De behandeling werd in vrijwel alle gevallen gecombineerd met cyclofosfamide langs intraveneuze weg. Bovendien werd de infusie nogal eens door een operatie gevolgd. De tumorregressie wordt niet nauwkeurig aangegeven. Uit de gegevens is dan ook niet op te maken bij welk percentage van de patiënten met behulp van epodyl een duidelijke tumorregressie werd bereikt. Wel blijkt daaruit dat drie patiënten een volledige tumorregressie ten gevolge van epodyl vertoonden. Op het moment van de publikatie, dwz. respectievelijk 22, 22 en 8 maanden na de infusie, waren deze patiënten nog steeds klinisch tumor-vrij. CLIFFORD (1964) zag bij 14 patiënten in 2 gevallen een volledige remissie, die echter respectievelijk slechts één en vier maanden duurde. Voorts vertoonden 3 patiënten een tumorregressie van meer dan 50%; na 2 maanden werd de tumor echter in alle drie de gevallen weer groter. De auteur heeft de indruk dat vooral het anaplastisch carcinoom gevoelig is voor epodyl. Op de ervaringen van WESTBURY (1963) en FALKSON (1964) zal verder niet worden ingegaan, omdat deze te beperkt zijn.

Ondanks de over het algemeen ernstige lokale weefselbeschadigingen (blz. 91) zijn de zojuist beschreven resultaten van deze middelen minder dan die van de antimetaboliëten methotrexate en 5-fluorouracil (zie verder in dit hoofdstuk). De hevige lokale reacties maken voorts een combinatiebehandeling met chirurgie en/of radiotherapie minder aantrekkelijk. Bovendien lijkt een combinatie van een alkylierend agens met radiotherapie alleen reeds op grond van het veronderstelde overeenkomstige werkingsmechanisme weinig zinvol. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de gefractioneerde infusie van deze cytotoxica nog slechts in enkele centra wordt toegepast, en dat algemeen de voorkeur wordt gegeven aan de continue infusie van de thans te bespreken antimetaboliëten.

METHOTREXATE-LEUCOVORIN

Om een overzicht te verkrijgen over de resultaten die met deze combinatie zijn bereikt, lijkt het nuttig de patiënten-series van SULLIVAN e.a. (1965), ESPINER (1966) en ROGERS e.a. (1964) uitvoerig te beschouwen. Deze onderzoekers hebben namelijk allen een ruime ervaring en hebben bovendien voor de beoordeling ongeveer dezelfde criteria gebruikt, zodat een vergelijking van hun resultaten redelijk mogelijk is. Hierbij zij opgemerkt

dat Rogers als voorzitter de ervaringen heeft gepubliceerd van de 'veterans administration surgical adjuvant cancer chemotherapy infusion study group', waaraan door 29 onderzoekers uit verschillende delen der Verenigde Staten van Noord-Amerika is meegewerkt. Anderen, die ook een ruime ervaring hebben, zoals BENSON e.a. (1963), hebben geen duidelijk omschreven criteria gebruikt; hun resultaten zullen hier dan ook niet genoemd worden.

Bij de beoordeling van de resultaten van bovengenoemde onderzoekers dient men te bedenken dat het in de meeste gevallen patiënten betrof die chirurgisch en/of radiotherapeutisch 'uitbehandeld' waren. Slechts in een kleine minderheid ging het om nog onbehandelde patiënten; deze hadden dan reeds zulke uitgebreide afwijkingen, dat hoogstens een palliatieve bestraling in aanmerking zou zijn gekomen.

Eerst zal voor elk van de series van deze onderzoekers worden nagegaan welk percentage van de patiënten een objectieve tumorregressie van minimaal 50% vertoonde. Dit is in tabel 2 aangegeven.

Tabel 2

	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Objectieve tumorregressie van minimaal 50%</i>
SULLIVAN e.a.	72	55 = 76%
ROGERS e.a.	163	100 = 61%
ESPINER	91	47 = 52%

Het valt op dat het percentage in de serie van ESPINER duidelijk lager ligt dan dat in de andere series. De 91 patiënten in de serie van ESPINER zijn echter alle patiënten, bij wie hij gedurende de jaren 1960-1963 deze behandeling heeft toegepast (ter verduidelijking zij opgemerkt dat hij hierover een voordracht heeft gehouden op het tweede symposium over methotrexate in 1964, waarvan het verslag echter pas in 1966 is gepubliceerd), terwijl de overeenkomstige getallen in de series van SULLIVAN e.a. en ROGERS e.a. uitsluitend de patiënten aangeven die minstens één adequate kuur (blz. 83) ontvingen en die objectief te beoordelen waren. Wanneer voor deze series in de eerste kolom van de tabel het totale aantal patiënten zou worden aangegeven bij wie canulatie van de arteria carotis externa werd verricht, te weten respectievelijk 90 en 187, worden de percentages in de tweede kolom respectievelijk 61% en 53%. Deze getallen komen ongeveer overeen met het percentage van ESPINER. Het lijkt dan ook voor de hand te liggen, dat voor de serie van ESPINER het

percentage in de tweede kolom ook hoger zou liggen, omstreeks 60%, wanneer dit betrokken zou worden op het aantal patiënten dat minstens één adequate kuur kreeg toegediend.

Geen van de drie auteurs geeft een nauwkeurig overzicht over de lokalisatie van de tumoren. Bovendien krijgt men de indruk, dat vooral in het begin ook tumoren zijn behandeld, die niet geheel en soms slechts ten dele in het stroomgebied van de arteria carotis externa lagen. In die gevallen waren de resultaten, zoals te verwachten, duidelijk minder (SULLIVAN e.a.). Wel wordt een aantal nauwkeurige beschrijvingen gegeven van patiënten, die een zeer sterke tot volledige tumorregressie vertoonden. Daaronder komen alle lokalisaties binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa voor. In principe lijkt de lokalisatie van de tumor, mits deze geheel hierbinnen ligt, dan ook geen invloed te hebben op het resultaat. Hetzelfde geldt voor de lokalisatie van eventuele regionale lymfkliermetastasen.

Aangezien plaveiselcelcarcinomen de meest voorkomende tumoren in het hoofd-halsgebied zijn, is het niet verwonderlijk dat het hier in bijna alle gevallen dit type tumor betrof. Men kan dan ook stellen, dat plaveiselcelcarcinomen in ieder geval in ongeveer 60-75% gevoelig zijn voor methotrexate volgens dit doseringsschema. Geen van de auteurs zegt iets over de graad van differentiatie; er wordt geen onderscheid gemaakt tussen snel en langzaam groeiende tumoren. Mitosetellingen werden niet verricht. Deze 60-75% heeft betrekking op de patiënten die minstens één adequate kuur ontvingen. Een kuur is adequaat te noemen, wanneer zij is voortgezet tot het stadium van de oppervlakkige slijmvlietsulceraties in het stroomgebied van de de tumor verzorgende tak(ken) van de arteria carotis externa (blz. 83). De indruk wordt gewekt dat in een aantal gevallen (vooral toen de ervaring nog beperkt was) van een adequate kuur werd gesproken, waar waarschijnlijk het middel niet in een potentieel werkzame dosering ter plaatse van de tumor is gekomen. ESPINER (1965) heeft dit duidelijk bevestigd. Dit lijkt dan ook, althans ten dele, de verklaring van het feit dat 25-40% van de plaveiselcelcarcinomen in de genoemde series niet reageerde. Anderzijds zal het feit dat plaveiselcelcarcinomen in velerlei opzichten van elkaar kunnen verschillen, hier van belang zijn. Met behulp van een nauwkeurig beleid tijdens iedere kuur (blz. 83) moet het over niet al te lange tijd mogelijk zijn een betere indruk te verkrijgen over het percentage plaveiselcelcarcinomen dat gevoelig is voor methotrexate. Het is niet onwaarschijnlijk dat dit alleen reeds in verband met de huidige indicatiestelling hoger zal liggen (zie hoofdstuk 10). Het lijkt nuttig te trachten in elk geval een indruk te verkrijgen over de groeisnelheid van de tumor en de differentiatiegraad daarvan; het is te overwegen mitosetellingen te verrichten. Misschien worden op deze wijze gegevens ver-

kregen, die een redelijke voorspelling over de gevoeligheid voor methotrexate van een bepaalde tumor mogelijk maken. Men dient echter te bedenken dat inlichtingen, die verkregen worden uit onderzoek van een klein gedeelte van een tumor (proefexcisie), niet representatief behoeven te zijn voor de gehele tumor. Mocht in de toekomst de bepaling van de gevoeligheid van tumoren voor cytotoxica met behulp van de weefselkweek voor de kliniek van belang worden, dan zal hiermee ook altijd rekening moeten worden gehouden.

Het aantal patiënten met een ander type tumor, bijvoorbeeld een adenocarcinoom, een cylindroom, een tumor uit de groep van de sarcomen etc., was in elk van de series zeer klein, zodat over de gevoeligheid van deze tumoren voor methotrexate bijzonder weinig te zeggen valt. Van elk van deze tumoren is echter verscheidene malen een gunstige reactie op methotrexate beschreven. Aangezien deze tumoren over het algemeen slecht reageren op bestraling, is het van het grootste belang dat de ervaring met deze behandelingsmethode bij dit soort tumoren wordt uitgebreid.

Thans komt de belangrijke vraag aan de orde: zijn de patiënten bij wie de tumor een regressie van minimaal 50% vertoonde met deze behandeling nu ook gebaat geweest?

Opvallend was in alle series dat pijn, indien deze aanwezig was, vaak reeds binnen enkele uren na het begin van de behandeling verdween. Dit effect hield dikwijls enige tijd aan, ook in gevallen waarbij geen tumorregressie werd waargenomen. Het is niet duidelijk of dit suggestie dan wel het gevolg van een specifiek effect van methotrexate op het zenuwstelsel was. Een enkele maal nam de pijn tijdens de behandeling juist toe. Allerlei andere klachten, die met de lokalisatie, de omvang en de infiltratie van de tumor samenhangen, zoals slikklachten bij een tongbasiscarcinoom, trismus bij een uitgebreide in de wang doorgesproeiende tumor van een processus alveolaris, verstopte neus bij een neusbijholtetumor etc., werden minder of verdwenen wanneer de tumor kleiner werd. Dit ging dan uiteraard ook gepaard met een gevoel van zich algemeen beter voelen.

In de meeste gevallen echter waren zowel de tumorregressie als de daarmee gepaard gaande subjectieve verbetering van korte duur, namelijk enkele weken tot maanden, zodat niet of nauwelijks van palliatie gesproken kon worden. Het lijkt daarom zeer de moeite waard om voor elk van de drie series het percentage van de patiënten na te gaan dat wel een goede palliatie van de behandeling ondervond. Een remissie van minstens een half jaar lijkt hiervoor een geschikt criterium, wanneer men bedenkt dat het een voor de patiënt ingrijpende en vooral langdurige behandeling betreft, waarbij bovendien vele complicaties mogelijk zijn (hoofdstuk 8).

Uit de follow-up gegevens van de auteurs komt echter de duur van de remissies niet altijd duidelijk naar voren.

ROGERS e.a. zagen bij 19 patiënten volgens bovengenoemd criterium een goede palliatie, dwz. bij 12% van het totale aantal te beoordelen patiënten (163). Tien van hen vertoonden een remissie variërend van 12 tot 28 maanden. Eén patiënt was nog na 28 maanden klinisch vrij van tumor. ROGERS e.a. voegen hieraan toe dat dit percentage (12%) in werkelijkheid waarschijnlijk iets hoger zal liggen, aangezien een aantal van de 163 patiënten nog niet een half jaar na de behandeling vervolgd was.

Uit de gegevens van SULLIVAN e.a. en ESPINER komt naar voren dat vrijwel uitsluitend patiënten, die macroscopisch een volledige tumorregressie vertoonden, een goede palliatie ondervonden (wanneer de regressie niet volledig was, duurde de remissie over het algemeen slechts 1-3 maanden). SULLIVAN zag bij 20 patiënten een volledige regressie. Van hen overleden 3 ten gevolge van complicaties van de behandeling; 4 vertoonden reeds na enkele maanden een duidelijke progressie van het tumorproces, terwijl 2 patiënten binnen een half jaar ten gevolge van metastasen op afstand overleden. Elf patiënten ondervonden een goede palliatie, dit is 15% van het totale aantal te beoordelen patiënten (72). Vermeldenswaard is dat van deze 11 patiënten één na 30 maanden nog steeds klinisch vrij van tumor was, terwijl bij een andere patiënt, die na 36 maanden aan een cardiovasculaire aandoening overleed, bij obductie geen tumor werd gevonden.

ESPINER zag op 91 patiënten in 20 gevallen een volledige tumorregressie. Bij 7 van hen duurde de remissie minder dan een jaar, bij 9 meer dan een jaar, bij 3 meer dan 2 jaar en bij 1 meer dan 3 jaar. Aangezien het niet duidelijk is hoe lang het effect bij de 7 patiënten, die een remissie van minder dan een jaar vertoonden, precies aanhield, kan over het percentage patiënten bij wie een remissie van minstens een half jaar werd waargenomen, slechts worden gezegd dat dit tussen de 14% en 22% moet liggen.

Samenvattend kan gezegd worden dat, hoewel bij 60% tot 75% van de patiënten een tumorregressie van meer dan 50% werd waargenomen – een dergelijke regressie wordt bij methotrexate langs conventionele wegen zelden gezien – slechts circa 15% een goede palliatie, gedefinieerd als een remissie van minstens een half jaar, van de behandeling ondervond en dat slechts in enkele gevallen daarvan een blijvende genezing werd bereikt (hieraan zij de restrictie toegevoegd dat de gepubliceerde follow-up gegevens van deze laatste patiënten maximaal een periode van drie jaar beslaan). Gezien de selectie van de patiënten zijn deze resultaten echter zeker niet te verwaarlozen.

Vooral de ervaringen bij de patiënten in elke serie, bij wie de infusie met methotrexate als eerste behandeling werd ingesteld, zijn van belang. Bij een aantal van hen reageerde de tumor zodanig dat deze, hoewel te voren inoperabel, na de infusie operabel werd geacht en verwijderd werd; bij enkele patiënten geschiedde dit met succes. Enige andere patiënten werden in aansluiting op de infusie met een volledige tumordosis bestraald. Hierbij werden opvallende tumorregressies waargenomen. Op grond van deze uiteraard beperkte, maar niet ongunstige ervaringen, wordt de intra-arteriële infusie met methotrexate de laatste tijd vooral (en in enkele centra uitsluitend) in combinatie met chirurgie en/of radiotherapie toegepast bij nog niet eerder behandelde patiënten met tumoren, die met chirurgie en/of radiotherapie alléén niet of nauwelijks curatief behandelbaar zijn. Het lijkt nuttig thans de verschillende aspecten van deze combinatiebehandeling en de ervaringen, die daarmee zijn opgedaan, te bespreken.

Algemeen wordt bij deze combinatiebehandeling wat betreft de volgorde de infusie voorop geplaatst. De volgende overwegingen hebben hierbij een rol gespeeld. Reeds in 1962 hadden ESPINER e.a. de indruk dat een voorafgaande bestraling een infusie met een cytotoxikum ongunstig beïnvloedt. Deze indruk werd onder meer bevestigd door MALHERBE, SEALY, HELMAN en ANDERSON (1963), ESPINER en WESTBURY (1964) en ACQUARELLI, FEDER en GORDON (1964). Aanvankelijk konden echter niet alle onderzoekers haar onderschrijven, voornamelijk omdat in hun series bijna alle patiënten te voren bestraald waren, zodat een goede vergelijking niet mogelijk was (SULLIVAN, 1962a; NAHUM e.a., 1962; ROGERS e.a., 1964). Thans bestaat hierover echter algemeen eenstemmigheid. Vooral het onderzoek van HELMAN, MALHERBE, SEALY en ANDERSON (1965) heeft iedere twijfel hieromtrent weggenomen. Bij 36 reeds te voren bestraalde patiënten zagen zij na infusie met methotrexate slechts in 16 gevallen enige (< 50%) tumorregressie. De overige 20 patiënten vertoonden geen enkele reactie. Binnen 4 maanden na de infusie waren alle patiënten ten gevolge van hun tumor overleden. Bij 43 andere patiënten werd eerst geïnfundeerd en vervolgens bestraald. Van hen reageerden 36 patiënten gunstig op de infusie. Van de gehele groep waren ten tijde van de publikatie 23 patiënten ten gevolge van hun tumor overleden (de gemiddelde overlevingsduur was 8,1 maanden). De overige 20 patiënten waren in leven (sommigen met een recidief). De langste follow-up tijd was drie jaar. In beide groepen betrof het patiënten die op het moment dat de infusie begonnen werd, lokaal een zeer uitgebreid tumorproces hadden, zodat de selectie wat dit betreft weinig of geen invloed op de reactie van de tumor op de infusie gehad kan hebben. De auteurs zijn

geneigd een voorafgaande bestraling als een contra-indicatie voor een infusie te beschouwen. Het is overigens niet mogelijk hun (weinig uitvoerige) follow-up gegevens van de patiënten die met de combinatie infusie-bestraling werden behandeld op hun juiste waarde te schatten, omdat zij geen follow-up gegevens vermelden van een vergelijkbare groep patiënten, die alléén met bestraling werden behandeld.

Voor de ongunstige invloed van een voorafgaande bestraling op een infusie van een cytotoxikum zijn verschillende oorzaken aan te wijzen. Zowel oedeem (wanneer de bestraling kort tevoren plaatsvond) als fibrose en vaatafsluitingen (wanneer reeds enige tijd verlopen is) staan een goede verspreiding van het cytotoxikum over de tumor in de weg. Dit is op eenvoudige wijze aan te tonen door middel van de kleurstofinjectie: in bestraald gebied ontstaat een onregelmatige vlekkelijke verkleuring. Voorts heeft men de indruk dat het einde van de tolerantie van de normale weefsels in het doorstroomde gebied over het algemeen bij lagere doseringen wordt bereikt (BENSON e.a., 1963). Tenslotte is de kans op complicaties na een voorafgaande bestraling groter (hoofdstuk 8).

Omgekeerd heeft men niet de indruk dat een voorafgaande infusie een daarop volgende bestraling ongunstig beïnvloedt. ESPINER e.a. hebben dit reeds in 1962 naar voren gebracht. HELMAN e.a. (1965), die de meeste ervaring hebben met de combinatie infusie-bestraling (in deze volgorde), zagen bij 43 patiënten niet meer complicaties ten gevolge van de bestraling dan anders, terwijl dezelfde stralendosis werd toegediend, die gegeven zou zijn wanneer geen infusie had plaatsgevonden. Het effect van de bestraling op de tumor leek door de infusie zeker niet ongunstig beïnvloed te zijn. Uiteraard is veel meer ervaring nodig om tot een definitief oordeel over de invloed van een voorafgaande infusie op een bestraling te kunnen komen.

Hetgeen hierboven is opgemerkt over de invloed van een voorafgaande bestraling op een infusie geldt ook, zij het in veel mindere mate, voor een voorafgaande operatie. De invloed hiervan op een infusie is uiteraard geheel afhankelijk van hetgeen hierbij gedaan is. Vooral grote resecties waarbij takken van de arteria carotis externa zijn afgebonden, kunnen de vascularisatie van het tumorgebied veranderd hebben. Wanneer echter nog een geschikte zijtak voor canulatie aanwezig is, valt het over het algemeen wel mee (BURN, JOHNSTON, DAVIES en SELLWOOD, 1966). Omgekeerd heeft een infusie met methotrexate geen enkele nadelige invloed op een kort daarop volgende operatie. Hierop is reeds in 1962 door ESPINER en NAHUM e.a. gewezen. BENSON e.a. (1963) deelden deze mening niet geheel, maar zagen toch in ieder geval geen ernstige complicaties. ROUTLEDGE (1966), die het werk van ESPINER in Bristol voortzet, heeft

de meeste ervaring met de combinatie infusie-chirurgie (30 patiënten), welke hij bij vrijwel alle tumoren van tong, mondbodem, wang, onder- en bovenkaak toepast. Hij ondervond noch bij het prepareren noch bij de bloedstelping ongewone moeilijkheden. De wondgenezing verliep in alle gevallen zonder stoornissen. Plastieken sloegen normaal aan.

Het is van belang de operatie of de bestraling zo snel mogelijk op de infusie te laten volgen. In de praktijk wordt de bestraling meestal direct of enkele dagen na de beëindiging van de infusie begonnen. Met operatie wordt gewacht tot de normale weefsels in het doorstroomde gebied zich geheel van de inwerking van methotrexate hersteld hebben; dit is gewoonlijk na één week.

Men zou kunnen overwegen een infusie en een bestraling niet na elkaar, maar gelijktijdig te laten plaatsvinden. Men kan zich voorstellen dat dit eventueel betere resultaten zou geven. Het is opvallend dat het eigenlijk in geen enkel centrum gebruikelijk is. De reden is waarschijnlijk dat de lokale toxiciteit te ernstig wordt en dat of de dosis van het cytotoxicum of de stralendosis flink omlaag moet worden gebracht. Een bezwaar is voorts dat de effecten van de infusie en de bestraling niet meer afzonderlijk kunnen worden beoordeeld.

ROUTLEDGE (1966) heeft nog naar voren gebracht dat het wellicht van voordeel kan zijn de infusie tijdens en enkele dagen na de operatie voort te zetten. In de enkele gevallen waar hij dit gedaan heeft, zag hij geen stoornissen in de wondgenezing.

Essentieel bij de combinatiebehandeling is de vraag hoe ruim geëxci-deerd moet worden of hoe groot het bestralingsveld genomen moet worden, wanneer de tumor macroscopisch een duidelijke regressie heeft vertoond. Algemeen worden de oorspronkelijke afmetingen van de tumor hiervoor bepalend beschouwd, aangezien het niet bekend is of in een dergelijk geval de oorspronkelijke periferie van de tumor microscopisch tumor-vrij is geworden. In hoofdstuk 10 zal hierop nader worden terug-gekomen.

Over de resultaten van de bovengenoemde combinatiebehandeling kan nog weinig gezegd worden, omdat de ervaringen nog maar beperkt zijn. De eerste indrukken (HELMAN e.a., 1965; ROUTLEDGE, 1966) zijn niet ongunstig.

Tenslotte lijkt het nuttig in te gaan op de ervaringen, die tot nu toe zijn opgedaan bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van tijdens en na infusie met methotrexate uit de tumor genomen proefexcisies en van resectiepreparaten van tumoren, die kort te voren met methotrexate ge-infundeerd werden.

HAYES, WILKINS en MEREDITH (1964) hebben bij vijf patiënten met een plaveiselcelcarcinoom vóór, tijdens (dagelijks) en na de infusie met methotrexate proefexcisies uit de tumor genomen en deze onder het microscoop bekeken. Er bleek zich een aantal niet specifieke, geleidelijk in elkaar overgaande veranderingen te voltrekken; zij spreken van stadium I, II en III. Stadium I is gekenmerkt door lysis van de intercellulaire bruggen en de vorming van vacuolen in het cytoplasma. In stadium II vertonen ook de kernen veranderingen: sommige zijn pyknotisch, andere hebben een gezwollen aspect. Stadium III wordt gekenmerkt door uitgebreide necrose. Opvallend was dat in alle biopsieën, onafhankelijk van de mate van verwoesting van de tumor, tenminste enige intacte (overlevende) tumorcellen werden gezien. Er bestond geen verband tussen stadium I en het klinische verloop. Patiënten echter, bij wie in de proefexcisies stadium II en III werd gevonden, vertoonden allen klinisch een tumorregressie van minstens 50%. De auteurs vermelden niet of de biopsieën uit het centrum dan wel uit de periferie van de tumor werden genomen.

Studies waarbij vóór de infusie met methotrexate uit de rand van de tumor proefexcisies werden genomen en na een macroscopische regressie onder invloed van methotrexate uit het zelfde gebied (oorspronkelijke periferie van de tumor) wéér, zijn niet bekend.

Van meer belang zijn de bevindingen bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van geresecceerde tumoren, die vóór de operatie met methotrexate geïnfundeerd werden. In alle grote series komt wel een na infusie geopereerde patiënt voor, bij wie in het resectiepreparaat geen tumor meer kon worden aangetoond. Meestal echter (o.a. NAHUM e.a., 1962; BENSON e.a., 1963) werden bij de gevallen die na infusie geopereerd werden, in de resectiepreparaten nog kleine en grote verspreide tumornesten met centrale holtevorming gevonden. Daaromheen werden vaak vreemdlichaam-reuscellen gezien (plaat 8). Er was nogal eens een granulocyttaire en lymfocyttaire infiltratie. Daarnaast vond aanmaak van bindweefsel plaats. Deze veranderingen werden vooral aan de periferie van de tumor gezien. Het was vaak geenszins duidelijk welke betekenis aan de overgebleven tumornesten moest worden gehecht. Soms waren zij nauwelijks als tumor te herkennen. De patholoog-anatoom kon uiteraard geen uitsluitel geven over de levensvatbaarheid van dergelijke cellen. De plaats van de buitenste nog overgebleven tumornesten ten opzichte van de oorspronkelijke grens van de tumor wordt in deze beschrijvingen niet aangegeven. Vóór de infusie werden in deze gevallen geen proefexcisies uit de rand van de tumor genomen.

In hoofdstuk 10 zal worden ingegaan op het belang van het gericht

nemen van proefexcisies vóór en na infusie en van een zorgvuldig onderzoek van de post-infusie resectiepreparaten.

5-FLUOROURACIL

De meeste ervaring met dit middel in dit verband hebben JOHNSON, KISKEN en CURRERI (1965a). Zij beschrijven 70 patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied, die een adequate kuur met 5-fluorouracil via de arteria carotis externa ontvingen en ook anderszins te beoordelen waren.

Bij 61 van deze patiënten betrof het een plaveiselcelcarcinoom. Aanvankelijk werd de behandeling alleen toegepast bij uitbehandelde patiënten, hetgeen in bijna alle gevallen betekende dat reeds met een volledige tumordosis bestraald was, terwijl operatie niet in aanmerking kwam. De resultaten in deze groep die 14 patiënten omvatte, waren slecht: slechts in 2 gevallen werd enige (<50%) tumorregressie gezien, de overige 12 patiënten vertoonden geen enkele objectieve verbetering. Deze patiënten werden bijna allen vóór medio 1962 behandeld. In diezelfde periode werd echter bij enkele tevoren nog onbehandelde patiënten een zeer gunstige reactie op de infusie waargenomen. Eén en ander heeft er toe geleid, dat deze onderzoekers de behandeling vanaf dat tijdstip bijna uitsluitend bij nog onbehandelde patiënten met lokaal zeer uitgebreide tumoren hebben toegepast (JOHNSON e.a., 1962).

Van de hierboven genoemde 61 patiënten betrof het dan ook in 47 gevallen een tevoren nog niet behandelde patiënt. Van hen reageerden 37 gunstig, van wie 28 met een regressie van meer dan 50%. Bij 8 van hen werd macroscopisch een volledige tumorregressie waargenomen. Bij deze 8 patiënten bevatten na de infusie genomen proefexcisies echter in alle gevallen nog tumor. De duur van de remissies was over het algemeen zeer kort (na circa 6 weken begon de tumor over het algemeen weer uit te groeien). Op grond van deze ervaringen worden door deze onderzoekers thans alle patiënten 3 weken na de infusie geopereerd of bestraald. Ook na infusie met 5-fluorouracil kan bij bestraling een volledige tumordosis gegeven worden zonder dat meer complicaties voorkomen. Evenals de infusie met methotrexate wordt dus ook die met 5-fluorouracil thans vooral als onderdeel van een combinatiebehandeling met chirurgie en/of radiotherapie toegepast.

Het percentage van de patiënten uit de bovengenoemde serie van JOHNSON e.a. (1965a), dat een tumorregressie van meer dan 50% vertoonde, is, wanneer het op de gehele groep wordt betrokken, 46%; wanneer het echter uitsluitend wordt betrokken op de tevoren nog niet

behandelde patiënten bedraagt dit percentage 60%. Wanneer het eerste getal (46%) wordt vergeleken met het overeenkomstige voor methotrexate (60-75%), blijkt dit voor methotrexate duidelijk gunstiger te liggen. Een vergelijking van het tweede getal (60%) met een overeenkomstig getal voor methotrexate is niet mogelijk, omdat dit laatste niet is op te maken uit de gegevens van de onderzoekers (HELMAN e.a., 1965; ROUTLEDGE 1966) die de meeste ervaring hebben met methotrexate bij nog niet eerder behandelde patiënten. Het is echter, gezien hetgeen op blz. 100 over de ongunstige invloed van een voorafgaande bestraling en/of operatie op een infusie is gezegd, zeer waarschijnlijk dat dit getal voor methotrexate ook duidelijk gunstiger zal zijn. Ook de follow-up gegevens van HELMAN e.a. (1965, blz. 100) en JOHNSON e.a. (1965b) zijn moeilijk te vergelijken, omdat de laatste auteurs deze alleen geven voor carcinomen in de mondholte, zodat de selectie van de patiënten voor beide series niet gelijk is. Ook de gegevens van JOHNSON e.a. zijn bemoedigend: na 12 tot 32 maanden na de infusie zijn van de 28 patiënten, om wie het hier gaat, nog 16 in leven, van wie 15 zonder recidief. De ervaringen van andere onderzoekers die met 5-fluorouracil hebben gewerkt (TARR, 1962; HELSPER en DE MOSS, 1964; JESSE e.a., 1964) zijn zeer beperkt. Alleen MONTAGNIER, MEUNIER en GHOUADNI (1965) hebben een redelijke ervaring: 46 patiënten. Deze auteurs zagen bij 38 van hen een gunstige reactie, maar geven de regressie niet in een percentage van de oorspronkelijke grootte van de tumor aan.

Aangezien 5-fluorouracil in dit verband veel minder is toegepast dan methotrexate, is het op dit moment niet mogelijk een definitieve uitspraak te doen, welke van deze twee middelen bij plaveiselcelcarcinomen de beste resultaten geeft. De voorlopige resultaten van 5-fluorouracil liggen echter in ieder geval niet beter dan die van methotrexate. Gezien het feit dat men met methotrexate veel meer ervaring heeft dan met 5-fluorouracil en gezien hetgeen op blz. 88 over de toxiciteit van beide agentia is opgemerkt, lijkt methotrexate op dit moment dan ook het middel der keuze wanneer het een plaveiselcelcarcinoom betreft. Van belang is hierbij de praktische overweging dat wanneer de tumor niet reageert op een kuur met methotrexate over het algemeen reeds een week daarna een kuur met 5-fluorouracil kan worden gegeven. Omgekeerd is dit pas na 2 tot 3 weken mogelijk. Dit betekent dat de behandeling zeer langdurig wordt; op de bezwaren hiervan is reeds op blz. 86 ingegaan.

Andere tumortypen kwamen, evenals dat voor methotrexate het geval was, ook in de series van met 5-fluorouracil geïnfundeerde patiënten weinig voor. JOHNSON e.a. (1965a) pasten dit middel toe bij twee cylindromen en twee maligne meningezwellen van de glandula parotis. In alle

vier de gevallen vertoonde de tumor een regressie van meer dan 50%. HELSPER e.a. (1964) beschrijven 2 patiënten met een adenocarcinoom, die beiden met een volledige tumorregressie reageerden. Hoewel deze getallen geen definitieve conclusie toelaten, lijkt het toch op grond van deze ervaringen juist bij adenocarcinomen of verwante tumoren voorlopig 5-fluorouracil als eerste cytotoxicum te gebruiken (hierbij speelt ook de overweging een rol dat adenocarcinomen van het maag-darmkanaal in een niet onbelangrijk percentage gevoelig zijn voor dit middel, terwijl die tumoren over het algemeen niet op andere cytotoxica reageren — FRENKEL, 1965).

Ook hier is geen gericht onderzoek verricht om te trachten uit te maken of een tumor, wanneer deze macroscopisch op de infusie een duidelijke regressie heeft vertoond, ook microscopisch kleiner is geworden.

8

Complicaties

Men onderscheidt drie groepen complicaties: (1) die ten gevolge van de katheterisatie; (2) die ten gevolge van het cytotoxicum; (3) die van algemene aard.

COMPLICATIES TEN GEVOLGE VAN DE KATHETERISATIE

De meest gevreesde complicatie is in dit verband de hemiparese (hemiplegie). Hoewel het niet onmogelijk is dat deze in een aantal in de literatuur beschreven gevallen het gevolg was van een toxische invloed op het hersenweefsel door de gebruikte antimetabooliet, wanneer die door een verkeerde positie van de katheter in plaats van in de arteria carotis externa in de arteria carotis interna terechtkwam (blz. 111), lijkt de oorzaak hiervan in de meeste gevallen van vasculaire aard te zijn (o.a. ROGERS e.a., 1964; ESPINER, 1966). Vooral het meestal acute ontstaan pleit hiervoor. Bovendien wordt deze complicatie niet zelden in de eerste 24 tot 48 uur na de operatie gezien, wanneer nog geen of weinig cytotoxicum is geïnfundeerd (o.a. BURN e.a., 1966). Er zijn verschillende mogelijkheden denkbaar. De waarschijnlijkste is dat aan de punt van de katheter gevormde stolsels losraken en in de arteria carotis interna terechtkomen. Wanneer de hemiparese direct in aansluiting op het doorspuiten van een verstopte katheter ontstaat, is dit zeker de oorzaak. Het zelfde is mogelijk wanneer zich thrombi vormen op intima-laesies, die kunnen ontstaan als gevolg van de manipulatie aan de carotis-bifurcatie tijdens de operatie of als gevolg van irritatie door de punt van de katheter. Voorts kan door de aanwezigheid van een katheter in het gebied van de bifurcatie een asymptomatisch atherosclerotisch proces worden veranderd in het klinische beeld van de arteria carotis interna thrombose. Wellicht kunnen dergelijke plaques ook door de katheter worden losgewoeld. Ook kan deze complicatie ontstaan als gevolg van het in verband met een ernstige bloeding noodzakelijk geworden afbinden van de arteria carotis communis. Ten-

slotte kan zij veroorzaakt worden door een luchtembolie, wanneer door onoplettendheid de infusieflessen niet tijdig worden verwisseld.

Deze complicatie kwam in de series van ROGERS e.a. (1964), JOHNSON e.a. (1965a), ESPINER (1966) en BURN e.a. (1966) respectievelijk 25 maal op 251 patiënten, 7 maal op 74, 11 maal op 91 en 6 maal op 45 patiënten voor. Hieronder zijn ook die gevallen gerekend, waarbij slechts een aanduiding van een cerebrale complicatie in bovengenoemde zin bestond. In veruit de meeste gevallen komt het spoedig tot een volledig herstel (ROGERS e.a.). In de series van JOHNSON e.a. en ESPINER was dit respectievelijk voor 7 van de 7 en 10 van de 11 patiënten het geval. De ervaringen van BURN e.a. liggen wat dit betreft duidelijk ongunstiger: slechts 2 van de 6 patiënten om wie het hier ging, genazen geheel.

De meeste auteurs brengen duidelijk naar voren dat deze complicatie, zoals op grond van de beschouwing over de etiologie ervan te verwachten is, vooral voorkwam wanneer, zoals aanvankelijk gebruikelijk was, de katheter via de arteria carotis communis in de arteria carotis externa werd ingebracht, en ook, zij het in mindere mate, wanneer de canulatie via de arteria thyreoidea superior werd verricht. Wanneer echter de arteria temporalis superficialis hiervoor werd gebruikt, werd deze complicatie slechts zelden gezien. Dit vat verdient dan ook, mede om andere redenen (blz. 61), de voorkeur. Wanneer het niet voor de canulatie gebruikt kan worden (blz. 61) en de katheter dus via een incisie in de hals moet worden ingebracht, zij men uiterst voorzichtig en vermijde iedere onnodige manipulatie. Hoewel het in dat geval aantrekkelijk is lage takken van de arteria carotis externa, die niet meedoen aan de vaatvoorziening van de tumor, af te binden, lijkt dit op grond van het bovenstaande alleen verantwoord bij betrekkelijk jonge patiënten. Algemeen wordt aan de infusievloeistof heparine toegevoegd (blz. 65) om de kans op stolselvorming in en aan het uiteinde van de katheter te verkleinen. Het is te overwegen ook profylactische antistollingstherapie per os te geven, vooral wanneer via de arteria temporalis superficialis wordt geïnfundeerd (een eventuele bloeding is in dat geval op eenvoudige wijze te stelpen; zie blz. 62).

Het is van groot belang zowel de patiënt als de verpleging goed te instrueren, dat zij in geval van lekkage direct waarschuwen. Deze is bijna altijd het eerste teken dat de katheter verstopt is. In dat geval blijft de pomp namelijk over het algemeen dezelfde hoeveelheid vloeistof per tijdseenheid verwerken. De druk in het gedeelte van het infusiesysteem tussen de pomp en de patiënt loopt hierdoor op. Op een gegeven moment ontstaat dan lekkage, meestal op de plaats waar de siliconslang met de katheter is verbonden (blz. 72). Soms is de lekkage primair. Zij is dan het gevolg

van een onvakkundige aansluiting van de verschillende onderdelen van het infusiesysteem of van materiaalmoetheid. De laatste ontstaat een enkele maal na enige weken in de siliconslang op de plaatsen, waar deze in de pomp steeds weer door de draaiende schijf wordt dichtgedrukt (blz. 71); er ontstaan dan barstjes in de slang. Bij primaire lekkage bestaat de kans dat bloed in de katheter terug stroomt. Na korte tijd is dit gestold en de katheter verstopt. Of de verstopping primair dan wel secundair is, is gemakkelijk uit te maken: wanneer zich bloed in de katheter bevindt is zij secundair.

Verstopping van de katheter is te verhelpen door deze door te spuiten met fysiologische zoutoplossing. Het beste kan hiervoor een mantouxspuit genomen worden. Bij gebruik van een spuit met een grotere doorsnede moet namelijk zeer veel kracht gezet worden. Juist het aanvoelen hoe groot de weerstand is die overwonnen moet worden, is, zoals uit het volgende zal blijken, bijzonder belangrijk. Wanneer een primaire verstopping nog maar kort bestaat, behoeft bij doorspuiten met de mantouxspuit over het algemeen nauwelijks enige druk te worden uitgeoefend. Men krijgt de indruk dat in die gevallen een stolsel als een klep voor het uiteinde van de katheter ligt. Met lichte druk wordt deze klep teruggeslagen. Vooral wanneer veel kracht moet worden gezet, bestaat de kans dat een stolsel in de arteria carotis interna schiet. Dit geldt vooral wanneer de katheter via de arteria temporalis superficialis is ingebracht en dan in het bijzonder als hij tot vlak bij de bifurcatie is opgeschoven. In het laatste geval lijkt het dan ook verstandig de infusie te stoppen of een nieuwe katheter in te brengen. Wanneer via de arteria thyreoidea superior is gecanuleerd, is aan het doorspuiten geen gevaar verbonden, zolang de katheter nog in de juiste positie ligt. De positie is echter bij een verstopte katheter niet te bepalen. Men zij dus ook hier uiterst voorzichtig. Een secundaire verstopping is bij goede oplettendheid van de patiënt en de verpleging bijna altijd te voorkomen (bovendien is de primaire lekkage zeer zeldzaam). Of men in dit geval zal doorspuiten hangt o.a. af van de wijze, waarop de katheter is ingebracht. Moge uit het voorgaande blijken dat het doorspuiten van een verstopte katheter door ervaren handen dient te geschieden (zie voor onze eigen ervaringen wat dit betreft blz. 115).

Het afklemmen van de katheter na de eerste kuur is ernstig af te raden (blz. 73). Wanneer men de tweede kuur wil beginnen, moet over het algemeen met zeer veel kracht worden doorgespoten om de katheter weer doorgankelijk te krijgen. OETTGEN e.a. (1963) en FEDER, ACQUARELLI en GORDON (1964) zagen elk zes maal een cerebrovasculair accident. Dit ontstond in respectievelijk vier en drie gevallen direct na het doorspuiten van de katheter, vóór het begin van de tweede kuur.

NAHUM e.a. (1963) sonderen een verstopte katheter wanneer het niet gelukt met behulp van doorspuiten de doorankelijkheid ervan te herstellen. Het lijkt een hachelijke onderneming.

Om elke kans op een cerebrale complicatie uit te sluiten stelt MARK (1964) voor in alle gevallen de arteria carotis externa aan de basis af te binden en de katheter distaal van de ligatuur in te brengen. BENSON e.a. (1963) hebben echter duidelijk aangetoond, dat in dat geval de vascularisatie van het oorspronkelijke stroomgebied van deze arteria carotis externa voor het grootste gedeelte door die van de andere zijde wordt overgenomen. Het cytotoxicum komt daardoor slechts in een klein gebied terecht, waarin al spoedig oedeem en later veranderingen, die wijzen op een ischemische necrose, optreden. Deze door MARK aanbevolen methode lijkt dus weinig zinvol.

Wanneer zich verschijnselen voordoen, die op een cerebrale complicatie wijzen, wordt de toediening van het cytotoxicum onmiddellijk gestaakt. Sommige auteurs (o.a. JOHNSON e.a., 1965a) spuiten direct enkele milliliters van een 1% procaine-oplossing in de katheter om een eventuele spastische component te bestrijden. Het lijkt verstandig de patiënt te hepariniseren. De positie van de katheter wordt gecontroleerd. Blijkt de punt in de arteria carotis communis of in de arteria carotis interna te liggen, dan wordt de katheter voorzichtig iets teruggetrokken. Wanneer het op deze wijze niet gelukt de katheter weer in de juiste positie te brengen, wordt deze verwijderd.

Een complicatie, die aanvankelijk, toen meestal via de arteria carotis communis werd gecanuleerd, in de literatuur nogal eens beschreven werd (o.a. OETTGEN e.a., 1963), is het spontaan loslaten van de katheter. Aangezien de canulatie tegenwoordig algemeen via een zijtak van de arteria carotis externa wordt verricht (blz. 62) en daarbij een goede fixatie mogelijk is, wordt deze complicatie thans bij een goede techniek niet meer gezien. Ook lekkage van het cytotoxicum in de weefsels en hematoomvorming komen om dezelfde reden nog maar zelden voor. Wanneer een zwelling in het operatiegebied ontstaat, wordt de infusie direct gestopt. Over het algemeen wordt de wond geopend. Het hangt dan van de bevindingen af of de infusie al dan niet kan worden voortgezet.

Aan enkele andere complicaties, die als gevolg van een verkeerd uitgevoerde techniek kunnen voorkomen, is reeds in hoofdstuk 5 aandacht besteed (blz. 53, 57 en 59).

Het is welhaast overbodig op te merken dat alle voorzorgen genomen dienen te worden om een wondinfectie te voorkomen. Deze is vooral in de hals gevreesd (SULLIVAN, 1963). Wanneer de infectie zich daar in de diepte uitbreidt, kunnen ernstige bloedingen ontstaan, waarbij afbinden

van de arteria carotis communis noodzakelijk kan zijn. Wanneer het niet snel gelukt een infectie in dit gebied te beteugelen, dient de katheter dan ook verwijderd te worden. Bij alle handelingen, die aan het infusiesysteem verricht worden, zoals het controleren van de positie van de katheter (blz. 64), dient de steriliteit streng in acht te worden genomen. Bij een geïnfecteerd systeem is de kans op een sepsis groot. Wanneer de temperatuur oploopt zonder dat daar direct een duidelijke oorzaak voor gevonden kan worden, is het verstandig uit het infusiesysteem te kweken en een bloedkweek af te nemen. Antibiotica worden niet profylactisch gegeven, ook niet met het oog op eventuele andere infecties (blz. 113).

Een indruk over de frequentie, waarin deze complicaties voorkomen, is te verkrijgen uit de gegevens van ROGERS e.a. (1964). Op 251 patiënten (van wie 187 met een tumor in het stroomgebied van de arteria carotis externa) welke zij met intra-arteriële infusie behandelden, zagen zij in 2,4% der gevallen een 'major' wondinfectie en in 4% een sepsis.

Op blz. 62 is reeds gesproken over de complicatie die zich bij de verwijdering van de katheter kan voordoen.

COMPLICATIES TEN GEVOLGE VAN HET CYTOTOXICUM

In hoofdstuk 6 is uiteengezet dat de behandeling pas adequaat genoemd kan worden, wanneer de normale weefsels in het doorstroomde gebied duidelijk door het cytotoxicum beschadigd zijn. Bij het gebruik van methotrexate wordt dit over het algemeen pas bereikt bij een dosering, waarbij zich ook toxische verschijnselen in de rest van het lichaam voordoen (blz. 82). Tot op zekere hoogte zijn de bijwerkingen van het cytotoxicum dan ook niet als complicaties te beschouwen. Pas wanneer zij een zekere grens overschrijden, dienen zij als zodanig gezien te worden.

Lokaal, in het doorstroomde gebied, zal het bij een adequaat beleid tijdens een kuur met een antimetaboolt nooit zover behoeven te komen. De veranderingen in huid en slijmvlies etc. (blz. 81 en 88) ontstaan geleidelijk, zodat de toediening van het cytotoxicum in alle gevallen op tijd kan worden gestaakt. Wel komt er een enkele maal lokaal een complicatie voor, die dan wellicht door het cytotoxicum geïnduceerd werd. Hoewel een ernstige bloeding uit de tumor nog al eens voorkomt in het natuurlijke beloop van tumoren in het hoofd- en halsgebied, heeft men nl. de indruk dat verval van een tumor ten gevolge van de inwerking van een cytotoxicum de kans daarop verhoogt.

Uit diverse publikaties (o.a. MALHERBE e.a., 1963; ROUTLEDGE, 1966) blijkt dat methotrexate, wanneer dit ten gevolge van een verkeerde positie

van de katheter in de arteria carotis interna terecht komt, toxisch voor het hersenweefsel kan zijn. Over de mate hiervan bestaat geen eenstemmigheid. Dit blijkt vooral uit de uiteenlopende ervaringen, die wat dit betreft zijn opgedaan bij de toediening van het middel via de arteria carotis interna bij hersentumoren. GREENHOUSE, NEUBURGER en BOWERMAN (1964) verklaren een aantal ernstige neurologische complicaties, die zij hierbij waarnamen, uit een directe toxische werking van methotrexate op het hersenweefsel. LUYENDIJK e.a. (1965) daarentegen hebben de ervaring dat methotrexate op het normale hersenweefsel geen ernstig toxisch effect heeft. NAHUM e.a. (1963) beschrijven een patiënt met een antrumcarcinoom die methotrexate via de arteria carotis externa kreeg toegediend. Na drie dagen ontwikkelde zich plotseling een afasie. Nadat de toediening van het cytotoxikum gestopt was, trad snel herstel in. Drie dagen later werd de behandeling weer hervat. Na enkele uren werd de patiënt comateus en kreeg insulpen. Ondanks onmiddellijke beëindiging van de infusie ging de toestand snel achteruit en de patiënt overleed na enkele dagen. Bij obductie werd in cerebro een uitgebreide vasculitis, vooral van de middelgrote en kleine arteriën gevonden. LUYENDIJK e.a. (1965) onderzochten bij obductie van enige na infusie overleden patiënten nauwkeurig de hersenvaten; zij konden noch in noch rondom de vaatwanden enige afwijking vaststellen. ROUTLEDGE (1965) trof bij pathologisch-anatomisch onderzoek van na een infusie met methotrexate geresceerde tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa, steeds vaten met een normaal aspect aan. De bevinding van NAHUM e.a. (1963) lijkt dus in ieder geval een uitzondering te zijn en is nadien ook niet meer beschreven.

Ook 5-fluorouracil kan bij overloop in de arteria carotis interna cerebrale complicaties veroorzaken (HELSPER e.a., 1964).

Met behulp van een zorgvuldige fixatie van de katheter en een regelmatig controle van de ligging ervan (blz. 64), zal overloop van het cytotoxikum in de arteria carotis interna vrijwel altijd voorkómen kunnen worden. Hoe gehandeld dient te worden wanneer zich cerebrale verschijnselen voordoen, is reeds op blz. 110 besproken.

Hoewel het ook in alle gevallen voorkómen kan worden dat de toxische verschijnselen in de rest van het lichaam de grens, waarboven zij als complicatie beschouwd dienen te worden, overschrijden (op het belang van een goede nierfunctie is in dit verband op blz. 82 gewezen), kan toch de algehele vergiftiging met het cytotoxikum, hoewel nog binnen de 'norm' vallend, de patiënt predisponeren voor een aantal hieronder te bespreken algemene complicaties. Vooral het feit dat de weerstand tegen infecties verlaagd wordt, is in dit verband van belang.

Het lijkt nuttig hier een enkele opmerking te maken over de risico's, die voor een eventuele progenituur aan het gebruik van cytotoxica in het algemeen zijn verbonden. Op grond van theoretische overwegingen en uit dierexperimenten verkregen gegevens (VAN DONGEN, 1966), lijkt het juist deze risico's niet te onderschatten. Dit geldt niet alleen met betrekking tot de ongeboren vrucht bij zwangere patiënten. Ook het nageslacht van vroeger met cytotoxica behandelde patiënten kan wellicht ten gevolge van beschadiging van de ovaria of testes van deze patiënten verborgen of manifeste afwijkingen vertonen. Wij adviseren daarom patiënten in de geslachtsrijpe periode ervoor zorg te dragen dat in de eerste tijd na de behandeling geen bevruchting plaatsvindt.

ALGEMENE COMPLICATIES

Bovenaan staan hier de luchtweginfecties. In sommige series zijn zij zelfs de meest voorkomende complicatie (ROUTLEDGE, 1966). Hiervoor zijn verschillende oorzaken aan te wijzen. Het grootste gedeelte van de patiënten bestaat uit mannen boven de 50 jaar. Een belangrijk percentage van hen heeft een chronische bronchitis. De canulatie wordt vrijwel altijd onder narcose verricht. De bewegingsvrijheid van de patiënt is beperkt; tegen het einde van een kuur ligt hij over het algemeen het liefst rustig in zijn bed. De algemene conditie van de patiënt gaat tijdens de kuur ook nog achteruit, omdat het eten en drinken in verband met de pijnlijke mucositis in de mond-keelholte steeds moeilijker gaat. Tenslotte is de weerstand tegen infecties door de antimetaboliëet verlaagd. Het is dan ook van belang een patiënt met een chronische bronchitis reeds preoperatief te laten beginnen met fysische therapie. Ook is het verstandig in een dergelijk geval reeds direct een sputum-kweek in te zetten, opdat men, wanneer complicaties ontstaan, de verwekker met een grote mate van waarschijnlijkheid kent.

Een aantal van de hierboven genoemde factoren predisponeren ook voor thrombotische processen met als eventueel gevolg een longembolie. Snelle mobilisatie is dan ook gewenst.

Bij hart- en hypertensiepatiënten zij men zuinig met de hoeveelheid zout die geïnfundeerd wordt. In dergelijke gevallen is het ook verstandig niet meer dan 500 ml per dag te infunderen. Bij grotere hoeveelheden kan gemakkelijk insufficiëntia cordis ontstaan.

Het zal duidelijk zijn dat vele van de hierboven genoemde complicaties meer voorkomen naarmate langer (in de zin van meer dan één kuur) be-

handeld wordt. Voorts wordt er door vrijwel alle onderzoekers de nadruk op gelegd, dat na een voorafgaande bestraling meer complicaties, vooral ten gevolge van de katheterisatie, voorkomen.

Een overzicht over de complicaties van de behandeling zou onvolledig zijn, wanneer niet tevens een indruk wordt gegeven over de mortaliteit. Voor de series van ROGERS e.a. (1964), JOHNSON e.a. (1965a) en ESPINER (1966) bedroeg de mortaliteit respectievelijk 6,9%, 6% en 3,5%.

Samenvattend kan men zeggen dat vele en ook dodelijke complicaties mogelijk zijn. De hierboven gegeven mortaliteitspercentages van enkele grote series illustreren dit maar al te duidelijk. Men dient echter wel te bedenken dat het hier de eerste ervaringen betrof, en dan bij een groep patiënten, die vrijwel allen reeds vóór de behandeling in een bijzonder slechte toestand verkeerden. Algemeen bestaat dan ook de indruk dat de meeste complicaties vermeden kunnen worden, wanneer een zorgvuldige selectie van de patiënten plaatsvindt (hoofdstuk 10) en wanneer zowel de techniek als het verdere beleid van de infusie volgens de thans daarover geldende, in de vorige hoofdstukken beschreven, opvattingen worden uitgevoerd. Het is daarbij van groot belang de patiënt van te voren goed op de hoogte te stellen van wat er gaat gebeuren. Tijdens de infusie dient vooral ook veel zorg te worden besteed aan de mentale begeleiding van de patiënt. Goed getraind verplegend personeel is onmisbaar.

9

Eigen patiënten

De door ons uitsluitend met infusie of met een combinatie hiervan met radiotherapie en/of chirurgie behandelde patiënten worden hieronder in chronologische volgorde naar de datum van canulatie besproken. De patiënten 14 en 15 werden in het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen behandeld, wat betreft de infusie door Dr. J. OLDHOFF, wat betreft de bestraling door Dr. H. C. STAM.

Voor de gevolgde methode wordt verwezen naar hoofdstuk 5. Wanneer methotrexate werd toegediend gebeurde dit altijd in combinatie met leucovorin (blz. 78). Op het beleid tijdens de infusie wordt niet voor iedere patiënt ingegaan. Hiervoor wordt verwezen naar hetgeen daarover gezegd is in hoofdstuk 6. Ook de toxische verschijnselen die zich ten gevolge van de toediening van het cytotoxicum voordeden, worden niet genoemd, wanneer zij als 'normaal' te beschouwen waren. In hoofdstuk 6 is hieraan reeds voldoende aandacht besteed. Verstopping van de katheter kwam tien maal voor (twee maal was zij een gevolg van lekkage); in alle gevallen kon de katheter weer doorgankelijk gemaakt worden zonder dat zich daarbij verdere complicaties voordeden (hoofdstuk 8). De andere complicaties worden alle in de ziektegeschiedenissen besproken. Wanneer de patiënt in aansluiting op de infusie geopereerd werd, wordt niet een gedetailleerd verslag van de operatie gegeven. Slechts de aspecten hiervan die met betrekking tot de combinatiebehandeling van belang waren, worden besproken. Dit geldt ook min of meer voor de gevallen waarbij na de infusie bestraald werd. Waar röntgen-dieptetherapie gebruikt werd, golden over het algemeen de volgende condities: buisspanning 200-250 KV, filtering 1 mm Cu tot 1 Th., focus-huidafstand 40 tot 50 cm. Wanneer telecobalt werd gebruikt was de gebruikelijke bron-huidafstand 70 tot 80 cm. Steeds was de oorspronkelijke grootte van de tumor het uitgangspunt bij de bepaling van het bestralingsveld(en). De reactie op de bestraling was, behalve bij patiënt 14, niet ernstiger dan wij in overeenkomstige, niet met infusie voorbehandelde gevallen plegen te zien.

PATIËNT 1, 64/490, bezocht in mei 1964 op 75-jarige leeftijd voor het eerst de polikliniek met een uitgebreid recidief van een carcinoma solidum van de glandula parotis links. In 1962 was hij hiervoor elders geopereerd en daarna bestraald met röntgen-dieptetherapie (2000 R tumordosis in 14 dagen). Thans werd de gehele parotisstreek ingenomen door een vast aanvoelende, op de onderlaag (os zygomaticum) vastzittende zwelling, die over een groot gebied in de huid van de wang was doorgroeid. Op twee plaatsen dreigde de tumor door de huid door te breken. In de hals werden enkele beweeglijke verdachte kliertjes gevoeld. Op de thoraxfoto werden in de longen geen voor metastasen verdachte afwijkingen gezien.

De kans op radicaliteit bij operatie leek erg klein, terwijl dit een zeer mutilerende ingreep betekend zou hebben. Gezien de uitbreiding van deze over het algemeen niet bijzonder stralengevoelige tumor en het feit dat het gebied reeds eerder, zij het met een betrekkelijk lage dosis, bestraald was, leek radiotherapie weinig zinvol.

In juni 1964 werd de arteria carotis externa sinistra via de arteria thyreoidea superior gecanuleerd. Op de carotisbifurcatie lagen twee suspecte klieren, die werden uitgenomen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek bleken zij beide carcinoom te bevatten. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. Tijdens de eerste kuur ontwikkelde zich hoge koorts. Zowel uit het bloed als uit het infusiesysteem werden flavobacteriën gekweekt. De temperatuur daalde snel op chloramfenicol. De tumor reageerde uitstekend op de behandeling: de massa nam zeker met 50% af, de intracutane uitbreiding werd duidelijk minder. De kans op radicaliteit bij resectie leek toegenomen. Om meer zekerheid over de uitbreiding van de tumor te hebben werden rondom de zichtbare en voelbare rand van de tumor multiële proefexcisies genomen; deze bevatten geen van alle tumor. In juli 1964 werd de tumor geëxcideerd (waarbij ongeveer de oorspronkelijke grens van de tumor werd aangehouden) en werd en block een totaal halskliertoeilet verricht. Het ontstane huiddefect werd bedekt met een gespleten huidlap. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het resectiepreparaat leek de tumor lokaal radicaal verwijderd. De halsklieren bevatten echter bijna alle carcinoom, terwijl tevens een uitgebreide lymphangitis carcinomatosa bestond, die aan de ondergrens van het preparaat tot zeer dicht aan het oppervlak kwam.

Deze metastasering heeft het verdere verloop van de ziekte beheerst. Eerst (begin 1965) ontstond supraclaviculair en achter het oor een vast aanvoelende infiltratie. Later openbaarde zich een uitgebreide huidmetastasering, eerst laag in de hals, toen rondom de clavicula, later op de thoraxwand. Medio 1965 openbaarden zich botmetastasen. De behandeling van de verschillende metastasen bestond steeds uit palliatieve be-

straling. Patiënt is op 29-11-1965 overleden. Lokaal, in het gebied van de primaire tumor, was althans klinisch, geen recidief ontstaan (er werd geen obductie verricht).

PATIËNT 2, 55/188, was reeds sinds 1955 (toen 41 jaar oud) bij ons bekend wegens een sarcoom (waarschijnlijk reticulo-sarcoom) van de processus alveolaris van de linker bovenkaak. Patiënt werd toen bestraald met röntgen-dieptetherapie (2500 R tumordosis in 2½ week). De tumor reageerde hierop uitstekend en er heeft zich links geen recidief voorgedaan. In 1961 ontwikkelde zich echter een zwelling ter plaatse van de fossa canina van de rechter bovenkaak. Deze werd elders niet radicaal verwijderd. Ook nu bleek men te doen te hebben met een sarcoom, dat moeilijk verder te differentiëren was, maar het meest deed denken aan een fibrosarcoom. Patiënt werd bestraald met röntgen-dieptetherapie (3500 R tumordosis in 3 weken). Aanvankelijk ging alles goed tot patiënt eind 1963 begon te klagen over pijn in de rechter bovenkaak. Op de röntgenfoto's van de neusbijholten werd een egale sluiering van de rechter sinus maxillaris gezien. Begin 1964 werd een operatie volgens Luc-Caldwell verricht. In de sinus werd verdikt, verdacht uitzend slijmvlies aangetroffen. Proefexcisies hieruit bleken alle fibrosarcoom te bevatten. Patiënt werd vervolgens, in februari 1964, bestraald met telecobalt op het rechter antrum en omgeving (5200 R tumordosis in 3 weken).

Reeds enkele maanden later kreeg patiënt toenemend last van neusbloedingen rechts, terwijl de rechter wang dikker werd. Ter plaatse van de fossa canina groeide tumor door de bij de operatie volgens Luc gemaakte opening in de voorwand van het antrum. Op de planigrammen van de neusbijholten werd een sluiering van alle sinussen aan de rechter kant gezien, terwijl de mediale wand van het antrum, en ook de normale celstructuur van de ethmoïden niet meer aanwezig waren. Er werd toen (juli 1964) een bovenkaakresectie verricht waarbij een gedeelte van de orbitabodem werd meegenomen. De ethmoïden werden uitgeruimd. In de bodem van de orbita bevond zich een tumoruitloper naar de schedelbasis. Radicaliteit was niet mogelijk. Patiënt werd in verband hiermee aanvullend op het gebied van de ethmoïden en het sphenoid bestraald met telecobalt (5100 R tumordosis in 2½ week). Reeds snel ontwikkelde zich een recidief op diverse plaatsen in de operatieholte, waaruit patiënt frequent bloedde. Patiënt had veel pijn in de rechter gelaatshelft.

Aangezien patiënt van het lokale recidief veel klachten had, in de hals geen verdachte klieren werden gevoeld, op de thoraxfoto geen metastasen aantoonbaar waren en chirurgisch-radiotherapeutisch geen mogelijkheden meer aanwezig waren (ook niet palliatief), werd besloten methotrexate via

de arteria carotis externa dextra te infunderen. Patiënt kreeg in december 1964 één kuur met methotrexate via een in de arteria thyreoidea superior ingebrachte katheter. Ondanks een hoge dosis methotrexate (750 mg) ontstond slechts een matige beenmergdepressie. Regelmatige controle van de positie van de katheter werd niet verricht, zodat het niet zeker is dat het middel ter plaatse van de tumor is gekomen, terwijl bovendien het recidief voor een belangrijk deel door de arteria carotis interna werd verzorgd. Wat hiervan ook de oorzaak moge zijn geweest, de tumor reageerde in ieder geval niet. Na beëindiging van de infusie was het proces snel progressief. Op 12-4-1965 is patiënt overleden.

PATIËNT 3, 62/1250, een thans 72-jarige vrouw, is reeds sinds december 1962 bij ons onder behandeling. Zij kwam toen met een in de huid doorgegroeid plaveiselcelcarcinoom in de linker mediale ooghoek, dat reeds in augustus 1962 elders bestraald was. De tumor werd met het onderliggende bot begin 1963 geëxcideerd. Aangezien de randen van het resectiepreparaat bij pathologisch-anatomisch onderzoek tumorvrij bleken, werd enige maanden later het ontstane defect in enkele zittingen met plastieken gesloten. Begin 1964 werd de wang onder de plastieklap, in de buccolabiale plooï, dikker. Het voelde duidelijk als een recidief aan. In maart 1964 werd dit gebied met de voorwand van de sinus maxillaris geëxcideerd. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek bleek de excisie niet radicaal. Kort daarop werd een zeer uitgebreide reëxcisie verricht, waarbij de laterale neuswand en een groot gedeelte van de orbitabodem werden meegenomen. Ook deze excisie bleek niet radicaal te zijn (in de orbita). Er werd besloten af te wachten: een nieuwe operatie zou een grote mutilatie betekenen (enucleatie van het linker oog), terwijl de kans op radicaliteit zeer gering leek. Ruim een half jaar later ontstond in het geplastiekte gebied in de wang een op de onderlaag vastzittend, in de huid doorgegroeid en boven de huid verheven recidief van circa 1 bij 2 cm. Aan de binnenzijde van de wang was een zwelling voelbaar in de buccolabiale plooï.

Gezien de uitslag van het weefselonderzoek na de vorige operatie en het feit dat hier reeds vele malen geopereerd was, leek het zeer waarschijnlijk dat zich ook op andere plaatsen in het operatiegebied tumor, hoewel niet klinisch manifest, zou bevinden. In de hoop ook deze eventuele microrecidieven te doden, werd via een in de arteria thyreoidea superior sinistra ingebrachte katheter het tumorgebied in januari 1965 twee maal (twee kuren) met methotrexate doorstroomd. De tumor schrompelde na deze behandeling geheel weg. Toch werd het gebied waarin zich dit recidief had voorgedaan, in februari 1965 ruim geëxcideerd. De gedachtengang

hierbij was dat wanneer zich hierin geen tumor meer zou bevinden, waarschijnlijk microrecidieven elders in het vroegere operatiegebied ook volledig vernietigd zouden zijn. In het resectiepreparaat kon geen tumor worden aangetoond. Wel werd een sterke infiltratie van plasmacellen en lymfocyten met vreemdlichaamreuscellen gezien. Het beloop was daarna ongestoord tot in juli 1965 aan de bovenzijde van het oude litteken in de mediale ooghoek een vast aanvoelend infiltraatje ontstond. Dit werd geëxcideerd en bleek een carcinoma basocellulare te zijn (radicaal verwijderd). Wij hadden hier dus met een tweede primaire tumor te doen en niet met een recidief van het oude proces (plaveiselcelcarcinoom). Er heeft zich inmiddels ook geen recidief voorgedaan (de laatste controle was in juli 1966).

PATIËNT 4, 65/16, een 62-jarige man, bezocht in januari 1965 voor het eerst de polikliniek met een nog niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van de rechter bovenkaak. De tumor infiltreerde over een groot gebied in de rechter wang, waardoor deze sterk was opgezet, vulde de rechter neusgang geheel op en ulcereerde ter plaatse van het palatum. Op de planigrammen van de rechter bovenkaak werd een uitgebreide destructie van het voorste deel van de begrenzing van de sinus maxillaris gezien, dwz. zowel van de processus alveolaris, van de voorwand van het antrum als van de orbitabodem. In de hals werden geen verdachte klieren gevoeld. De thoraxfoto gaf geen afwijkingen te zien.

Gezien de doorgroei in de wang en in de orbitabodem kwam operatie niet in aanmerking, terwijl de kans op een curatief effect met bestraling alléén uiterst gering leek. Besloten werd eerst een infusie via de arteria carotis externa dextra te geven. Daartoe werd in januari 1965 een katheter via de arteria thyreoidea superior ingebracht. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. De tumor reageerde hierop uitstekend. De neus werd rechts weer doorgankelijk en de ulceraties op het palatum verdwenen; aan de buitenzijde werd in de wang bij de jukboog nog een suspect gebiedje gevoeld van ca. 1,5 cm doorsnede. Reeds twee dagen na de beëindiging van de infusie werd begonnen met een serie telecobaltbestralingen op het oorspronkelijke tumorgebied; in totaal werd een tumordosis van 6100 R in 4 weken gegeven. De wang voelde na de bestraling vrijwel normaal aan; op bovengenoemde plaats werd nog slechts een minimale induratie gevoeld. Enige weken later ontstond een gemakkelijk te palperen botdefect met scherpe randen ter plaatse van de voorwand van het antrum en de orbitabodem. Gezien het aspect en het feit dat het defect tot en met de laatste controle (juni 1965) op de röntgenfoto's onveranderd bleef, hebben wij dit als een gevolg der behandeling beschouwd. Bij de laatste

controle werd ook verder niets verdachts gevonden. Twee maanden later kregen wij bericht dat patiënt thuis overleden was nadat hij gedurende de laatste maand geleidelijk cachectisch en suf geworden was. Lokaal en regionair was enkele dagen voor het overlijden van patiënt geen zichtbare of voelbare tumor aanwezig. Een thoraxfoto werd niet gemaakt. Obductie werd niet verricht.

PATIËNT 5, 64/1281, een 86-jarige man, bezocht voor het eerst in december 1964 de polikliniek met een grote zwelling naast en onder het linker oog. De oogbol was naar boven en naar voren verplaatst (plaat 1a). Ook de oorschelp en de uitwendige gehoorgang waren naar boven gedrukt. Patiënt had veel last van dubbelzien. Regionair werden geen verdachte klieren gevoeld. Op de thoraxfoto werden geen voor metastasen verdachte afwijkingen gezien. Door de mond werd via de omslagplooï van het wangslimvlies bij de bovenkaak een proefexcisie uit de tumor genomen. Het bleek een maligne tumor te zijn, die moeilijk nader te differentiëren was; een carcinoom leek het meest waarschijnlijk. Op de planigrammen van de maxilla en het os zygomaticum links bleek een sluïering van de sinus maxillaris en de ethmoïdcellen te bestaan, terwijl destructie van een belangrijk gedeelte van de dorsale begrenzing van het antrum, van een gedeelte van de orbitabodem, van de wanden van de ethmoïdcellen en van het os zygomaticum aanwezig was.

Operatie kwam niet in aanmerking. De kans op genezing met bestraling leek gering. Bovendien was radiotherapie hier onaantrekkelijk, omdat het linker oog voor een belangrijk deel in het veld zou komen te liggen, terwijl dit zijn enig bruikbare oog was (beiderzijds, doch rechts veel meer dan links, bestond maculadegeneratie). Er werd besloten eerst een infusie via de arteria carotis externa sinistra te geven en daarna eventueel, afhankelijk van de reactie van de tumor op de infusie, nog aanvullend te bestralen. In januari 1965 werd via de arteria thyreoidea superior een katheter ingebracht. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. De tumor reageerde hierop voortreffelijk: er was niets verdachts meer te zien of te voelen (plaat 1b). Ook het dubbelzien was verdwenen. Gezien deze gunstige reactie, het reeds genoemde risico dat bestraling in dit geval met zich mee zou brengen, en de hoge leeftijd van de patiënt, werd besloten geen verdere behandeling in te stellen. Mocht patiënt een recidief krijgen, dan kon alsnog bestraald worden. Patiënt zou naar huis gaan, zodra de normale weefsels in het doorstroomde gebied zich weer hersteld zouden hebben. Geheel onverwacht echter overleed patiënt onder het klinische beeld van een longembolie. Dit werd bij obductie bevestigd. Schedelsectie werd niet toegestaan. Via de mond hebben wij echter vele proefexcisies uit het os

zygomaticum en de achterwand van het antrum genomen. In geen van deze biopsieën kon tumor worden aangetoond. Wel werd nieuwvorming van bot met granulatieweefsel en macrofagen aangetroffen.

PATIËNT 6, 64/673, bezocht op 70-jarige leeftijd in juli 1964 voor het eerst de polikliniek met een na radiumbehandeling gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom van de tong-mondbodem, dat zich aan beide zijden van de mediaanlijn uitbreidde. Links in de hals werd submandibulair een suspecte klier gevoeld. In de longen waren geen metastasen aantoonbaar. Er werd een uitgebreide resectie van een groot gedeelte van de tong en de mond-bodem verricht, waarbij ook de binnenzijde van de onderkaak over een lengte van 5 cm in het midden werd meegenomen. De excisie leek bij pathologisch-anatomisch onderzoek radicaal. Drie weken later werd een halskliertoilet links verricht; tussen het os hyoïdeum en de pharynxwand bevond zich een tumorknobbel, die niet radicaal te verwijderen was. Dit werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigd. Het gebied werd aanvullend bestraald met telecobalt, 4800 R tumordosis in 3 weken. Tijdens de bestraling werd ook een verdachte klier rechts submandibulair gevoeld. Deze kant werd met röntgen-dieptetherapie, 1700 R tumordosis in één week, behandeld (september 1964). Reeds enkele maanden later ontwikkelde zich een snel groeiend recidief in de mond-bodem en submandibulair rechts. Er waren weinig therapeutische mogelijkheden. Hoewel een infusie onaantrekkelijk was, aangezien in dat gebied reeds geopereerd (arteria lingualis afgebonden) en bestraald was, werd toch in januari 1965 een katheter via de arteria thyreoidea superior dextra ingebracht. Bij de kleurstofinjectie kleurde het tumorgebied redelijk. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. Tijdens beide kuren maakte patiënt een luchtweginfectie door, die met antibiotica en fysische therapie goed te behandelen was. Hoewel de tumor weker werd, kon toch niet van een duidelijke regressie gesproken worden. Patiënt werd ontslagen en overleed thuis in juni 1965 t.g.v. de lokale en regionale uitbreiding van het tumorproces.

PATIËNT 7, 65/136, een thans 73-jarige man, is vanaf februari 1965 bij ons bekend. Hij kwam toen met een zeer pijnlijk nog niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van de linker wang, dat zich aan de binnenzijde uitstreekte van de mondhoek tot aan de ramus ascendens van de mandibula en van de omslagplooï van het wangslimvlies bij de bovenkaak tot de omslagplooï daarvan bij de onderkaak; centraal ulcereerde de tumor over een oppervlakte van 4 cm². Aan de buitenzijde bestond door-groei in de huid over een gebied van 3 × 3,7 cm, waarin een fistel naar de mond van 1,7 × 2,2 cm (plaat 2a). Submandibulair werd een verdachte

klier gevoeld. Op de thoraxfoto werden in de longen geen metastasen gezien. Operatie kwam niet in aanmerking. Een combinatie van infusie en radiotherapie leek het meest geschikt. In maart 1965 werd via de arteria thyroidea superior een katheter in de arteria carotis externa gebracht. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. Na de infusie was het in de huid doorgegroeide tumorgedeelte geslonken tot een soepel aanvoelend gebiedje van $0,5 \times 1$ cm, waarin een fistel van nog slechts enkele millimeters doorsnede aanwezig was; terwijl herhaalde proefexcisies hieruit vóór en tijdens de infusie steeds positief waren, bevatte een proefexcisie kort na de infusie geen tumor meer. Het ulcus aan de binnenzijde was nog slechts 1 cm² groot. Een diepe proefexcisie uit de achterwand van dit ulcus bevatte nog carcinoom. Er werden thans geen suspecte klieren gevoeld. De pijn was volkomen verdwenen. Drie weken na het beëindigen van de infusie werd begonnen met röntgen-dieptetherapie op de linker wang. De fistel had zich inmiddels gesloten (plaat 2b). Patiënt kreeg een tumordosis van 4700 R in $3\frac{1}{2}$ week. Kort na de bestraling was ook het ulcus in de mond verdwenen. In november 1965 viel een kleine fistel in de wang. Aangezien de omgeving hiervan, ook bij de laatste controle in juli 1966, rustig aanvoelde, hebben wij deze als een gevolg van de behandeling beschouwd. Te zijner tijd zal de fistel gesloten worden. Ook verder was bij de laatste controle niets verdachts te voelen.

PATIËNT 8, 65/215, een 32-jarige vrouw bezocht in februari 1965 voor het eerst de polikliniek met een sinds augustus 1964 geleidelijk toegenomen, vast aanvoelende zwelling in het gebied van de glandula parotis links. De afmetingen hiervan bedroegen 7×7 cm. De tumor was nog iets op de onderlaag verschuifbaar. Metastasen waren niet aantoonbaar. Elders was reeds een proefexcisie uit de tumor genomen. De patholoog-anatoom kon niet verder komen dan de diagnose maligne tumor. De anamnese vermeldde nog dat in december 1963 elders een 'wrat' achter het linker oor werd weggebrand. Gezien deze anamnese en het latere verloop van de metastasering hebben wij deze tumor voor een melanoom (metastase) gehouden, hoewel deze diagnose ook op de latere excisies nooit met zekerheid kon worden vastgesteld.

In ieder geval was de tumor hoog gedifferentieerd. Bestraling leek daarom minder geschikt. De operabiliteit van de tumor was zeer twijfelachtig. Hoewel de tumor aan de achter-onderzijde niet geheel in het stroomgebied van de arteria carotis externa lag, hebben wij toch een infusie met methotrexate via dit vat gegeven (katheter in maart 1965 via de arteria thyroidea superior sinistra ingebracht), omdat het gedeelte van de tumor dat er buiten lag, niet het gedeelte was waarop de tumor

onbehandelbaar was. Patiënte kreeg slechts één kuur. De tumor reageerde niet en leek zelfs in grootte toe te nemen. Hoewel het slijmvlies in de mond-keelholte aan de linker zijde enige verandering onder invloed van methotrexate vertoonde, ontstond in de linker helft van de tong een sterke reactie, zodat het niet onwaarschijnlijk is dat wij hier met een stroomeffect (blz. 70) te maken hadden, waardoor het middel wellicht niet in een werkzame concentratie ter plaatse van de tumor is gekomen. Bij de kleurstofinjecties leek de katheter wel goed te liggen. Het leek niet verantwoord langer met operatie te wachten. In maart 1965 werd de tumor geëxideerd. In het resectiepreparaat werden geen veranderingen waargenomen, die aan de invloed van het methotrexate konden worden toegeschreven. De excisie bleek niet radicaal. Patiënte werd daarom nog bestraald met röntgen-dieptetherapie, 4500 R tumordosis in 3 weken. Reeds snel hierna ontwikkelden zich regionale kliermetastasen, longmetastasen en een cutane metastase in de linker zij. Op 25-6-1965 is patiënte thuis overleden.

PATIËNT 9, 65/276, een thans 67-jarige man, is sinds maart 1965 bij ons bekend wegens een plaveiselcelcarcinoom van de rechter wang. De tumor strekte zich uit van de mondhoek tot aan de ramus ascendens mandibulae en reikte boven en onder tot vlak op respectievelijk de boven- en onderkaak. Aan de buitenzijde infiltreerde de tumor over een gebied van 3 bij 4 cm in de subcutis. Submandibulair werd een vast kliertje gevoeld. Op de thoraxfoto werden geen voor metastasen verdachte afwijkingen gezien. Er werd besloten een combinatiebehandeling van infusie en bestraling te geven.

De arteria carotis externa dextra werd in maart 1965 via de arteria thyroidea superior gecanuleerd. Op de dag na de canulatie werd de hals rechts dikker en lekte bloed door het litteken. De wond werd geopend. De katheter bleek uit het vat geschoten te zijn en werd opnieuw ingebracht. De tumor reageerde niet op de behandeling (methotrexate) en de infusie werd na één kuur beëindigd. Het is niet onwaarschijnlijk dat het middel hier niet ter plaatse van de tumor is gekomen. In de mond was nauwelijks enige toxiciteit aanwezig, terwijl later (na enige weken) precies in het stroomgebied van de arteria occipitalis alopecia ontstond. Dit pleit sterk voor een stroomeffect (de arteria temporalis superficialis was intact). De positie van de katheter werd niet regelmatig gecontroleerd. Mede op grond van deze ervaring hebben wij verder bij alle patiënten regelmatig (minstens 2 maal per week) de positie van de katheter gecontroleerd.

Patiënt werd vervolgens bestraald met röntgen-dieptetherapie, 5000 R tumordosis in 3 weken. De tumor reageerde hierop uitstekend. Bij de

laatste controle, eind juli 1966, werd zowel lokaal als regionair niets verdachts gezien of gevoeld.

PATIËNT 10, 65/472, een thans 69-jarige vrouw, bezocht voor het eerst in april 1965 de polikliniek met een plaveiselcelcarcinoom van het linker antrum, dat in het palatum was doorgegroeid en daar op twee plaatsen ulcereerde, dat zich tot in de neus had uitgebreid en dat de ethmoïdcellen links had aangetast. Bovendien bestond er uitbreiding naar de orbita: uitwendig werd boven de onderste orbitarand tumor gevoeld. Gezien de uitbreiding van het proces leek een combinatie van infusie en bestraling de beste kansen te bieden.

Na de canulatie (via de arteria thyreoidea superior) bleef patiënte lang suf. Er bleek een parese van verschillende hersenzenuwen te zijn ontstaan, waarschijnlijk op basis van een thrombose van de arteria basilaris. Bovendien ontwikkelde zich een sepsis. Ten gevolge van de neurogene slikstoornis ontstond een aspiratiepneumonie. In verband met deze complicaties werd reeds na enkele dagen de toediening van methotrexate gestaakt en de katheter verwijderd. Patiënte heeft dus geen adequate kuur gehad. Met sondevoeding, fysische therapie en antibiotica gelukte het patiënte in een betere toestand te brengen. Ook de neurologische afwijkingen verminderten. Het spreken is echter altijd gebrekkig gebleven.

Patiënte werd palliatief bestraald met telecobalt, 5000 R tumordosis in $3\frac{1}{2}$ week. De tumor reageerde hierop redelijk. Na enige maanden kreeg patiënte weer toenemend pijn in de linker gezichtshelft. Thans is de tumor snel progressief, zowel op het palatum als in de orbita. Patiënte heeft voorts last van braken en hoofdpijn, zodat waarschijnlijk intracerebrale uitbreiding bestaat.

PATIËNT 11, 65/681, een thans 71-jarige man, bezocht voor het eerst in juni 1965 de polikliniek met een nog niet eerder behandelde zwelling in het parotis-gebied links van $8 \times 9 \times 8$ cm (plaat 3a). Proefexcisie leverde de diagnose carcinoma solidum op. Op de röntgenfoto bleek de ramus ascendens mandibulae aan de achterzijde een defect te vertonen. Metastasen waren niet aantoonbaar. Operatie kwam niet in aanmerking. Besloten werd een gecombineerde behandeling van infusie en bestraling te geven.

In juli 1965 werd een katheter via de arteria thyreoidea superior sinistra ingebracht. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. Tijdens de eerste kuur lekte de infusievloeistof in de wond. Deze werd geopend. Het lek bleek in de katheter te zitten op de plaats waar deze door een fixatiehechting circulair was ingesnoerd. De katheter werd verwijderd. Het gelukte

niet een nieuwe katheter via hetzelfde vat in te brengen. Daarom werd canulatie direct in de hoofdstam verricht (via een dikke naald); de katheter werd met behulp van een tunnelfixatie aan de vaatwand bevestigd (blz. 53). De tumor reageerde goed op methotrexate. Hij werd duidelijk weker en de grootte nam met circa 50% af. Patiënt werd vervolgens bestraald met telecobalt, 6500 R tumordosis in 4 weken. Op de bestraling nam de zwelling verder af. In oktober 1965 was hij geheel verdwenen (plaat 3b). De afwijking in de mandibula, die vóór de behandeling onscherp begrensd was, werd scherp begrensd en is tot en met de laatste controle constant gebleven. Deze controle vond eind juli 1966 plaats. Zowel lokaal als regionair was niets verdachts te voelen.

PATIËNT 12, 65/1000, een thans 82-jarige man, kwam voor het eerst in september 1965 op de polikliniek met een plaveiselcelcarcinoom van de linker wang. De tumor infiltreerde over een gebied van $4,5 \times 3,5$ cm in de subcutis. In het midden daarvan bevond zich een ulcus met opgeworpen rand; centraal in het ulcus bestond een fistel naar de mondholte (plaat 4a). Aan de binnenzijde reikte de tumor van de mondhoek tot de kaakhoek en van de omslagplooï van het wangslimvlies bij de bovenkaak tot naar beneden voorbij de onderkaak. Deze lag bij de kaakhoek over een groot gedeelte bloot. Op de röntgenfoto bleek de mandibula in dat gebied duidelijk aangetast.

Operatie kwam hier niet in aanmerking. Van bestraling alléén leek nauwelijks een curatief effect te verwachten. Combinatie hiervan met infusie leek het meest geschikt. In oktober 1965 werd via de arteria temporalis superficialis een katheter in de arteria carotis externa sinistra gelegd. Patiënt kreeg één kuur met methotrexate. De tumor ging hierop bijna geheel in regressie. Alleen aan de binnenzijde voelde de rand van het ulcus boven-achter nog geïnfilteerd aan. In een proefexcisie hieruit werden veldjes te gronde gaand plaveiselcelcarcinoom gezien. De patholoog-anatoom had de indruk dat toch nog vitale tumorcellen aanwezig waren. Omdat patiënt de kuur met methotrexate vrij moeilijk doorstaan had (onbegrepen temperatuurpieken, verwardheid, depressieve perioden), leek het gezien de leeftijd verstandig geen tweede kuur te geven, maar de infusie te beëindigen. Patiënt werd vervolgens bestraald met telecobalt, 6200 R tumordosis in 4 weken. Reeds in het begin van de bestraling ging de fistel in de wang dicht (plaat 4b). Geleidelijk slonk ook het na de infusie overgebleven geïndureerde gebiedje. In de eerste maanden na de bestraling werd ook het defect aan de binnenzijde van de wang weer geheel met normaal slimvlies bekleed. In maart 1966 kreeg patiënt wat pijn in de linker onderkaak. Op de röntgenfoto bleek zich hierin een fractuur te

bevinden. Aangezien zowel in de mond als aan de buitenzijde niets verdachts was te zien of te voelen (ook niet bij de laatste controle in augustus 1966) hebben wij dit voorlopig als een complicatie van de behandeling beschouwd.

PATIËNT 13, 65/1101, een 68-jarige man, kwam voor het eerst in oktober 1965 op de polikliniek met een plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem. In de mond bestond een langgerekt ulcus met een opgeworpen rand, dat zich voornamelijk rechts bevond, maar tot 2 cm over de mediaanlijn naar links reikte. De afmetingen van dit ulcus waren 6 cm (van rechts naar links) bij 2,5 cm. De tumor zat vast op de onderkaak en was submandibulair rechts als een grote vaste zwelling voelbaar. Naar voren infiltreerde de tumor rechts reeds in de huid van de kin. Er waren geen metastasen aantoonbaar.

Gezien deze uitbreiding werd besloten eerst te infunderen en afhankelijk van de reactie daarop te opereren of te bestralen. Omdat de tumor tot over de mediaanlijn reikte, werd beiderzijds via de arteria temporalis superficialis een katheter in de arteria carotis externa gelegd. Bij de kleurstofinjectie was het opvallend dat een groot gedeelte van de tumor aan de rechter zijde vanuit de linker kant doorbloed werd. Het leek waarschijnlijk dat de arteria facialis rechts door de tumor was dichtgedrukt. Bij controle van de positie van de katheters enkele dagen na de canulatie bleek de rechter met de punt in de arteria carotis interna te liggen. Met behulp van voorzichtige tractie gelukte het niet de ligging van de katheter te corrigeren. Onder narcose werd daarop de wond geopend; het gelukte niet de katheter, welke via de arteria temporalis superficialis was ingebracht, weer in de juiste positie te brengen. Enige dagen later werd een katheter via de arteria thyroidea superior ingebracht. Bij de kleurstofinjectie bleek de katheter thans goed te liggen. Toen patiënt uit de narcose wakker werd, bleek er een hemiplegie links te zijn ontstaan. Volgens de neuroloog berustten de verschijnselen vrijwel zeker op een embolie in de arteria cerebri media dextra. Gezien deze complicatie moest de toediening van methotrexate voortijdig gestaakt worden, zodat patiënt geen adequate kuur kreeg toegediend. De hemiplegie vertoonde geen enkele neiging tot verbetering. Patiënt is 1½ maand later aan de gevolgen hiervan (bronchopneumonieën) overleden.

PATIËNT 14, een thans 71-jarige man, werd in oktober 1965 in de kliniek opgenomen met een nog niet eerder behandelde, rijksdaalder grote, donker gekleurde, bijna zwarte vlek links op het palatum durum, die overgreep op de elementen en de processus alveolaris links (plaat 5a). Elders was

hieruit een proefexcisie genomen, waarop de diagnose melanoma malignum werd gesteld. Tevens bevonden zich rondom deze vlek vele kleine donkerbruine plekjes (satellieten), zowel op het palatum als op de processus alveolaris maxillae; deze waren ook over de mediaanlijn aan de rechterzijde aanwezig. Hoewel het oncologisch onaantrekkelijk was, werd rechts in het verdachte gebied een reepvormige excisie uit het slijmvlies genomen om zekerheid te hebben over de uitbreiding. Hierop werd dezelfde diagnose gesteld. Er waren noch regionair noch op afstand metastasen aantoonbaar.

Chirurgie kwam niet in aanmerking, terwijl van radiotherapie bij dit type tumor weinig te verwachten viel. Er werd besloten om een combinatiebehandeling van infusie en radiotherapie te geven. Beiderzijds werd via de arteria temporalis superficialis een katheter in de arteria carotis externa gelegd tot juist voorbij de aftakking van de arteria maxillaris interna. Patiënt kreeg één kuur met methotrexate. Tijdens deze kuur ontstond een hoge piekende temperatuur, waarvan de oorzaak niet duidelijk is geworden. De temperatuur reageerde goed op een breedspectrumantibioticum. De tumor werd duidelijk bleker en de infiltratie ging vrijwel geheel terug. Aangezien patiënt een sterke algemene reactie op methotrexate had vertoond en er aan het eind van de kuur slecht aan toe was, werd besloten geen tweede kuur te geven. Patiënt werd vervolgens bestraald met röntgen-dieptetherapie 5700 R tumordosis in twee perioden van respectievelijk 2½ en 3 weken met een interval van 2½ week (zulks omdat patiënt een sterke stralenreactie vertoonde). De tumor verbleekte op de bestraling nog verder. Bij de laatste controle in juli 1966 werden nog slechts enkele loodgrijze plekjes gezien (plaat 5b), die een volkomen rustig aspect hadden. Er werden geen verdachte regionale klieren gevoeld. Op de thoraxfoto werden geen voor metastasen verdachte afwijkingen gezien.

PATIËNT 15, een 65-jarige man, werd in november 1965 in de kliniek opgenomen met een nog niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van het rechter antrum, dat de gehele rechter neusholte opvulde en in de wang infiltreerde, zodat deze duidelijk opgezet was. Op de planigrammen van de neusbijholten werd rechts een gesluisde sinus maxillaris gezien; zowel de laterale, mediale als dorsale wand hiervan vertoonden tekenen van destructie, terwijl ook de orbitabodem niet te vertrouwen leek. Rechts onder de onderkaak en bij de kaakhoek bevond zich een groot, vast aanvoelend klierpakket (plaat 6a), dat op één plaats door de huid was doorgebroken.

Een combinatiebehandeling van infusie met bestraling leek hier het

meest geschikt. Via de arteria temporalis superficialis dextra werd een katheter tot even voorbij de aftakking van de arteria facialis in de arteria carotis externa opgeschoven. Patiënt kreeg één kuur met methotrexate. De tumor reageerde hierop voortreffelijk: de wang kreeg weer een vrijwel normaal aspect, en voelde weer soepel aan. De kliermetastasen gingen vrijwel geheel in regressie (plaat 6b); de fistel onder de kaak sloot zich. Eind november werd begonnen met de bestraling. Enkele dagen later ontwikkelde zich beiderzijds een 'thrombosebeen'. Antistollingstherapie werd ingesteld. Weer enkele dagen later ontstond een ernstige bloeding uit het rechter antrum. Met tamponade werd de bloeding tot staan gebracht. De antistollingstherapie werd gestopt, de radiotherapie gestaakt. Sindsdien kwamen de bloedingen uit de sinus steeds terug. Ondanks bloedtransfusies etc., ging de toestand geleidelijk achteruit. De tumor werd weer groter (snel progressief). Er werd besloten te abstineren. Eind december 1965 is patiënt overleden.

PATIËNT 16, 65/1165, een thans 62-jarige man, werd in november 1965 in de kliniek opgenomen met een cylindroom van het linker middenoor. Deze diagnose was door de patholoog-anatoom met enige reserve gesteld op een proefexcisie die via een paracentese-opening uit zich daar achter bevindend granulatiweefsel was genomen. Op de röntgenopnamen volgens Schüller, Mayer en Stenvers en op de planigrammen van het betreffende gebied werd sluiering van het celsysteem gezien. Er was echter geen destructie aantoonbaar. Om de uitbreiding van het proces te beoordelen en nieuwe proefexcisies te nemen om de diagnose zeker te stellen, werd een atticootomie links verricht. Zowel in de cellulae mastoideae, het antrum tympanicum als in de recessus epitympanicus werd verdikt 'slijmvlies' aangetroffen. Proefexcisies hieruit bevatten alle cylindroom. De kans op radicaliteit bij operatie leek zeer gering. Van bestraling alléén was bij dit tumortype nauwelijks curatief effect te verwachten. Hoewel wij ons bewust waren dat beoordeling van de behandeling in dit geval niet direct mogelijk was — patiënt had behalve een geleidingslechthorendheid geen klachten; het trommelveel zag er verlittekend, doch overigens rustig uit; de wond achter het oor was zonder complicaties genezen — hebben wij toch besloten, gezien de bovengenoemde overwegingen, een infusie via de arteria carotis externa sinistra als voorbehandeling van de bestraling te geven.

Eerst werd getracht de arteria temporalis superficialis te canuleren. Deze bleek te dun en te kronkelig, zodat de katheter via de arteria thyreoidea superior werd ingebracht. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. Daarna werd hij bestraald met telecobalt (6500 R tumordosis in

3½ week). Bij de laatste controle in juli 1966 was lokaal en regionair alles 'rustig'.

PATIËNT 17, 65/1183, een thans 51-jarige man, werd in november 1965 in de kliniek opgenomen met een nog niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van mondbodem en tong. Precies op de overgang van de mondbodem in de tong rechts bevond zich een langwerpige ulcus van 5 tot 6 cm lengte. De tumor infiltreerde naar achteren tot ca. 1 cm achter de voorste gehemelteboog, daarbij ook uitlopend in de tongbasis. Naar mediaal infiltreerde de tumor halverwege de tong tot de mediaanlijn. De tumor zat naar lateraal nog los van de onderkaak, maar infiltreerde diep in de mondbodem en was van buitenaf aan de binnenzijde van de onderkaak duidelijk als een vaste massa palpabel. Er waren geen metastasen aantoonbaar.

Radium-implantatie leek gezien de uitbreiding naar achteren niet goed uitvoerbaar. Wegens de zeer infiltratieve groeiwijze van de tumor en de uitbreiding, was chirurgie alléén weinig aantrekkelijk. Een combinatie van infusie met excisie leek het meest geschikt. Via de arteria temporalis superficialis werd een katheter in de arteria carotis externa tot vlak bij de bifurcatie opgeschoven. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. De tumor ging hierop bijna volledig in regressie. Slechts een klein, nog verdacht aanvoelend defect halverwege de mondbodem (van voor naar achteren gezien) bleef over. Ook de tong voelde thans soepel aan. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat bij de kleurstofinjecties steeds uitsluitend het gebied van de tong en mondbodem rechts blauw kleurde; wij hadden hier dus met een zeer welkom stroomeffect te maken. Het lijkt waarschijnlijk dat dit in belangrijke mate heeft bijgedragen tot de zeer gunstige reactie van de tumor op de infusie. In aansluiting op de infusie werd excisie verricht, waarbij de grens van de oorspronkelijke uitbreiding van de tumor werd aangehouden. De tumor bleek bij pathologisch-anatomisch onderzoek zeer ruim radicaal verwijderd te zijn. Hoewel microscopisch ook buiten de macroscopisch waarneembare tumor-'rest' nog tumor werd aangetroffen, reikten de buitenste tumornesten vanaf de sulcus tussen mondbodem en tong naar mediaan slechts tot halverwege het preparaat, terwijl de tumor vóór de infusie op die plaats tot de mediaanlijn reikte. In voor-achterwaartse richting was de regressie nog duidelijker. Hoewel dit niet met zekerheid te zeggen is — wij hebben vóór de infusie geen proefexcisies uit de rand van de tumor genomen — is het toch wel zeer waarschijnlijk dat de tumor hier onder invloed van methotrexate 'werkelijk', ook microscopisch, kleiner is geworden. Bij de laatste controle in juli 1966 voelden tong en mondbodem geheel soepel aan.

PATIËNT 18, 58/968, een thans 75-jarige vrouw, werd in december 1965 opgenomen met een groot recidief van een carcinoma basocellulare, dat zich zowel vóór, onder als achter het linker oor als een subcutane, hier en daar in de huid infiltrerende plaat uitbreidde. Slechts op één plaats bestond ulceratie. Aanvankelijk was patiënte bestraald (röntgencontacttherapie), daarna twee maal geopereerd. Door de verraderlijke groeiwijze werd dit recidief pas laat ontdekt. De tumorplaat was niet verschuifbaar op de benige onderlaag. Een operatie zou waarschijnlijk niet radicaal geweest zijn, terwijl dit een zeer grote mutilatie betekend zou hebben. De kans op succes met bestraling leek bij deze uitbreiding gering. Besloten werd eerst een infusie te geven en dan verder te zien.

Via de arteria thyroidea superior werd een katheter ingebracht. Bij de kleurstofinjectie kleurde vrijwel het gehele tumorgebied blauw. Het was echter opvallend dat ter plaatse van de littekens van de vroegere operaties nauwelijks enig blauw kwam. Bij controle van de positie van de katheter enkele dagen later, bleek dat uitsluitend het stroomgebied van de arteria occipitalis kleurde. Toen voorzichtig getracht werd de katheter iets terug te trekken, schoot deze los. Onder narcose werd daarop een nieuwe katheter ingebracht, thans via een arteriotomie in de arteria carotis communis. Bij de controle de dag daarop, bleek de kleurstof alleen in het stroomgebied van de arteria facialis te komen. Gezien onze ongunstige ervaring bij patiënt 13 (hemiplegie nadat voor de derde maal operatief de ligging van de katheter veranderd was), leek het niet verantwoord nogmaals de wond te openen en de katheter te verleggen. De infusie werd beëindigd. Patiënte kreeg dus geen adequate kuur.

Zij weigerde een operatie. Het tumorgebied werd met röntgen-dieptetherapie bestraald (5600 R tumordosis in 3 weken). De tumor reageerde hier gunstig op. Bij de laatste controle in juni 1966 werden geen duidelijk verdachte afwijkingen waargenomen; de beoordeling is echter bijzonder moeilijk.

PATIËNT 19, 65/1281, een thans 64-jarige man, bezocht in december 1965 voor het eerst de polikliniek met een nog niet eerder behandeld carcinoma solidum dat de linker neusholte geheel opvulde. Op de planigrammen van de neusbijholten bleken alle sinussen aan de linker zijde gesluit, terwijl er destructie bestond van de mediale begrenzing van het antrum (dorsaal), van het achterste gedeelte van het palatum durum en de processus alveolaris, van de onderzijde van de processus pterygoideus en van de begrenzingen van de ethmoïdcellen links. Onder de linker kaakhoek werd een grote beweeglijke verdachte klier gevoeld. Op de thoraxfoto waren geen metastasen aantoonbaar.

Operatie kwam gezien de uitbreiding niet in aanmerking. Van bestraling alléén leek nauwelijks een curatief effect te verwachten, zodat besloten werd een combinatie van infusie en bestraling te geven. Op grond van de planigrammen leek het waarschijnlijk dat de tumor laag-midden ontstaan was (blz. 44) en dat hij dus zijn bloedvoorziening geheel of grotendeels van de arteria carotis externa uit zou ontvangen. Via de arteria temporalis superficialis sinistra werd een katheter tot even voorbij de aftakking van de arteria facialis opgeschoven. Bij controle van de positie van de katheter twee dagen later, bleek alleen het stroomgebied van de arteria facialis te kleuren. Voorzichtig werd de katheter iets teruggetrokken tot in de goede positie. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. De neus werd reeds snel doorgankelijk. Na afloop van de infusie werd zowel bij rhinoscopia anterior als posterior geen tumor meer gezien. Een proefexcisie achter uit de bodem van het antrum bevatte nog carcinoom. Tijdens de infusie werd op de verdachte klier bij de kaakhoek een 'rembestraling' met röntgen-dieptetherapie gegeven (2000 R in 1 week). De klier reageerde hierop uitstekend. In aansluiting op de infusie werd het gebied van de primaire tumor bestraald met telecobalt, 6500 R tumordosis in 4 weken. Bij de laatste controle in juli 1966 werd lokaal en regionair niets verdachts opgemerkt.

PATIËNT 20, 66/110, een 55-jarige man, werd in januari 1966 in de kliniek opgenomen met een nog niet eerder behandeld ulcererend plaveiselcelcarcinoom waarvan het centrum ter plaatse van de rechter tonsilnis lag. De tumor breidde zich uit naar boven via de tonsilnis tot aan de uvula, naar achteren op de laterale pharynxwand (ca. 1,5 cm), daarbij uitlopend tot boven het niveau van het palatum, naar mediaal-onder in de tongbasis en tong en naar voren in de sulcus tussen de mondbodem en de tongrand. Bij bimanueel onderzoek leek de tumor diep te infiltreren. De afmetingen werden geschat op 6×3 cm. De sinus piriformis was vrij, evenals de mandibula. Er waren noch regionair noch op afstand metastasen aantoonbaar.

Gezien de lokalisatie en de groeiwijze leek radicale operatie nauwelijks mogelijk. Besloten werd een combinatie van infusie en bestraling te geven. Via de arteria temporalis superficialis werd een katheter in de arteria carotis externa gebracht tot vlak bij de bifurcatie. Patiënt kreeg twee kuren met methotrexate. Hoewel het moeilijk te beoordelen was of de infiltratie van de tumor minder werd, nam de massa zeker met 50% af. Patiënt werd vervolgens bestraald met telecobalt, 6500 R tumordosis in $4\frac{1}{2}$ week. De tumor ging volledig in regressie. Bij de laatste controle in augustus 1966 was niets verdachts te voelen.

PATIËNT 21, 66/147, een 49-jarige vrouw, werd in februari 1966 in de kliniek opgenomen met een nog niet eerder behandeld anaplastisch carcinoom dat de rechter neusholte geheel opvulde. Op de planigrammen van de neusbijholten bleken de sinus maxillaris en de ethmoïdcellen rechts gesluierd. De sinus sphenoidalis vertoonde alleen een wandstandige sluiering. De septa tussen de ethmoïdcellen en het dorsale deel van de mediale begrenzing van het antrum waren verdwenen. Dorsaal leek enige destructie van het palatum aanwezig. Er waren geen metastasen aantoonbaar. Van belang in de anamnese was voorts dat patiënte in 1964 een mamma-amputatie voor een carcinoma adenosolidum had ondergaan, zodat de vraag rees of wij hier te maken hadden met een metastase van het destijds verwijderde mammacarcinoom of met een nieuwe primaire tumor. Het histologische beeld van de neusbijholtetumor verschilde duidelijk van dat van de mammatumor. Uitgebreid onderzoek op eventuele andere metastasen leverde niets op. Wij hebben de tumor in de neus dan ook voor een nieuwe primaire tumor gehouden en als zodanig behandeld.

Aangezien de tumor op grond van de planigrammen laag-midden (blz. 44) ontstaan leek te zijn, werd besloten eerst als voorbehandeling voor de bestraling een infusie te geven. Via de arteria temporalis superficialis werd een katheter tot even voorbij de aftakking van de arteria maxillaris interna in de arteria carotis externa gebracht. Patiënte kreeg twee kuren met methotrexate. De tumor reageerde hierop uitstekend: de neus werd rechts weer doorgankelijk. Zowel bij rhinoscopia anterior als posterior was geen tumor meer te zien; slechts op één plaats, even boven het niveau van de grotendeels verdwenen concha media, werd nog wat suspect weefsel gezien. Proefexcisie leverde de volgende diagnose op: 'subchronische ontsteking; tumorrest?' Twee dagen na de beëindiging van de infusie had patiënte wat pijn in de linker zij. Op de thoraxfoto werd enige sluiering gezien in de sinus pleurae. De waarschijnlijkheidsdiagnose longembolie werd gesteld. Patiënte kreeg antistollingstherapie. Bij een latere controlefoto waren de afwijkingen verdwenen. In aansluiting op de infusie werd patiënte bestraald met telecobalt, 6500 R tumordosis in 4½ week. Eind juli 1966 zagen wij patiënte voor het laatst voor controle; zowel lokaal als regionair werd niets verdachts gezien of gevoeld.

PATIËNT 22, 66/134, een thans 56-jarige man, werd eind maart 1966 in de kliniek opgenomen met een carcinoma colloides, dat de gehele rechter neusholte innam. Op de planigrammen van de neusbijholten bleken alle sinussen aan de rechter zijde gesluierd, terwijl de mediale begrenzing van het antrum voor een groot gedeelte en de normale celstructuur van de ethmoïden vrijwel geheel verdwenen waren. Er waren geen metastasen

aantoonbaar. In verband met de histologie van de tumor werd de tractus digestivus uitgebreid röntgenologisch onderzocht. Hierbij kwamen geen afwijkingen aan het licht.

Hoewel het waarschijnlijk leek dat de tumor hoog, in de ethmoïden, ontstaan was en dan zijn vascularisatie voor een belangrijk gedeelte uit de arteria carotis interna zou betrekken, hebben wij toch besloten eerst een infusie via de arteria carotis externa te geven, omdat de kans op succes met radiotherapie bij dit weinig stralengevoelige tumortype zeer gering leek en de kans op radicaliteit bij operatie uitgesloten was. Bij deze beslissing speelde ook de overweging een rol, dat het in dit geval mogelijk zou zijn een goede indruk over de vascularisatie van de tumor te verkrijgen, omdat hier in verband met het tumortype, in tegenstelling tot de gebruikelijke gang van zaken, na de infusie operatie zou volgen. Dit leek van belang aangezien over de vascularisatie van de neusbijholtetumoren, waar het hier meestal om gaat, weinig met zekerheid bekend is (hetgeen hierover op blz. 44 is gezegd, is een hypothetische beschouwing, uitgaande van de normale anatomie).

Een katheter werd via de arteria temporalis superficialis dextra ingebracht en tot even voorbij de afgang van de arteria maxillaris interna in de arteria carotis externa opgeschoven. Patiënt kreeg eerst twee kuren met methotrexate, waarop de tumor geen enkele reactie vertoonde. Daarna werd een kuur met 5-fluorouracil gegeven. Hierop reageerde de tumor klinisch uitstekend: de neus werd rechts doorgankelijk, en zowel bij rhinoscopia anterior als posterior werd geen zekere tumor meer gezien. Er kwam veel necrotisch materiaal uit de neus. In een diepe proefexcisie achter uit de laterale neuswand werd geen tumor gevonden.

Begin mei 1966 werd patiënt geopereerd. Via een paranasale incisie (volgens Moure) rechts werden de neusholte en de bijholten zichtbaar gemaakt. De neusholte bleek alleen achter-boven nog tumor te bevatten; de sinus maxillaris was, althans klinisch, tumorvrij (het is uiteraard zeer de vraag of hierin vóór de infusie tumor aanwezig was). De ethmoïdcellen en het sphenoid zaten echter nog stampvol tumor. Deze werd macroscopisch verwijderd. Aangezien vrijwel zeker geen radicaliteit bij de operatie werd bereikt, werd patiënt aanvullend bestraald met telecobalt (6200 R in 4 weken). Uit dit geval is duidelijk gebleken dat tumor in de ethmoïden en in het sphenoid, wanneer deze daar waarschijnlijk primair is ontstaan, via de arteria carotis externa niet bereikt wordt.

PATIËNT 23, 66/386, een 45-jarige man, kwam voor het eerst in april 1966 op de polikliniek met een recidief cylindroom in de glandula parotis links. De ziektegeschiedenis ging terug tot 1953. Toen bemerkte patiënt

voor het eerst een zwelling voor het linker oor. In 1954, 1957 en 1961 werden elders excisies verricht, die steeds niet radicaal bleken. Thans bestond er een 5 × 6 cm grote, vast aanvoelende, breed op de onderlaag vastzittende zwelling voor het linker oor, die over een groot gebied in de huid infiltreerde. Er waren geen metastasen aantoonbaar.

Een combinatie van infusie met chirurgie leek de beste behandeling. Via de arteria thyreoidea superior sinistra werd een katheter in de arteria carotis externa ingebracht. Eerst werd een kuur met methotrexate gegeven. Hoewel de tumor wat weker werd, werd hij beslist niet kleiner. Daarna werd een kuur met 5-fluorouracil gegeven. De tumor werd hierop iets kleiner en iets weker, en leek wat afgeplat te zijn. Van een duidelijke regressie kon echter beslist niet worden gesproken. Tijdens beide kuren hadden wij, op grond van de lokale toxiciteit, de indruk dat het cytotoxicum wel ter plaatse van de tumor kwam. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat de uiterst langzame groeisnelheid van de tumor en het feit, dat ten gevolge van de vele voorafgaande ingrepen de vascularisatie ervan zeker niet optimaal was, hier een belangrijke invloed op de reactie hebben gehad.

Begin juni 1966 werd de tumor geëxcideerd met medenemen van de musculus masseter, het periost van de ramus ascendens van de mandibula en de gehele jukboog. De excisie leek bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het resectiepreparaat radicaal.

PATIËNT 24, 66/457, een 40-jarige man, werd in mei 1966 in de kliniek opgenomen. Reeds enkele jaren bestond een langzaam toenemende zwelling van de rechter wang lateraal onder het oog. Op een proefexcisie werd eind 1965 de diagnose cylindroom gesteld. De tumor werd toen elders geëxcideerd, waarbij de voorwand van het antrum werd meege-nomen. Thans bestond een onscherp begrensde, subcutaan en intracutaan groeiende, op de benige onderlaag vastzittende, zeer vast aanvoelende tumorschijf, die zich uitbreidde van de rechter neusvleugel-ooghoek tot vlak vóór de tragus van het rechter oor (10,5 cm) en van iets boven de onderkaak tot boven de jukboog (8 cm). Boven de onderrand van de orbita was duidelijk tumor palpabel. Het onderooglid was oedemateus. Het oog was iets omhooggedrukt (patiënt had ook last van dubbelbeelden). In de mond was de tumor in de omslagplooï van het wangslimvlies bij de bovenkaak over enkele centimeters palpabel. Op de planigrammen van het antrum, de orbita en de jukboog werd rechts destructie van de laterale wand van het antrum en van de onderzijde van het os zygomaticum gezien. In de sinus werd lateraal een wandstandige weke delen schaduw gezien. Noch regionair noch op afstand waren metastasen aantoonbaar.

Operatie kwam gezien de uitbreiding niet in aanmerking. Van bestraling

alléén was geen curatief effect te verwachten. Infusie via de arteria carotis externa was weinig aantrekkelijk omdat de uitbreiding in de orbita en de mediale ooghoek hiermee niet bereikt zou worden. Er was echter weinig keus, zodat besloten werd een combinatie van infusie en bestraling te geven.

Via de arteria thyreoidea superior werd een katheter in de arteria carotis externa gelegd. De arteria temporalis superficialis, de arteria occipitalis en de arteria lingualis werden afgebonden, de eerste twee om alopecia te voorkomen (5-fluorouracil, blz. 88), de laatste om het stroomgebied te verkleinen. Bij de kleurstofinjectie bleek zelfs een groter gebied dan we verwacht hadden, nl. ook een gebiedje onder het oog, niet mee te kleuren. Patiënt kreeg één kuur met 5-fluorouracil. Het gedeelte van de tumor dat op grond van de lokale toxiciteit van de huid en de slijmvliesen in het doorstroomde gebied lag, dwz. de helft tot twee derde van de gehele tumor, ging bijna volledig in regressie.

Patiënt wordt thans bestraald. De kans op een curatief effect lijkt nog altijd zeer gering, omdat nog de helft tot een derde van de oorspronkelijke massa aanwezig is. Na de gunstige reactie van de tumor op 5-fluorouracil hebben wij overwogen de arteria carotis communis hiermee te doorstromen om ook het door de arteria carotis interna verzorgde gedeelte van de tumor te bereiken. Dit leek ons echter, gezien de risico's en het feit dat ook dan de kans op een curatief effect waarschijnlijk nog gering zou zijn, niet verantwoord.

PATIËNT 25, 66/515, een 39-jarige vrouw, werd in mei 1966 in de kliniek opgenomen met een grote, vast aanvoelende zwelling in het gebied van de rechter glandula parotis, vast verbonden met de ramus ascendens mandibulae, zich uitbreidend van de jukboog tot onder de onderkaak. In de mond was de toestand door trismus niet te beoordelen. Op de röntgenfoto bleek destructie van de ramus ascendens mandibulae vlak onder de incisura te bestaan. Er waren nóch regionair nóch op afstand metastasen aantoonbaar. Twee maanden tevoren was het betreffende gebied elders geëxploreerd, waarbij grote stukken tumor werden verwijderd en de nervus facialis werd opgeofferd. De tumor bleek toen een diepe uitloper naar de tonsilloge te hebben. De patholoog-anatoom stelde de diagnose cylindroom.

Operatie zou een grote verminking zonder enige waarborg voor radicaliteit betekend hebben. Van bestraling alléén leek bij deze uitbreiding en dit tumortype weinig te verwachten, zodat besloten werd een voorbehandeling met infusie te geven.

Via de arteria thyreoidea superior werd een katheter in de arteria

carotis externa gebracht. Bij de kleurstofinjectie verkleurde slechts de huid boven het onderste derde gedeelte van de tumor. Hoewel dit geen absolute zekerheid over de verdeling van de kleurstof in het onderliggende tumorgebied gaf, leek het toch zeer waarschijnlijk, gezien de uitgebreidheid van de vroegere exploratie, dat ook de tumor door de ten gevolge van die ingreep verstoorde vascularisatie slechts voor een klein gedeelte via de arteria carotis externa bereikt zou worden. Een infusie leek dan ook geen zin te hebben, de katheter werd verwijderd. Patiënte wordt thans bestraald met röntgen-dieptetherapie.

Deze patiënte is hier uitsluitend vermeld als illustratie voor onze huidige indicatiestelling, wanneer het een reeds met chirurgie behandelde tumor betreft.

Uiteraard zijn deze patiënten te gering in aantal en te kort gevolgd om enige conclusie over de infusiebehandeling toe te laten. Wel lijkt het nuttig een enkel commentaar te geven.

In deze serie van 25 patiënten werd één maal (patiënt 13) een zeer ernstige complicatie (hemiplegie) gezien, die een direct gevolg van de canulatie moet zijn geweest en die uiteindelijk tot de dood van de patiënt heeft geleid. Een andere patiënt (5) overleed 86 jaar oud (terwijl de tumor een volledige regressie op methotrexate had vertoond) kort na de beëindiging van de infusie plotseling ten gevolge van een longembolie. Hoewel deze complicatie niet als een direct gevolg van de infusie is te beschouwen, dient men wel te bedenken dat zij waarschijnlijk niet opgetreden zou zijn wanneer patiënt bestraald was (waar overigens in dit geval ernstige bezwaren tegen bestonden, blz. 120). Een derde patiënt (10) werd uit de narcose wakker met een thrombose van de arteria basilaris. Hoewel de meeste verschijnselen hiervan teruggingen, is patiënte door een blijvende spraakstoornis ernstig gehandicapt gebleven. Bij de eerste en de derde patiënt hadden de complicaties tevens tot gevolg dat geen adequate kuur met het cytotoxicum gegeven kon worden. Opvallend is dat de zojuist beschreven complicaties onder de eerste 13 patiënten voorkwamen en dat wij bij de laatste 12 patiënten geen enkele ernstige complicatie hebben gezien (alleen de bloeding uit de tumor bij patiënt 15 zou eventueel als zodanig geduid kunnen worden). Het lijkt waarschijnlijk dat zowel het feit dat wij meer ervaring met de methode hebben opgedaan als een betere selectie van de patiënten in de tweede groep (de patiënten in deze groep waren gemiddeld ruim 10 jaar jonger dan die in de eerste groep, resp. 56 en 67 jaar), hier van belang zijn geweest.

Bij twee patiënten (18 en 25) bleek het niet goed mogelijk het tumorgebied via de arteria carotis externa te doorstromen, terwijl dit op grond

van de lokalisatie van de tumor wel te verwachten was. In beide gevallen was echter vroeger reeds geopereerd, waardoor de vascularisatie van het tumorgebied verstoord was. Bij de eerste patiënt was ook het herhaald optreden van een stroomeffect (blz. 70) een belangrijke reden de infusie te stoppen. Voorts is het waarschijnlijk dat bij twee andere patiënten (8 en 9) het cytotoxicum ten gevolge van een stroomeffect niet of in onvolgende concentratie ter plaatse van de tumor is gekomen. Bij enige later behandelde patiënten (o.a. 19, 20, 21), bij wie ook een stroomeffect optrad, werd dit dankzij een regelmatige controle van de positie van de katheter, die in het begin van de serie niet werd uitgevoerd, tijdig ontdekt. In alle gevallen kon de katheter op eenvoudige wijze weer in de juiste positie worden gebracht.

Het lijkt nuttig thans de ervaringen te bespreken die bij de 19 patiënten, welke minstens één adequate kuur met methotrexate en/of 5-fluorouracil ontvingen, zijn opgedaan.

Van hen is één (16) wat betreft de reactie van de tumor op de infusie niet objectief te beoordelen (op grond van de lokalisatie van de tumor). Drie patiënten vertoonden op de infusie geen regressie; hierbij zij opgemerkt dat zij alle drie tevoren reeds bestraald en/of geopereerd waren. De overige 15 patiënten reageerden op de infusie met een tumorregressie van minstens 50%. Hieraan zij de restrictie toegevoegd dat een tumorregressie bij neusbijholtetumoren niet exact te meten is. Ook planigrafie van de neusbijholten direct na de infusie is ons hierbij van weinig waarde gebleken. Het lijkt waarschijnlijk dat een eventuele regressie in de sinussen op de foto pas enige weken na een infusie is te zien, wanneer necrotisch materiaal is opgeruimd en de zwelling is afgenomen. Dan is de patiënt reeds onder de hoede van de radioloog (operatie komt slechts zelden in aanmerking).

Bij 3 patiënten werd de infusie als enige behandeling ingesteld. Zij zijn alle drie overleden (één — zie eerder — ten gevolge van een longembolie, twee ten gevolge van het lokale tumorproces).

Bij de overige patiënten werd de infusie in 4 gevallen door een operatie, in 11 gevallen door een bestraling en één maal (22) door beide gevolgd. Van de 4 patiënten bij wie de combinatie infusie-chirurgie werd toegepast, is één (1) 1½ jaar na de infusie overleden ten gevolge van metastasen (lokaal was geen recidief ontstaan); de andere drie patiënten zijn in leven zonder recidief. Van de 11 patiënten bij wie de infusie werd gecombineerd met een bestraling, zijn 2 overleden; bij de één (4) is de doodsoorzaak onduidelijk gebleven (lokaal en regionair waren bij het overlijden geen zichtbare of voelbare afwijkingen aanwezig), de andere (15) is ten gevolge van bloedingen uit de tumor overleden. De overige

negen patiënten zijn in leven, waarvan 8 zonder recidief; bij één, patiënt 24, is de behandeling echter nog niet voltooid. Dit is eveneens het geval bij patiënt 22.

Bij deze gegevens dient opgemerkt te worden dat de follow-up in de meeste gevallen zeer kort (enkele maanden) is en maximaal 1½ jaar bedraagt (3). De aanduiding 'zonder recidief' moet voor de patiënten 16, 19 en 21 met zeer veel reserve beschouwd worden, omdat een eventueel recidief hier pas is aan te tonen, wanneer het reeds een behoorlijke grootte bereikt heeft.

Wanneer men echter bedenkt dat in deze groep zeer ernstige patiënten zijn samengebracht, voor wie van operatieve en/of radiotherapeutische behandeling nauwelijks of geen succes verwacht kon worden, zijn deze resultaten, ook al zijn zij zeer voorlopig, bemoedigend te noemen.

Indicatiestelling en beschouwing

Het woord indicatiestelling wekt wellicht de indruk, dat de continue intra-arteriële infusie met een cytotoxicum in het stroomgebied van de arteria carotis externa zich een vaste plaats heeft verworven bij de behandeling van maligne tumoren in dit gebied. Dit is beslist niet het geval. Zij bevindt zich nog in een klinisch-experimenteel stadium. Men dient echter de behandelingsmethoden, die zich in een dergelijk stadium bevinden, te onderscheiden in twee groepen: die van de 'pilot studies' en die van de 'protocol studies'. Een pilot study is niets meer dan een eerste grove test om uit te maken of een nieuwe techniek of een nieuw geneesmiddel (of zoals hier een combinatie van beide), waarvan op theoretische gronden iets te verwachten is, in de praktijk enige mogelijkheid heeft te bieden. Blijkt uit de eerste ervaringen dat de methode dit inderdaad heeft, en is men voldoende vertrouwd geraakt met de betreffende techniek(en) en het gebruik van het betreffende geneesmiddel(en), dan is het gewenst de methode uitsluitend volgens een nauwkeurig omlijnd programma toe te passen, opdat het in de toekomst mogelijk zal zijn tot beoordeling van haar waarde te komen. Dan spreekt men van een 'protocol study'. De continue intra-arteriële infusie in het stroomgebied van de arteria carotis externa dient thans als zodanig beschouwd te worden. Enkele onderdelen van het protocol, zoals de techniek en het gebruik van de cytotoxica, zijn in het voorgaande uitvoerig besproken. Een essentieel onderdeel ervan is de indicatiestelling (selectie van de patiënten). Van bijzonder belang is een beschouwing over hetgeen eventueel van deze behandelingsmethode is te verwachten en over de mogelijkheden om tot beoordeling van haar waarde te komen.

Wanneer wij hierop thans nader ingaan, lijkt het nuttig enkele punten van hetgeen in het voorafgaande is besproken nog eens duidelijk naar voren te brengen. De infusie is een langdurige en voor de patiënt ingrijpende behandeling. Er zijn vele en ook ernstige complicaties mogelijk. Zij is echter in staat gebleken bij een groep patiënten met lokaal zeer uitgebreide tumoren, die met de gebruikelijke therapieën uitbehandeld of onbehandelbaar waren, in 60-75% van de gevallen een tumorregressie van

minstens 50% te geven. In de meeste gevallen is dit effect evenwel van zeer korte duur (enkele weken tot maanden). Slechts bij circa 15% van de patiënten houdt het zo lang aan (meer dan een half jaar), dat van een goede palliatie gesproken kan worden. Een genezing na een infusie is een hoge uitzondering. Een voorafgaande bestraling heeft een ongunstige invloed op het effect van een infusie; dit geldt veelal ook voor een voorafgaande operatie.

Wanneer de behandeling dus als enige wordt ingesteld, kan men er niet meer dan een palliatief effect van verwachten, en dan nog slechts bij een kleine minderheid van de patiënten. Dit weegt ons inziens niet op tegen de bezwaren en de risico's die er aan verbonden zijn. *Wij passen de infusie dan ook nog uitsluitend toe als onderdeel van een in principe curatief opgezette combinatiebehandeling met chirurgie en/of radiotherapie.* In hoofdstuk 7 is reeds naar voren gebracht dat dit ook in vrijwel alle buitenlandse centra, waar de behandeling wordt toegepast, meer en meer gebruikelijk wordt. Wil men van de combinatie een optimaal effect verwachten, dan dient in de volgorde van behandeling de infusie voorop te staan (hoofdstuk 7). *Dit betekent dat slechts niet eerder behandelde patiënten in aanmerking komen en wel, aangezien het (nog) een experimentele methode betreft, alleen zij, bij wie de kans op een curatief effect met chirurgie en/of radiotherapie alléén op grond van de ervaring zeer gering wordt geacht.* Wat dit laatste betreft zijn geen algemene richtlijnen te geven. Ieder geval zal op zich beoordeeld moeten worden (zie ter illustratie de beschrijving van onze eigen patiënten, hoofdstuk 9). Sommigen, zoals ROUTLEDGE (1966), gaan verder: zij passen de infusie bij vrijwel alle tumoren in het hoofd-halsgebied als voorbehandeling toe, vóór operatie of bestraling. Dit lijkt ons niet verantwoord, zolang de waarde van de methode niet vaststaat, terwijl zij wel risico's met zich meebrengt.

Wij maken op hetgeen hierboven over de selectie van de patiënten is gezegd één uitzondering. Aangezien nl. het feit dat een patiënt reeds geopereerd is niet in alle gevallen hoeft te betekenen dat een infusie daardoor ongunstig beïnvloed wordt en in een dergelijk geval na infusie nog bestraling mogelijk is, lijkt het onjuist een patiënt, die anderszins voor een infusie in aanmerking komt, alleen op grond hiervan deze behandeling te ontfangen. Eerst is een onderzoek naar de vascularisatie van de tumor gewenst. Daartoe canuleren of punteren (wanneer de arteria carotis externa alleen via de hals benaderd kan worden, blz. 62) wij onder narcose de arteria carotis externa en spuiten via de katheter of de naald 'Patent Blue Violet' (blz. 64) in. Kleurt het gehele tumorgebied egaal blauw, dan is het waarschijnlijk dat (bij een goede positie van de katheter) het cytotoxicum in een althans potentieel werkzame concentratie

ter plaatse van de tumor zal komen. In dat geval wordt dan ook een infusiebehandeling gegeven, welke later gevolgd wordt door een bestraling. Wanneer het tumorgebied onvoldoende kleurt, lijkt een infusiebehandeling geen zin te hebben (als voorbeeld hiervan moge de ziektegeschiedenis van patiënt 25, hoofdstuk 9, dienen).

In hoofdstuk 4 is reeds besproken welke tumoren op grond van hun lokalisatie in principe wél en welke op grond daarvan zeker níet in aanmerking komen (bepalend is daarbij dat zij geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa moeten liggen). Over het algemeen levert dit bij de indicatiestelling geen problemen op. Alleen bij de neusbijholte-tumoren is het vrijwel nooit mogelijk zekerheid over de vascularisatie ervan te verkrijgen. Op het belang van de planigrafie in dergelijke gevallen is reeds uitvoerig ingegaan (blz. 44).

Van belang is de lokalisatie van eventuele regionale kliermetastasen. Wanneer deze submandibulair gelegen zijn, worden zij via de arteria carotis externa bereikt. Ook voor kliermetastasen geldt dat niet volstaan mag worden met alléén een infusie. Het verdere behandelingsschema van deze kliermetastasen is onder meer afhankelijk van de lokalisatie en de verdere behandeling van de primaire tumor. Dieper en lager gelegen kliermetastasen worden via de arteria carotis externa niet bereikt. Indien deze reeds aan de onderlaag gefixeerd zijn, is nog slechts palliatieve behandeling mogelijk. Dan is een infusie van de primaire tumor ons inziens niet verantwoord, omdat zij een onnodige belasting voor de patiënt betekent (ingrijpende behandeling, complicaties). Zijn zij in principe nog curatief behandelbaar, dan wordt eerst de primaire tumor volgens het geplande schema behandeld. Tijdens deze behandeling worden de kliermetastasen regelmatig beoordeeld. Zijn zij progressief, dan wordt daarop een 'rembestraling' gegeven. Wanneer de behandeling van de primaire tumor is voltooid en de tumor daarop gunstig heeft gereageerd, wordt een totaal halskliertoilet verricht.

Metastasen op afstand vormen, ook weer gezien het dan volkomen palliatieve karakter van de therapie, een absolute contra-indicatie. Zij dienen dan ook voor zover mogelijk uitgesloten te worden.

Enkele voorwaarden van algemene aard dienen nog aanwezig te zijn. Een goede nierfunctie is essentieel. Wanneer zij onvoldoende is, kunnen ernstige toxische verschijnselen ten gevolge van het cytotoxicum ontstaan (blz. 82). Omdat het een ingrijpende behandeling betreft, dient de patiënt in een redelijke algemene toestand te verkeren. Daar de medewerking van de patiënt in hoge mate het slagen der behandeling in technisch opzicht bepaalt (hoofdstuk 8), dient zij niet te worden ingesteld bij patiënten, van wie deze medewerking om welke reden dan ook niet te verwachten is.

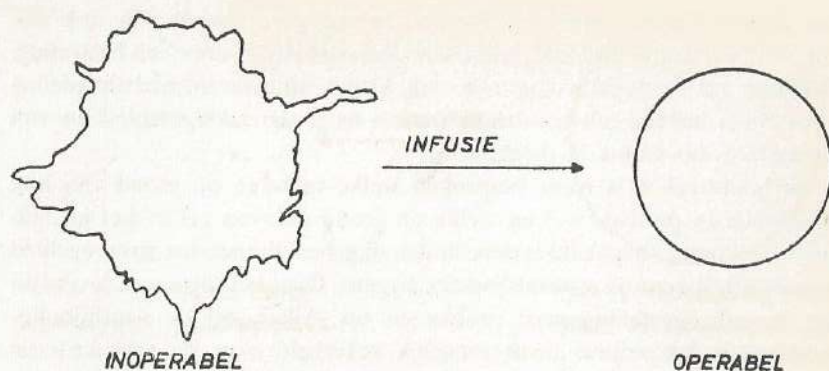


Fig. 17

Na aldus het protocol dat door ons wordt aangehouden, beschreven te hebben, lijkt het nuttig in te gaan op de achtergronden daarvan, met name op de belangrijke vraag, welke voordelen eventueel van een dergelijke combinatiebehandeling te verwachten zijn ten opzichte van de gebruikelijke therapieën.

Het effect van een infusie kan in principe op drie wijzen van voordeel zijn, wanneer daarna nog een andere therapie wordt ingesteld.

(1) *Via een 'werkelijke' tumorverkleining.* Hiermee wordt bedoeld dat de tumor niet alleen macroscopisch maar ook microscopisch kleiner is geworden. In fig. 17 is dit schematisch aangegeven. Reeds een matige regressie in deze zin zou een inoperabele tumor operabel kunnen maken. Wanneer in aansluiting op de infusie bestraald zou worden, zou het veld kleiner genomen kunnen worden; in dat geval zal pas een flinke tumorverkleining een duidelijke winst betekenen. Uiteraard is het zeer de vraag of in de gevallen, waar macroscopisch een duidelijke regressie van de tumor onder invloed van een infusie wordt waargenomen, de oorspronkelijke periferie daarvan geheel tumorvrij is geworden. Na een infusie is slechts zelden een genezing beschreven, m.a.w. vrijwel altijd ontsnappen cellen aan de inwerking van het cytotoxikum. In principe lijkt de kans om te ontsnappen voor een cel in de periferie even groot als voor een cel in het centrum van de tumor. Toch zijn er twee omstandigheden welke maken dat die kans voor een cel in de periferie waarschijnlijk kleiner is. In de eerste plaats is het aannemelijk dat vooral de periferie van een tumor proliferiert. Juist prolifererende celpopulaties zijn gevoelig voor de inwerking van antimetabolieten (blz. 78). In de tweede plaats is het waarschijnlijk dat de periferie beter gevasculariseerd is dan het centrum. Bij de kleurstofinjectie (blz. 62) is het vaak opvallend dat het centrum van een

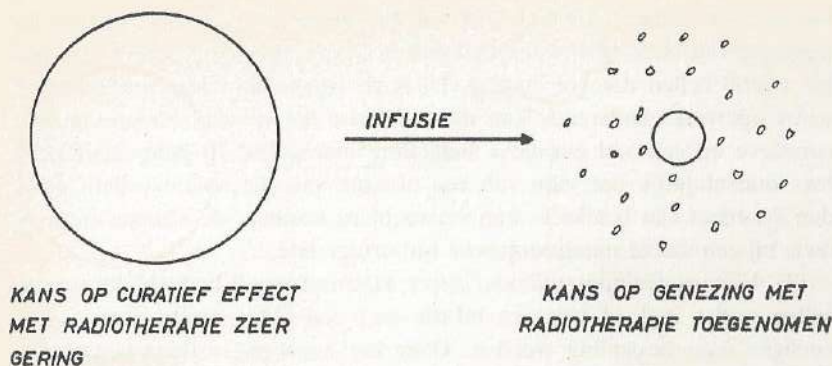


Fig. 18

carcinomateus ulcus minder kleurt dan de rand ervan. In de periferie van de tumor zou dan een hogere concentratie van het cytotoxikum bereikt worden dan in het centrum. Het feit dat bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van een na infusie gereceerde tumor veranderingen in het aspect daarvan, die aan de invloed van het cytotoxikum kunnen worden toegeschreven, vooral aan de periferie van de tumor worden waargenomen, geeft enige steun aan deze overwegingen. Niettemin lijkt het juist sceptisch te staan tegenover de hypothese van de 'werkelijke' verkleining van een tumor door een infusie.

(2) *Via een verlaging van het totale aantal tumorcellen.* Deze mogelijkheid lijkt meer perspectief te bieden. In fig. 18 is zij schematisch aangegeven. Uiteraard zal de operabiliteit van de tumor in dat geval niets veranderd zijn. Aangezien men algemeen de indruk heeft dat bij bestraling na infusie met een antimetaboliet zonder bezwaar een volledige tumordosis kan worden gegeven (blz. 101 en 104), zal een verlaging van het totale aantal cellen voor een na een infusie te geven bestraling zeker wél een winst betekenen. Wanneer men zich afvraagt in welke orde van grootte deze winst zal liggen bij bijvoorbeeld een macroscopische regressie van circa 90%, zijn de volgende overwegingen wellicht van belang.

Uit radiobiologische experimenten van de laatste jaren is gebleken, dat de cel-overlevingscurve na éénmalige bestraling een typische vorm heeft, waarbij boven een bepaalde dosis een exponentiële afneming van het overlevingspercentage bij verhogen van de dosis optreedt. Bij gefractioneerde bestraling met gelijke dosisfracties zal waarschijnlijk een rechtlijnige procentuele overlevingscurve ontstaan (BARENDSEN, 1965). BREUR (1965) heeft aannemelijk gemaakt dat de volumereductie van longmetastasen onder invloed van gefractioneerde bestraling exponentieel ver-

loopt na de eerste bestraling. Dit zou betekenen dat een macroscopische regressie van circa 90% ten gevolge van de infusie, aannemende dat ook het aantal cellen dan tot circa 1/10 is teruggebracht, geen spectaculaire winst oplevert. Anderzijds kan dit toch juist het verschil tussen een niet curatieve en een wel curatieve bestraling betekenen. In ieder geval lijkt het waarschijnlijk dat men van een afname van het aantal cellen alleen dan voordeel van betekenis kan verwachten, wanneer de afname sterk is, dwz. bij een sterke macroscopische tumorregressie.

(3) *Via een radiopotentiërend effect.* Hiermee wordt bedoeld dat tumorcellen onder invloed van een infusie met een cytotoxicum wellicht gevoeliger voor bestraling worden. Over het eventuele radiopotentiërende effect van cytotoxica in het algemeen bestaat een uitgebreide literatuur. Het zou te ver voeren hier uitvoerig op in te gaan. Voor een overzicht zij verwezen naar KLIGERMAN (1961) en BRULÉ (1964). Enkele opmerkingen lijken in dit verband nuttig. Van geen enkel cytotoxicum is met zekerheid aangetoond dat het dit effect heeft (dat hangt samen met het feit dat evaluatie buitengewoon moeilijk is). Van verschillende cytotoxica, o.a. van methotrexate en 5-fluorouracil, heeft men hoogstens de indruk dat zij enig radiopotentiërend effect bezitten. Voorts is het zeer de vraag of cellen, die eventueel ten gevolge van de inwerking van het cytotoxicum gevoeliger voor bestraling zijn geworden, dit na de infusie, wanneer met de bestraling begonnen wordt, nog steeds zijn (op de verschillende aspecten van een gelijktijdige infusie- en bestralingsbehandeling is op blz. 102 ingegaan).

Tenslotte rijst de vraag of en hoe het mogelijk zal zijn tot beoordeling van de waarde van de bovengenoemde combinatiebehandeling te komen.

Het lijkt nuttig wat dit betreft allereerst de combinatie infusie-chirurgie te beschouwen. Het is duidelijk dat het daarbij uitsluitend gaat om het eerste van de drie hierboven genoemde mechanismen. Het pathologisch-anatomisch onderzoek van het resectiepreparaat laat in principe directe beoordeling toe. Er zijn hierbij verschillende mogelijkheden denkbaar. Zoals reeds op blz. 102 gezegd, wordt de excisie verricht alsof de tumor nog haar oorspronkelijke afmetingen van vóór de infusie heeft (waarop zij met chirurgie niet of nauwelijks behandelbaar werd geacht). Blijkt nu de excisie niet radicaal te zijn, dan is de tumor door de infusie niet bruikbaar verkleind. Is zij wél radicaal, dan hangt het van de 'mate' van radicaliteit af welke waarde daaraan met betrekking tot de invloed van de infusie op de tumor gehecht mag worden. Lijkt de tumor nl. ruim verwijderd, dan pleit dit sterk voor een 'werkelijke' tumorverkleining (blz. 142) onder invloed van de infusie (als voorbeeld mogen de bevindingen

bij patiënt 17, hoofdstuk 9, dienen). Is zij slechts betrekkelijk krap verwijderd, dan mag men er pas een conclusie in positieve zin aan verbinden wanneer dit in een belangrijk percentage van de patiënten het geval is. Men dient te bedenken dat een oordeel over de radicaliteit bij dit soort uitgebreide tumoren in het algemeen reeds nogal eens niet met zekerheid mogelijk is. Daar komt nog bij dat het zeer moeilijk kan zijn de levensvatbaarheid van na een infusie overgebleven tumorcellen te beoordelen (hoofdstuk 7). Bovendien is de oorspronkelijke grens van de tumor, welke bij de beoordeling van essentieel belang is, nooit nauwkeurig bekend, hoewel hierover met behulp van multiële proefexcisies vóór de infusie een redelijke indruk kan worden verkregen. Tenslotte dient men te bedenken dat de bij ons gebruikelijke selectie van de patiënten wat betreft de lokalisatie en de uitbreiding van de tumoren zodanig is, dat vrijwel uitsluitend de combinatie infusie-bestraling in aanmerking komt (onafhankelijk van de macroscopische tumorregressie). Wanneer men de infusie op een ruimere indicatie (ook bij kleinere tumoren) toepast (ROUTLEDGE, 1966), komt de combinatie infusie-chirurgie meer in aanmerking.

De bovengenoemde overwegingen maken het waarschijnlijk dat het pathologisch-anatomisch onderzoek van het resectiepreparaat meestal niet met zekerheid een antwoord zal kunnen geven op de vraag of de tumor, die op een infusie een duidelijke macroscopische regressie heeft vertoond, ook 'werkelijk' kleiner (blz. 142) is geworden. Dit houdt tevens in dat de vraag of met een kleinere excisie (of een kleiner bestralingsveld) volstaan kan worden, wanneer de tumor een zeer sterke macroscopische regressie heeft vertoond, voorlopig wel haast zeker onbeantwoord zal blijven. Niettemin is het uiteraard van belang bij de patiënten die in aanmerking komen voor de combinatie infusie-chirurgie, zo zorgvuldig mogelijk te werk te gaan met het oog op de bovengenoemde beoordeling, te meer daar dit, zoals in hoofdstuk 7 naar voren is gebracht, tot heden eigenlijk nergens gedaan is.

Of de combinatie infusie-chirurgie in bepaalde gevallen voordelen heeft boven chirurgie alléén, zal dan ook waarschijnlijk uitsluitend op grond van de follow-up van de patiënten beoordeeld kunnen worden. Dit geldt ook voor de combinatie infusie-bestraling, waar het om de hierboven genoemde mechanismen (2) en (3) gaat. Het lijkt daarom nuttig de verschillende aspecten van deze mogelijkheid tot beoordeling te bezien.

In de eerste plaats dient men te bedenken dat de tumoren waar het hier om gaat, zeer verschillende lokalisaties binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa hebben, zodat het gehele materiaal voor de beoordeling in vele groepen uiteenvalt. Binnen iedere groep komen bovendien verschillen in uitbreiding voor; in sommige gevallen zijn wél, in

andere geen regionale kliermetastasen aanwezig. Dit maakt een opzet, waarbij vergelijkbare patiënten om en om behandeld worden met de combinatiebehandeling en bestraling of chirurgie alléén, voor vrijwel elk centrum onmogelijk, aangezien dan alle groepen nog eens gehalveerd worden; een zeer groot patiëntenmateriaal zou daarvoor vereist zijn. Dan blijft nog slechts de mogelijkheid over de patiënten die met de combinatiebehandeling zijn behandeld wat betreft overlevingsduur en vijf-jaarsoverlevingspercentage te vergelijken met een overeenkomstige groep patiënten die in het verleden in hetzelfde centrum, liefst door dezelfde artsen, behandeld zijn met chirurgie of radiotherapie alléén. Het zal duidelijk zijn dat aan een dergelijke vergelijking vele bezwaren kleven. Waarschijnlijk is het slechts mogelijk tot beoordeling te komen, wanneer evidente verschillen in de resultaten aan het licht treden.

In verband met de hierboven geschetste problemen rondom de beoordeling van de waarde van deze methode, passen wij (VAN DONGEN en SNOW)* sinds 1 jaar de continue infusie ook in het laboratorium toe bij konijnen met een V2-carcinoom, in de hoop dat hieruit gegevens kunnen worden verkregen over het al dan niet mogelijk zijn, althans bij deze dieren, van de drie in het voorgaande genoemde mechanismen.

Na deze wellicht wat te somber geschetste uiteenzetting over de beoordelingsmogelijkheden is het juist zich af te vragen of het dan wel verantwoord is deze 'protocol study' voort te zetten. Wij menen dat de voorlopige resultaten van deze behandelingsmethode bij een groep patiënten, voor wie van de conventionele therapieën nauwelijks iets te verwachten was, zodanig zijn, dat de kans dat inderdaad evidente verschillen in de resultaten ten opzichte van die van de conventionele therapieën naar voren zullen komen, zeker aanwezig is. Daarom is het ons inziens niet alleen gerechtvaardigd maar zelfs gewenst de methode te blijven toepassen. Eén voorwaarde dient echter aanwezig te zijn: een voldoende aantal patiënten, geconcentreerd in de enkele centra in Nederland, waar men ervaring met deze methode heeft. Beoordeling is anders nooit mogelijk. Daarvoor is de medewerking van vele specialisten noodzakelijk.

* Hierbij wordt assistentie verleend door de Heer L. VERBERNE.

Samenvatting

Na een korte uiteenzetting over de zin van het intra-arterieel toedienen van kankerchemotherapeutica, worden de algemene aspecten besproken van de twee daartoe gebruikelijke methoden, de regionale perfusie en de intra-arteriële infusie (welke wordt onderscheiden in de continue en de gefractioneerde infusie). Beide bevinden zich (nog) in een klinisch-experimenteel stadium. De laatste, en met name de continue intra-arteriële infusie van antimetaboliëten, lijkt meer perspectieven te bieden dan de eerste en is bovendien technisch veel eenvoudiger uitvoerbaar. De regionale perfusie is in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis niet toegepast; zij wordt verder buiten beschouwing gelaten.

Een overzicht wordt gegeven over de ervaringen, die met de intra-arteriële infusie bij tumoren in zeer verschillende stroomgebieden zijn opgedaan; deze zijn over het algemeen teleurstellend. De resultaten (vooral van de continue infusie) in het stroomgebied van de arteria carotis externa echter steken duidelijk gunstig af bij die in andere stroomgebieden. De achtergronden daarvan worden besproken. Tumoren in het hoofd-halsgebied (met uitzondering van de schedelinhoud) zijn op grond van hun lokale uitbreiding in een belangrijk percentage met chirurgie en/of radiotherapie niet curatief behandelbaar; zij blijven over het algemeen tot laat in het verloop van de ziekte beperkt tot het primaire lokalisatiegebied. Juist dergelijke tumoren komen in principe voor een experimentele lokale behandelingsmethode als de intra-arteriële infusie in aanmerking. Hoewel wij aanvankelijk ook infusies in andere stroomgebieden hebben verricht, passen wij in verband met het bovenstaande thans uitsluitend de continue infusie bij tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa toe. Deze vormt dan ook het onderwerp van bespreking in engere zin van dit proefschrift. Aan de hand van een literatuurstudie en eigen ervaringen worden de verschillende aspecten ervan belicht.

In de anatomische inleiding wordt uiteengezet welke tumoren in het hoofd-halsgebied op grond van hun lokalisatie voor de methode in aanmerking komen; bepalend is daarbij dat zij in principe geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa moeten liggen.

De verschillende canulatietechnieken worden besproken. Van essentieel belang is de bepaling van de juiste positie van de punt van de katheter. Een overzicht wordt gegeven over de diverse systemen die gebruikt worden om het cytotoxikum te laten inlopen tegen de arteriële druk in.

Bij de continue infusie worden als cytotoxica antimetaboliëten gebruikt, waarvan verondersteld wordt dat zij juist na langdurige inwerking op een

tumor hun maximale effect bereiken. De 't meest toegepaste, methotrexate (in combinatie met de intramusculaire toediening van het antidotum daarvan, leucovorin, ter bescherming van de rest van het lichaam) en 5-fluorouracil, worden besproken.

Er zijn vele en ook ernstige complicaties mogelijk. Een zorgvuldige selectie van de patiënten is met het oog hierop van belang. De complicaties komen minder voor, naarmate meer ervaring met de methode is opgedaan. Incidentele toepassing is niet verantwoord.

Bij beschouwing van enkele grote buitenlandse series waarin uitsluitend patiënten waren opgenomen met een lokaal zeer uitgebreid – met chirurgie en/of radiotherapie uitbehandeld of onbehandelbaar – tumorproces, komen de volgende resultaten naar voren. In 60 tot 75% van de gevallen werd een tumorregressie van minstens 50% gezien. De duur van dit effect was over het algemeen kort (enkele weken tot maanden). Bij circa 15% van de patiënten hield het langer dan een half jaar aan. Een blijvende genezing is een hoge uitzondering. Een voorafgaande bestraling blijkt een ongunstige invloed op het effect van een infusie te hebben; dit geldt veelal ook voor een voorafgaande operatie. Een infusie met een antimetaboolt lijkt daarentegen geen nadelige invloed te hebben op een (zelfs kort) daaropvolgende operatie of bestraling.

Men kan op grond van het bovenstaande zeggen dat van een infusie, wanneer deze als enige behandeling wordt ingesteld, slechts een palliatief effect verwacht kan worden en dan nog maar bij een klein gedeelte van de patiënten. Dit weegt ons inziens niet op tegen de bezwaren en de risico's die aan deze behandelingsmethode zijn verbonden. Wij passen haar dan ook nog uitsluitend toe als onderdeel van een in principe curatief opgezette combinatiebehandeling met chirurgie en/of radiotherapie. In de volgorde van behandeling dient de infusie voorop te staan. Dit betekent dat in principe slechts niet eerder behandelde patiënten in aanmerking komen (voor reeds te voren geopereerde patiënten kan hierop in sommige gevallen een uitzondering worden gemaakt) en wel, aangezien het een experimentele methode betreft, alléén zij, bij wie de kans op een curatief effect met chirurgie en/of radiotherapie alléén op grond van de ervaring zeer gering wordt geacht. Uitvoerig wordt ingegaan op de vraag, welke voordelen van deze combinatiebehandeling te verwachten zijn ten opzichte van de conventionele therapieën.

Onze voorlopige resultaten met de bovengenoemde combinatiebehandeling zijn bemoedigend. Het is daarom van groot belang te trachten tot een definitief oordeel over haar waarde te komen. Hiervoor is een groot aantal patiënten, geconcentreerd in de enkele centra in Nederland waar men ervaring met deze methode heeft, vereist.

Summary

Intra-arterial infusion of cytotoxic agents in the treatment of malignant tumours, particularly in the region of the external carotid artery

Chapter 1 contains a brief account of the rationale for the intra-arterial use of cancer chemotherapeutic agents, followed by a discussion of the general features of the two methods utilized for this purpose, namely regional perfusion and intra-arterial infusion (subdivided into continuous and fractional infusion). Both methods are (still) in their clinically experimental stages. The latter, and particularly the continuous intra-arterial infusion of antimetabolite drugs, would appear to hold out better prospects than does the former and moreover is technically the more practicable. Regional perfusion, not used in the Netherlands Cancer Institute, is not discussed in the subsequent sections of the present thesis.

Chapter 2 contains a review of the experience gained with intra-arterial infusion in regions supplied by a wide variety of vessels; this usually was disappointing. The results obtained in the region supplied by the external carotid artery (particularly using continuous infusion), however, undoubtedly compare favourably with those obtained in other regions. The background is discussed (Chapter 3). Tumours in the region of the head and neck are not amenable to curative surgery and/or radiotherapy in a considerable proportion of cases because of their local spread; they are usually confined to the region of primary localization until a late stage in the course of the disease has been reached. It is precisely these tumours which are eligible in principle for a method of local treatment such as intra-arterial infusion, which is still considered as being in an experimental stage. Although we initially carried out infusions also in regions supplied by other vessels, nowadays, in view of the above, we only apply continuous infusion in the region supplied by the external carotid artery. This accordingly is the subject-matter of the present thesis in a more restricted sense. The various aspects of the subject are discussed in the light of a study of the literature and personal experience.

In a preliminary section on anatomy (Chapter 4), it is stated which tumours are eligible for this procedure in view of their localization, the main requirement being that they should be localized entirely within the region supplied by the external carotid artery.

Chapter 5 deals with the various techniques of catheterization of the external carotid artery. The correct localization of the tip of the catheter is emphasized. The various systems which may be used to ensure that the cytotoxic agent will flow in against the arterial pressure at a constant rate are reviewed.

Antimetabolites are used as cytotoxic agents in continuous infusion; this is based on the assumption that they will attain their maximum effects following prolonged action on a tumour. The most commonly used agents, methotrexate (in conjunction with intramuscular administration of its antidote leucovorin to protect the other parts of the body) and 5-fluorouracil, are discussed (Chapter 6), particular attention being paid to their toxicity. The cytotoxic agents used in fractional infusion are briefly reviewed for purposes of comparison.

Chapter 7 studies a large number of patients treated by this method. All patients had locally widespread tumours in which no further results could be expected from or which were intractable by surgery and/or radiotherapy. At least a fifty per cent regression of the tumour was observed in sixty to seventy-five per cent of them. This effect usually was shortlived (from a few weeks to a few months). It continued for more than six months in about fifteen per cent of the cases. Permanent recovery was highly exceptional. Previous irradiation was found to have an adverse effect on the action of an infusion; this frequently also was true of previous surgical treatment. On the contrary an infusion with an antimetabolite seems to have no unfavourable effects on subsequent surgery or irradiation.

Chapter 8 deals with the many and occasionally severe complications of this method of treatment. Improvement is expected from a more careful selection of patients and increasing experience.

In view of the above, it can be stated (Chapter 10) that when this is the only form of treatment instituted, merely a palliative effect can be anticipated and that only in a small proportion of cases. In our opinion this does not outweigh the drawbacks and hazards of the procedure. Therefore we only use it as part of a method of combined treatment (basically designed as curative) with surgery and/or radiotherapy. Infusion should rank first in the order of treatment. This implies that, in principle, only patients who have not been treated previously will be eligible for infusion therapy (an exception may be made in some cases which have previously undergone surgical treatment) and, as this is a procedure in the experimental stage, this will include only those patients in whom the likelihood of a curative effect of surgery and/or radiotherapy alone is considered to be very small in view of previous experience. The question of the advantages which can be expected from this combined therapy in com-

parison with conventional methods of treatment is discussed in detail.

Until now our results (Chapter 9) and those of others obtained in the above form of combined treatment are felt to be encouraging. It therefore is of vital importance to try and arrive at a definite evaluation of this therapy. This will require a large number of patients concentrated in centres, in which experience has been gained of this method.

Literatuur

- ACQUARELLI, M. J., FEDER, R. J. en GORDON, H. E. (1964): Continuous intra-arterial infusion of methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck, *Amer. Surg.* 30 (423).
- ALEXANDER, P. en STACEY, K. A. (1958): Comparison of the changes produced by ionizing radiations and by the alkylating agents: evidence for a similar mechanism at the molecular level, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 68 (1225).
- ANDRES, R., ZIERLER, K. L., ANDERSON, H. M., STAINSBY, W. M., CADER, G., GHRAYYIB, A. S. en LILIENTHAL JR., J. L. (1954): Measurements of blood flow and volume in the forearm of man; with notes on the theory of indicator-dilution and on production of turbulence, hemolysis and vasodilation by intravascular injection, *J. Clin. Invest.* 33 (482).
- ANSFIELD, F. J., SCHROEDER, J. M. en CURRERI, A. R. (1962): Five years clinical experience with 5-fluorouracil, *JAMA* 181 (294).
- APPAIX, A., GARCIN, M. en TOY-RIONT, J. (1965): Les infusions artérielles en O.R.L., leurs complications - moyens de les réduire, *Marseille chir.* 17 (100).
- ARIEL, J. M. en PACK, G. T. (1965): Intra-arterial chemotherapy for cancer metastatic to liver, *Arch. Surg.* 91 (851).
- BAGSHAW, K. D. (1962): Methotrexate combined with 6-mercaptopurine in the treatment of chorionepithelioma, in PORTER, R. en WILTSHAW, E. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol.
- BAGSHAW, K. D. (1966): Methotrexate in the management of choriocarcinoma, in WORRALL, P. M. en ESPINER, H. J. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol.
- BARENDSEN, G. W. (1965): Experimentele gegevens over de overleving van cellen na éénmalige en gefractioneerde bestraling en de betekenis ervan voor de radiotherapie van tumoren, *J. Belge Radiol.* 48 (407).
- BENSON, J. W., KIEHN, C. L. en HOLDEN, W. D. (1963): Cancer chemotherapy by arterial infusion, *Arch. Surg.* 87 (125).
- BIERMAN, H. R., BYRON JR., R. L. en KELLY, K. H. (1951): Therapy of inoperable visceral and regional metastases by intra-arterial catheterization in man, *Cancer Res.* 11 (236).
- BIERMAN, H. R., MILLER, E. R., BYRON JR., R. L., DOD, K. S., KELLY, K. H. en BLACK, D. H. (1951): Intra-arterial catheterization of viscera in man, *Amer. J. Roentgenol.* 66 (555).
- BONNER, C. D., THURMAN, A. en HOMBURGER, F. (1952): Critical study of regional intra-arterial nitrogen mustard, *Ann. Surg.* 136 (912).
- BREDEES, C. en YOUNG, G. (1954): Blood supply of neoplasms in liver, *Amer. J. Path.* 30 (969).
- BRENNAN, M. J., TALLEY, R. W., DRAKE, E. H., VAITKEVICIUS, V. K., POZNANSKI, A. K. en BRUSH, B. F. (1963): 5-Fluorouracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via Cournand catheter: results and suitability for intensive postsurgical adjuvant chemotherapy, *Ann. Surg.* 158 (405).
- BRENNAN, M. J., TALLEY, R. W., SAN DIEGO, E. L., BURROWS, J. H., O'BRYAN, R. M., VAITKEVICIUS, V. K. en HOREGLAD, S. (1964): Critical analysis of 594 cancer patients treated with 5-fluorouracil, in PLATTNER, P. A. (ed.) *Chemotherapy of cancer*, Amsterdam.
- BREUR, K. (1965): *Groei en stralengevoeligheid van gezwellen bij de mens*, Proefschrift Leiden.
- BRULÉ, G. (1964): Combination treatment, in PLATTNER, P. A. (ed.) *Chemotherapy of cancer*, Amsterdam.
- BURCHENAL, J. H., BABCOCK, G. M., BROQUIST, H. P. en JUKES, T. H. (1950): Prevention of chemotherapeutic effects of 4-amino-N¹⁰-methyl-pteroylglutamic acid on mouse leukemia by citrovorum factor, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74 (735).
- BURCHENAL, J. H., CREMER, M. A., WILLIAMS, B. S. en ARMSTRONG, R. A. (1951): Sterilization of leukemic cells in vivo and in vitro, *Cancer Res.* 11 (700).
- BURCHENAL, J. H., WARING, G. B., ELLISON, R. R. en REILLY, H. C. (1951): A simple method for determination of levels of amethopterin in blood and urine, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78 (603).
- BURN, J. I., JOHNSTON, I. O. A., DAVIES, A. J. en SELLWOOD (1966): Cancer chemotherapy by continuous intra-arterial infusion of methotrexate, *Brit. J. Surg.* 53 (329).
- BYRON JR., R. L., PEREZ, F. M., YONEMOTO, R. H., BIERMAN, H. R., GILDENHORN, H. L. en KELLY, K. H. (1961): Left brachial catheterization for chemotherapy in advanced intra-abdominal malignant neoplasms, *Surg. Gynec. Obstet.* 112 (689).
- CAULDWELL, R. G., SIEKERT, R. G., LININGER, R. E. en ANSON, B. J. (1948): The bronchial arteries: anatomic study of 150 cadavers, *Surg. Gynec. Obstet.* 86 (395).
- CLAPP, P., TAYAO, M. S., MILLER, D. G. en LAWRENCE JR., W. (1964): Results of regional chemotherapy of neoplasms of the upperbody by temporary mid-torso vascular occlusion, *Cancer* 17 (1012).
- CLARKSON, B. en LAWRENCE JR., W. (1961): Perfusion and infusion techniques in cancer chemotherapy, *Med. Clin. N. Amer.* 45 (689).
- CLIFFORD, P. (1964): The administration of chemotherapeutic agents in the treatment of advanced head and neck cancer, *J. Laryng.* 78 (350).
- CLIFFTON, E. E. en MAHAJAN, D. P. (1963): Techniques for visualization and perfusion of bronchial arteries: suggested clinical and diagnostic applications, *Cancer* 16 (444).
- COLLINS, V. P., LOEFFLER, R. K. en TIVEY, H. (1956): Observations on growth rates of human tumors, *Amer. J. Roentgenol.* 76 (988).
- COLON, J., MAYER, M. en FISCHER, G. (1964): Indications de la chimiothérapie intra-artérielle dans les cancers pelviens, *Bull. Ass. franç. Cancer* 51 (379).
- COUTARD, H. (1934): Principles of x-ray therapy of malignant diseases, *Lancet* 2 (1).
- COX, R. K. (1962): Continuous chemotherapy, voordracht op het 8ste internationale Kanker Congres te Moskou, gepubliceerd in *Acta Un. Int. Cancrum* (1964) 20 (478).
- CREECH JR., O., KREMENTZ, E. T., RYAN, R. F. en WINBLAD, J. N. (1958): Regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit, *Ann. Surg.* 148 (616).
- CREECH JR., O. en KREMENTZ, E. T. (1964): Regional perfusion in melanoma of limbs, *JAMA* 188 (855).
- CRESSY, N. L. en SCHELL, H. W. (1965): Effectiveness and toxicity of prolonged infusions of 5-fluorouracil in the treatment of cancer, *Amer. J. med. Sci.* 249 (52).
- CURRERI, A. R., ANSFELD, F. J., MC IVER, F. A., WAISMAN, H. A. en HEIDELBERGER, C. (1958): Clinical studies with 5-fluorouracil, *Cancer Res.* 18 (478).
- DERRICK, J. R. (1963): Effects of prolonged use of indwelling aortic catheters, *Surgery* 54 (343).
- DONGEN JR., J. A. VAN (1966): in druk.

- DUFF, J. K., SULLIVAN, R. D., MILLER, E., ULM, A. H., CLARKSON, B. D. en CLIFFORD, P. (1961): Antimetabolite - metabolite cancer chemotherapy using continuous intra-arterial methotrexate with intermittent intramuscular citrovorum factor: method of therapy, *Cancer* 14 (744).
- DUSCHINSKY, R., PLEVEN, E. en HEIDELBERGER, C. (1957): The synthesis of 5-fluoropyrimidines, *J. Amer. chem. Soc.* 79 (4559).
- EMMELOT, P. (1964): The molecular basis of cancer chemotherapy, in ARIËNS, E. J. (ed.) *Molecular pharmacology*, vol. 2, New-York.
- EMMELOT, P. (1965): Biochemische aspecten van de chemotherapie van kanker, in *Chemotherapie van maligne gezwellen*, (Ned. Bibl. Geneesk., dl. 2), Leiden.
- ENGESSET, A., BRENNHOVD, I. en STOVNER, J. (1962): Intra-arterial infusions in cancer chemotherapy; a technique for testing drug distribution, *Lancet* 2 (1382).
- ESPINER, H. J. (1962): Intra-arterial methotrexate therapy in inoperable cancer, in PORTER, R. en WILTSHAW, E. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol.
- ESPINER, H. J., VOWLES, K. D. J. en WALKER, R. M. (1962): Cancer chemotherapy by intra-arterial infusion; a preliminary report concerning tumours of the head and neck, *Lancet* 1 (177).
- ESPINER, H. J. en WESTBURY, G. H. (1964): Continuous chemotherapy by intra-arterial infusion, *Acta Un. Int. Cancrum* 20 (475).
- ESPINER, H. J. (1965): persoonlijke mededeling.
- ESPINER, H. J. (1966), in WORRALL, P. M. en ESPINER, H. J. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol (67).
- FALKSON, G., LOMBAARD, C. M. en McDONALD, T. P. S. (1964): The treatment of advanced cancer with intra-arterial triethyleneglycol diglycidyl ether (epodyl), *S. Afr. Cancer Bull.* 8 (3).
- FARBER, S., DIAMOND, L. K., MERCER, R. D., SYLVESTER JR., R. F. en WOLFF, J. A. (1948): Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin), *New Engl. J. Med.* 238 (787).
- FARBER, S. (1959): Chemotherapy of cancer; antimetabolites and antibiotics, *Acta Un. Int. Cancrum* 15 (35).
- FEDER, R. J., ACQUARELLI, M. J. en GORDON, H. E. (1964): Complications inherent in continuous intra-arterial chemotherapy of head and neck carcinoma, *Cancer* 17 (1385).
- FISCHER, G. A. (1960): Increased levels of folic reductase as a mechanism of resistance to amethopterin in mouse leukemia cells, *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 3 (111).
- FISCHER, G. A. (1962): Defective transport of amethopterin (methotrexate) as a mechanism of resistance to the antimetabolite in L5178Y leukemic cells, *Biochem. Pharmacol.* 11 (1233).
- FREEMAN-NARROD, M. (1962): The pharmacology of methotrexate, in PORTER, R. en WILTSHAW, E. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol.
- FRENKEL, M. (1965): Chemotherapie bij de behandeling van verschillende vormen van carcinoom en sarcoom, in *Chemotherapie van maligne gezwellen*, (Ned. Bibl. Geneesk., dl. 2), Leiden.
- GLENN, J. F., HUNT, L. D. en LATHEM, J. E. (1963): Chemotherapy of bladder carcinoma with 5-fluorouracil, *Cancer Chemother. Rep.* 27 (67).
- GOLOMB, F. M., SAMMONS, B. P. en WRIGHT, J. C. (1964): Percutaneous visceral catheterization for infusion cancer chemotherapy, *JAMA* 188 (225).
- GOODMAN, L. E., ULFOHN, A., KRAMER, S. P., CENDANA, E. H., FLORES, A. B.,

- BAKAL, D., ABRAMS, S. J., HIRSCHFELD, R. L., CALLE, S., WILLIAMSON, C. E., SASS, S., WITTEN, B. en SELIGMAN, S. M. (1965): Enzyme alterable alkylating agents, *Ann. Surg.* 162 (663).
- GREENHOUSE, A. H., NEUBURGER, K. T. en BOWERMAN, D. L. (1964): Brain damage after intra-carotid infusion of methotrexate, *Arch. Neurol. Psychiat.* 11 (618).
- GROEN, A. S., ZIEDES DES PLANTES, B. G. en WESTRA, D. (1965): Angiography of the bronchial circulation in bronchial carcinoma by means of subtraction technique: its value in regional infusion, *Dis. Chest.* 48 (634).
- HANNA, D. C., GAISFORD, J. C. en GOLDWYN, R. M. (1963): Intra-arterial nitrogen mustard for control of pain in head and neck cancer, *Amer. J. Surg.* 106 (783).
- HARRISON, D. F. N. (1963): Advanced cancer of the head and neck, *J. Laryng.* 77 (509).
- HARRISON, D. F. N. en TUCKER, W. N. (1964): The role of chemotherapy in advanced cancer of the head and neck, *Brit. J. Cancer* 18 (74).
- HAYES, D. M., SPURR, C. L. en DESKINS, W. B. (1961): Studies on the platelet increase induced by citrovorum factor, *Blood* 18 (797).
- HAYES, D. M., WILKINS, F. B. en MEREDITH, J. H. (1964): Regional arterial infusion for localized malignancies, *Arch. Surg.* 88 (1070).
- HEIDELBERGER, C., LEIBMAN, K. C., HARBERS, E. en BHARGAVA, P. M. (1957): The comparative utilization of uracil-2-C¹⁴ by liver, intestinal mucosa and Flexner-Jobling carcinoma in the rat, *Cancer Res.* 17 (399).
- HEIDELBERGER, C., GRIESBACH, L., MONTAG, B. J., MOOREN, D., CRUZ, O. SCHNITZER, R. J. en GRUNBERG, E. (1958): Studies on fluorinated pyrimidines, *Cancer Res.* 18 (305).
- HEIDELBERGER, C., GHOBAR, A., BAKER, R. K. en MUKHERJEE, K. L. (1960): Studies on fluorinated pyrimidines, *Cancer Res.* 20 (897).
- HELMAN, P., SEALY, R., MALHERBE, E. en ANDERSON, J. (1965): Intra-arterial cytotoxic therapy and x-ray therapy for cancer of the head and neck, *Lancet* 1 (128).
- HELSPER, J. T. en MOSS, E. V. DE, (1964): Regional intra-arterial infusion of 5 fluorouracil for cancer, *Surgery* 56 (340).
- HERBST, A. L., KHUNG, C. L. en GRIFFITHS, C. T. (1964): Toxicity associated with intra-arterial infusion of vincristine, *Cancer Chemother. Rep.* 37 (59).
- HERTZ, R., BERGENSTAL, D. M., LIPSETT, M. B., PRINCE, E. B. en HILBISH, T. F. (1958): Chemotherapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women, *JAMA* 168 (845).
- HODGKINSON, C. P. en BOYCE, C. R. (1965): Prolonged intra-arterial therapy for advanced pelvic malignancy, *Cancer* 18 (1536).
- HULKA, J. F. en BISEL, H. F. (1965): Combined intra-arterial chemotherapy and radiation treatment for advanced cervical carcinoma, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 19 (486).
- JACOBSON, W. (1966): The mode of action of folic-acid antagonists and the function of folinic acid, in WORRALL, P. M. en ESPINER, H. J. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol.
- JESSE, R. H., VILLARREAL, R., LETAYF, V., RUFINO, C. en HICKEY, R. C. (1964): Intra-arterial infusion for head and neck cancer, *Arch. Surg.* 88 (618).
- JOHNSON, R. O., KISKEN, W. A. en CURRERI, A. R. (1962): The response of squamous cell carcinoma to intra-arterial infusion with 5-fluorouracil, *Cancer Chemother. Rep.* 24 (29).
- JOHNSON, R. O., KISKEN, W. A. en CURRERI, A. R. (1965a): A report upon arterial infusion with 5-fluorouracil in 100 patiënts, *Surg. Gynec. Obstet.* 120 (530).
- JOHNSON, R. O., KISKEN, W. A. en CURRERI, A. R. (1965b): Squamous cell carcinoma of oral cavity, *Arch. Surg.* 90 (760).

JUKES, T. H. (1953): Folic acid and vitamin B12 in the physiology of vertebrates, *Fed. Proc.* 12 (633).

KAHN, P. C., PAUL, R. E. en RHEINLANDER, H. F. (1965): Selective bronchial arteriography and intra-arterial chemotherapy in carcinoma of the lung, *Thor. Cardio. Surg.* 50 (640).

KAUFMAN, J. J. en STEIN, J. J. (1965): 5-Fluorouracil combined with cobalt 60 teletherapy in treatment of bladder cancer - preliminary report, *Cancer Chemother. Rep.* 48 (65).

KHAZEI, A. M., WATKINS JR., E. en SULLIVAN, R. D. (1964): Hepatic artery catheterization for prolonged infusion chemotherapy of liver cancer, *Surg. Clin. N. Amer.* 44 (763).

KIMMEL, H. J. C. (1960): *Over maligne tumoren in de neus en neusbijholten*, Proefschrift Amsterdam.

KINMONTH, J. B. (1954): Lymphangiography in clinical surgery and particularly in the treatment of lymphoedema, *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 15 (300).

KLIGERMAN, M. M. (1961): The role of combination radiation and chemotherapy, in Proceedings conference on research on the radiotherapy of cancer, *Cancer supplement* (147).

KLOPP, C. T., ALFORD, T. C., BATEMAN, J., BERRY, G. N. en WINSHIP, T. (1950): Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride: preliminary report, *Ann. Surg.* 132 (811).

KLOPP, C. T., SMITH, D. F. en ALFORD, T. C. (1961): Palliation achieved in carcinoma of the head and neck with intra-arterial chemotherapy, *Amer. J. Surg.* 102 (830).

KRAKOFF, I. H. en SULLIVAN, R. D. (1958): Intra-arterial nitrogen mustard in treatment of pelvic cancer, *Ann. intern. Med.* 48 (839).

KRANT, M. J., HALL, T. C., LLOYD, J. B. en PATTERSON, W. B. (1961): Utilization of an air-free pump for intra-arterial infusion, *Cancer Chemother. Rep.* 14 (39).

KREMENTZ, E. T., CREECH JR., O., RYAN, R. F. en REEMTSMA, K. (1962): An appraisal of cancer chemotherapy by regional perfusion, *Ann. Surg.* 156 (417).

KREMENTZ, E. T., SCHLOSSER, J. V., RUMAGE, J. P. en HERRING, L. (1964): Retinoblastoma: behavior and treatment with fractional irradiation and intra-arterial triethylene melamine, *CA (N.Y.)* 14 (10).

LAWRENCE JR., W. (1965): Regional cancer chemotherapy: an evaluation, in ARIEL, I. M. (ed.), *Progress in clinical cancer*, vol. 1, New-York.

LAWTON, R. L. (1965 a): Transgluteal-hypogastric arterial catheterization, *Cancer* 18 (893).

LAWTON, R. L. (1965 b): Cancer chemotherapy of the gastrointestinal tract with reference to intra-arterial infusion and irradiation, *Amer. J. Surg.* 109 (47).

LAWTON, R. L. (1965c): Ambulatory continuous intra-arterial infusion, *Amer. J. Surg.* 109 (599).

LEVICK, S. N., BELMOST, O., COHEN, E. A. en STEINMETZ, C. G. (1962): Treatment of malignant melanoma of the orbit with intra-arterial methotrexate, *JAMA* 182 (300).

LEWISOHN, R., LEUCHTENBERGER, C., LEUCHTENBERGER, R. en KERESZTESY, J. C. (1946): The influence of liver L. casei factor on spontaneous breast cancer in mice, *Science* 104 (436).

LIGUORI, V. R., GIGLIO, J. J., MILLER, E. en SULLIVAN, R. D. (1961): Effects of different dose schedules of amethopterin on serum and tissue concentrations and urinary excretion patterns, *Clin. Pharmacol. Ther.* 3 (34).

LINDNER, A. (1959): Cytochemical effects of 5-fluorouracil on sensitive and resistant Ehrlich ascites tumor cells, *Cancer Res.* 19 (189).

LITTLE, P. A., SAMPATH, A. en SUBBA ROW, Y. (1948): Use of antagonists of pteroyl-glutamic acid in controlling Rous chicken sarcoma, *J. Lab. clin. Med.* 33 (1144).

LOUGHRY JR., C. Wm., SHARP, Wm. V. en BOECKMAN, R. (1964): Continuous intra-arterial infusion of the pelvis via the superior gluteal artery, *Amer. J. Surg.* 108 (739).

LUYENDIJK, W. en BEUSEKOM, G. Th. VAN (1965): Chemotherapie van het glioma cerebri, *Ned. T. Geneesk.* 109 (2490).

MALHERBE, E., SEALY, R., HELMAN, P. en ANDERSON, J. (1963): Intra-arterial chemotherapy and x-ray therapy in cancer of the head and neck, *Clin. Radiol.* 14 (240).

MARK, J. H. B. (1964): External carotid and internal iliac artery catheterization in cancer chemotherapy infusion, *Surg. Gynec. Obstet.* 118 (596).

MAYER, M. en COLON, J. (1965): La chimiothérapie intra-artérielle dans les cancers de la région 'tête et cou' de la sphère O.R.L., *Marseille chir.* 17 (83).

MENDELSON, M. L. C. (1962): Chronic infusion of tritiated thymidine into mice with tumors, *Science* 135 (213).

MILLER, E., SULLIVAN, R. D., YOUNG, C. W. en BURCHENAL, J. H. (1961): Clinical effects of continuous infusion of antimetabolites, *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 3 (251).

MISRA, D. K., HUMPHREYS, S. R., FRIEDKIN, M., GOLDIN, A. en CRAWFORD, E. J. (1961): Increased dihydrofolate reductase activity as a possible basis of drug resistance in leukaemia, *Nature* 189 (39).

MONTAGNIER, J., MEUNIER, J. P. en GHOUADNI, R. (1964): Chimiothérapie sous circulation extra-corporelle et chimiothérapie artérielle dans les tumeurs avancées des membres et des voies aéro-digestives supérieures, *Bull. Ass. franç. Cancer* 51 (347).

MONTAGNIER, J., MEUNIER, J. P. en GHOUADNI, R. (1965): Traitement des tumeurs de la tête et du cou par chimiothérapie continue par voie temporale superficielle, *Marseille chir.* 17 (131).

MUKHERJEE, K. L., BOOHAR, J., WENTLAND, D., ANSFIELD, F. J. en HEIDELBERGER, C. (1963): Studies on fluorinated pyrimidines, *Cancer Res.* 23 (49).

MUKHERJEE, K. L., CURRERI, A. R., JAVID, M. en HEIDELBERGER, C. (1963): Studies on fluorinated pyrimidines, *Cancer Res.* 23 (67).

NAHUM, A. M. en ROCHLIN, D. B. (1962): Regional arterial chemotherapy of cancer of the head and neck, *Surg. Gynec. Obstet.* 115 (478).

NAHUM, A. M. (1963): Limitations imposed by head and neck vasculature on regional chemotherapy, *Surg. Gynec. Obstet.* 116 (539).

NAHUM, A. M. en ROCHLIN, D. B. (1963): Prevention and treatment of complications of chemotherapy by carotid artery infusion, *Amer. J. Surg.* 105 (759).

NEWTON, K. A., WESTBURY, G. en WHITE, W. F. (1964): Intra-arterial administration of 2-ethylhydrazide of podophyllic acid in localized malignant disease, *Cancer Chemother. Rep.* 43 (33).

OETTGEN, H. F., DUFF, J. K. en CLIFFORD, P. (1963): Problems of continuous chemotherapy by arterial catheters, *Arch. Surg.* 86 (323).

OWENS, G., JAVID, R. en TALLON, M. (1963): Arterial infusion chemotherapy of primary gliomas, *JAMA* 186 (802).

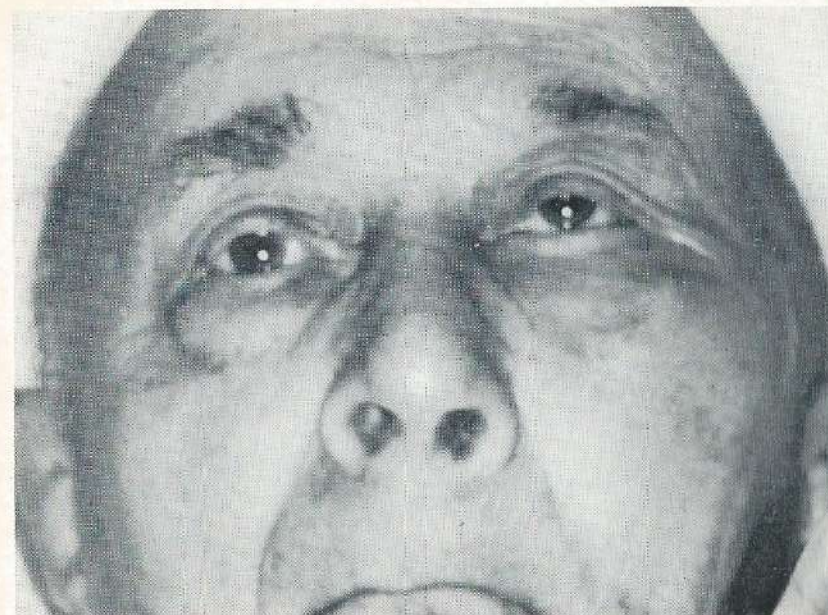
PERESE, D. M., DAY, C. E. en CHARDACK, W. M. (1962): Chemotherapy of brain tumors by intra-arterial infusion, *J. Neurosurg.* 19 (215).

- RABINOWITZ, J. C. (1960): Folic acid, in BOYER, P. D., LARDY, H. en MYRBÄCK, K. (eds.) *The enzymes*, 2nd. ed. vol. 2, New-York.
- RAMSDEN, C. H. en DUFF, J. K. (1963): Continuous arterial infusion of head and neck tumors; improvements in technique by retrograde temporal artery catheterization, *Cancer* 16 (133).
- REESE, A. B., HYMAN, G. A., TAPLEY, N. Y. en FORREST, A. W. (1958): The treatment of retinoblastoma by x-rays and triethylenemelamin, *Arch. Ophthal. (Chicago)* 60 (897).
- REESE, A. B. (1963): *Tumors of the Eye*, 2nd. ed., New-York.
- REESE, A. B. en ELLSWORTH, R. M. (1963): The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy, *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 67 (164).
- RHOADS, C. P. (1946): Nitrogen mustards in treatment of neoplastic disease, *JAMA* 131 (656).
- RHOADS, C. P. (ed.) (1955): *Antimetabolites and cancer*, Washington.
- ROCHLIN, D. B. en SMART, C. R. (1965): Treatment of malignant melanoma by regional perfusion, *Cancer* 18 (1544).
- ROGERS, L. S. e.a. (1964): Cancer chemotherapy by continuous intra-arterial infusion; experience of the Veterans administration surgical adjuvant cancer chemotherapy infusion study group, *Cancer* 17 (1365).
- ROMIEU, CL., PUJOL, H. en LAURENT, J. C. (1965): Cinq ans d'expérience de la chimiothérapie loco-régionale des tumeurs malignes, *Marseille chir.* 17 (80).
- ROSE, D. P., BOND, M. R. en EVANS, C. (1965): The effects upon haemopoiesis of prolonged intra-arterial infusions of methotrexate combined with the intermittent administration of folic acid, *Brit. J. Cancer* 19 (126).
- ROUTLEDGE, R. T. (1965): persoonlijke mededeling.
- ROUTLEDGE, R. T. (1966): Methotrexate as a planned adjuvant to surgery of malignant disease of the mouth and jaw, in WORRALL, P. M. en ESPINER, H. J. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol.
- RUSH JR., B. F., HORIE, N. en KLEIN, N. W. (1965): Intra-arterial infusion of the head and neck, anatomic and distributional problems, *Amer. J. Surg.* 110 (510).
- RUTMAN, R. J., CANTAROW, A. en PASCHKIS, K. E. (1954): Studies on 2-acetyl-amino-fluorene carcinogenesis, *Cancer Res.* 14 (119).
- SCHOENBACH, E. B., COLSKY, J. en GREENSPAN, E. A. (1952): Observations on the effect of the folic acid antagonists, aminopterin and amethopterin, in patients with advanced neoplasms, *Cancer* 5 (1201).
- SEEGER, D. R., SMITH, J. M. en HULTQUIST, M. E. (1947): Antagonist for pteroylglutamic acid, *J. Amer. chem. Soc.* 69 (2567).
- SELDINGER, S. I. (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography, *Acta radiol.* 39 (368).
- SHAW, H. J. (1966): Combined therapy for cancer of the upper jaw and paranasal sinuses, *J. Laryng.* 80 (105).
- SKINNER, D. B., HERBST, A. L., AUSTEN, W. G. en RAKER, J. W. (1962): A simplified technique of intra-arterial infusion for regional chemotherapy, *Surg. Gynec. Obstet.* 115 (242).
- SNOW, G. B., DONGEN JR., J. A. VAN en SLOOTEN, E. A. VAN (1965): Regionale continue intra-arteriële chemotherapie van maligne tumoren in het hoofd-halsgebied (met uitzondering van de schedelinhoud), *Jaarb. Kankeronderz. kankerbestr.* 15, (in druk).
- STEHLIN JR., H. S., SMITH JR., J. L. en CLARK JR., R. L. (1960): Results of perfusion for melanoma, *Cancer Chemother. Rep.* 10 (79).
- STEHLIN, H. S. en CLARK, R. L. (1965): Melanoma of the extremities; experiences with conventional treatment and perfusion in 339 cases, *Amer. J. Surg.* 110 (366).

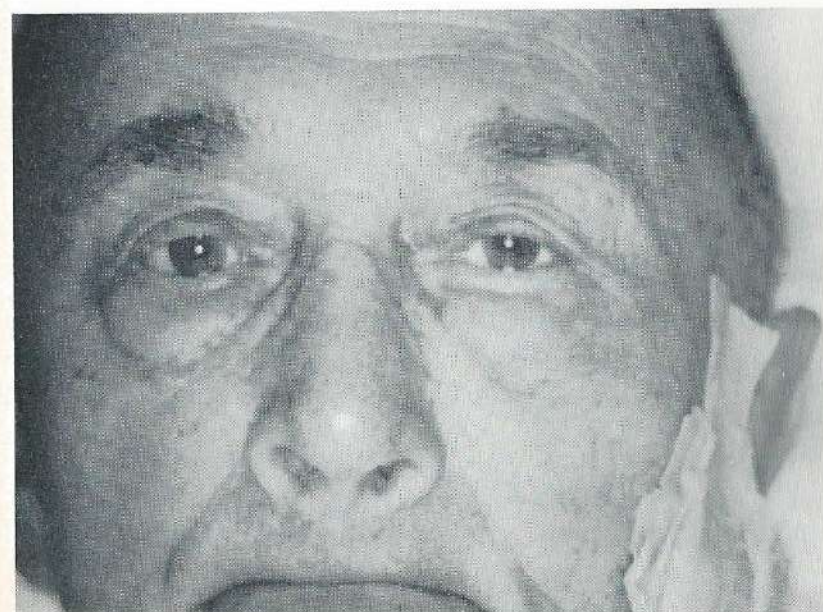
- STEVENS, G. M., THOMAS, S. F. en WILBUR, B. C. (1960): Intra-aortic nitrogen mustard for the palliation of advanced pelvic cancer, *Radiology* 75 (948).
- STORER, E. H. en AKIN, T. J. (1966): Chemotherapy of hepatic neoplasms via the umbilical-portal vein, *Amer. J. Surg.* 111 (56).
- STOVNER, J., ENGESET, A. en BRENNHOVD, I. (1962): Cancer therapy by intra-arterial methotrexate infusion, *Cancer Chemother. Rep.* 21 (147).
- SULLIVAN, R. D., MILLER, E. en SIKES, M. P. (1959): Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy (effects of intra-arterial methotrexate intramuscular citrovorum factor therapy in human cancers), *Cancer* 12 (1248).
- SULLIVAN, R. D., YOUNG, C. W., MILLER, E., GLATSTEIN, N., CLARKSON, B. en BURCHENAL, J. H. (1960): Clinical effects of the continuous administration of fluorinated pyrimidines, *Cancer Chemother. Rep.* 8 (77).
- SULLIVAN, R. D. (1962 a): Continuous arterial infusion cancer chemotherapy, *Surg. Clin. N. Amer.* 42 (365).
- SULLIVAN, R. D. (1962 b), in PORTER, R. en WILTSHAW, E. (eds.) *Methotrexate in the treatment of cancer*, Bristol (45).
- SULLIVAN, R. D., MILLER, E., CHRYSOCHOOS, T. en WATKINS JR., E. (1962): The clinical effects of the continuous intravenous and intra-arterial infusion of cancer chemotherapeutic compounds, *Cancer Chemother. Rep.* 16 (499).
- SULLIVAN, R. D. (1963): *Arterial infusion cancer therapy*, Lecture, Amer. Cyanamid Company.
- SULLIVAN, R. D., NORCROSS, J. W. en WATKINS JR., E. (1964): Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic artery infusion, *New Eng. J. Med.* 270 (321).
- SULLIVAN, R. D. en ZUREK, W. Z. (1964): Protracted ambulatory infusion cancer chemotherapy by the Watkins chronometric infusor, *Cancer Chemother. Rep.* 37 (47).
- SULLIVAN, R. D. en WATKINS JR., E. (1965): Arterial infusion cancer chemotherapy, in ARIEL, I. M. (ed.) *Progress in clinical cancer*, vol. 1, New-York.
- SULLIVAN, R. D. en ZUREK, W. Z. (1965): Chemotherapy for liver cancer by protracted ambulatory infusion, *JAMA* 194 (481).
- TARR, N., SENSENBRENNER, L. I., FLETCHER, R. en GRIFFING, J. (1961): Intra-arterial infusion of malignancies with 5-fluorouracil, *Cancer Chemother. Rep.* 14 (23).
- TARR, N. (1962): Intra-arterial infusion of tumors with 5-fluorouracil, *Cancer Chemother. Rep.* 16 (517).
- TRUSSELL, R. R. (1964): Chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri, Symposium de cancer del utero, *Rev. Inst. Nac. Cancerol.* 16 (442).
- TUCKER JR., J. L. en TALLEY, R. W. (1961): Prolonged intra-arterial chemotherapy for inoperable cancer: a technique, *Cancer* 14 (493).
- VRIES, S. I. DE (1965): Gebruik van cytostatica bij de behandeling van kwaadaardige systeemziekten, in *Chemotherapie van maligne gezwellen*, (Ned. Bibl. Geneesk., dl. 2), Leiden.
- WATKINS JR., E. (1963): Chronometric infusor - an apparatus for protracted ambulatory infusion therapy, *New Eng. J. Med.* 269 (850).
- WERKHEISER, W. C. (1961): Specific binding of 4-amino folic acid analogues by folic acid reductase, *J. Biol. Chem.* 236 (888).
- WERKHEISER, W. C., LAW, L. W., ROOSA, R. A. en NICHOL, C. A. (1963): Further evidence that selective uptake modifies cellular response to 4-amino-folate antagonists, *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 4 (71).
- WESTBROEK, D. L. en ZWAVELING, A. (1964): Continue intra-arteriële toediening van kankerchemotherapeutica, *Ned. T. Geneesk.* 108 (401).

- WESTBROEK, D. L. (1966): *Regionale perfusie met een kankerchemotherapeuticum*, Proefschrift Leiden.
- WESTBURY, G., NEWTON, K. A., HUMBLE, J. G., FORD, H. T., PEGG, D. E. en WHITE, W. F. (1962): Recurrent cancer of the head and neck (treatment with continuous intra-arterial methotrexate and intermittent intramuscular citrovorum factor), *Brit. Med. J.* 1 (1238).
- WESTBURY, G. (1963): Regional chemotherapy in malignant disease, *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 32 (358).
- WESTBURY, G. (1965): persoonlijke mededeling.
- WILSON, C. B. (1964): Chemotherapy of brain tumors by continuous arterial infusion, *Surgery* 55 (640).
- WOOD, D. A. en MILLER, M. (1938): The role of the dual pulmonary circulation in various pathologic conditions, *J. Thor. Cardio. Surg.* 7 (649).
- WOODHALL, B. (1960): Results of perfusion in neural tumors, *Cancer Chemother. Rep.* 10 (93).
- WOODS, D. D. (1940): The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of the action of sulphanilamide, *Brit. J. exp. Path.* 21 (74).
- WRIGHT, R. D. (1938): The blood supply of abnormal tissues in the lungs, *J. Path. Bact.* 47 (489).
- WRIGHT, J. C., PRIGOT, A., WRIGHT, B., WEINTRAUB, S. en WRIGHT, L. T. (1951): An evaluation of folic acid antagonists in adults with neoplastic diseases; a study of 93 patients with incurable neoplasms, *J. nat. med. Ass. (N.Y.)* 43 (211).
- ZWAVELING, A. (1965): Perfusie en intra-arteriële infusie met kankerchemotherapeutica, in *Chemotherapie van maligne gezwellen*, (Ned. Bibl. Geneesk., dl. 2), Leiden.

Platen



a



b

Patiënt 5 - Antrumcarcinoom: (a) vóór infusie; (b) na infusie.



a



b

Patiënt 7 - Wangcarcinoom: (a) vóór infusie; (b) na infusie.

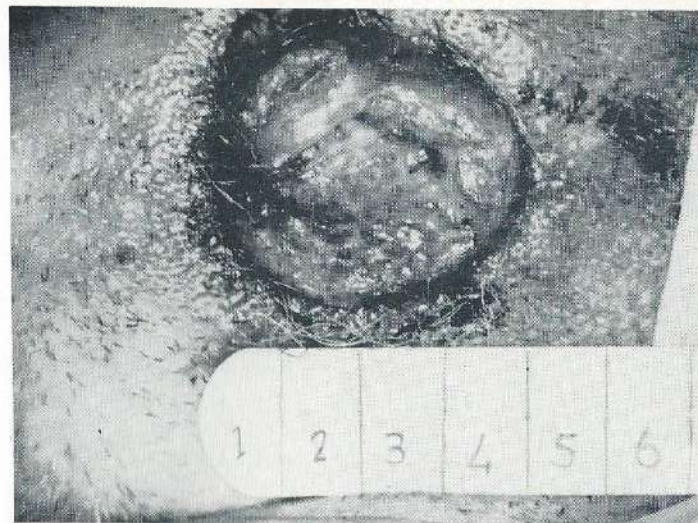


a



b

Patiënt 11 - Parotiscarcinoom: (a) vóór infusie; (b) na infusie-bestraling

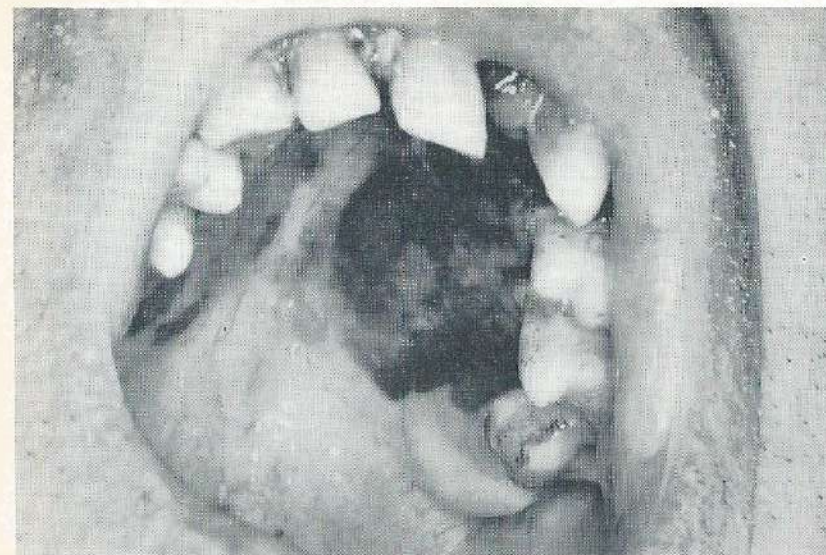


a



b

Patiënt 12 - Wangcarcinoom: (a) vóór infusie; (b) na infusie.

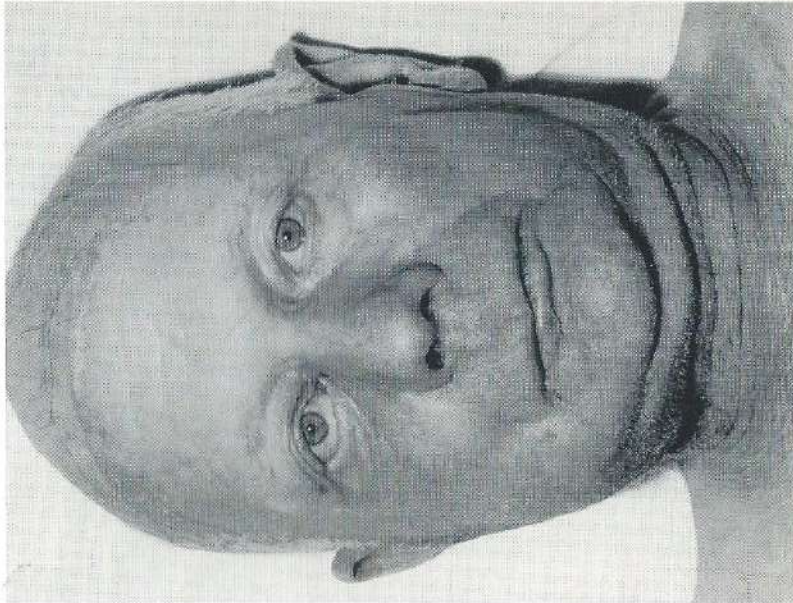


a

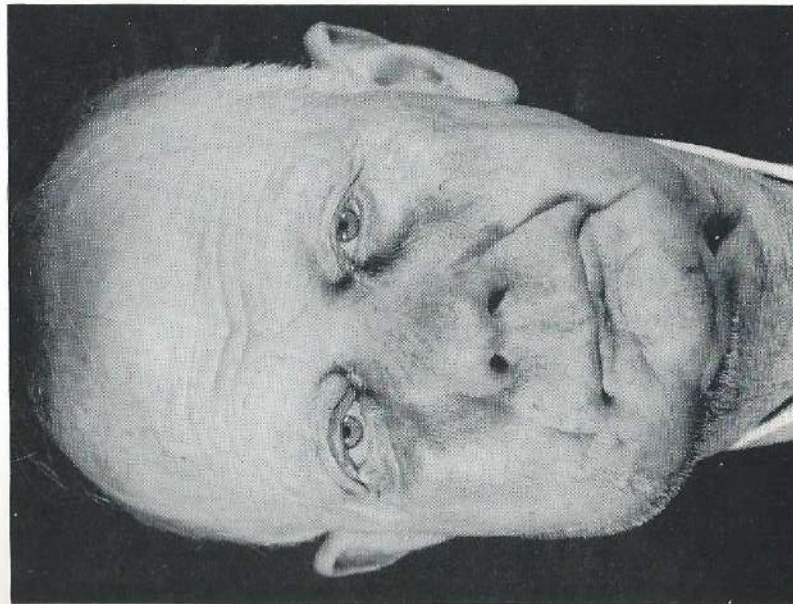


b

Patiënt 14 - Melanoma malignum van het palatum: (a) vóór infusie; (b) na infusie-bestraling.

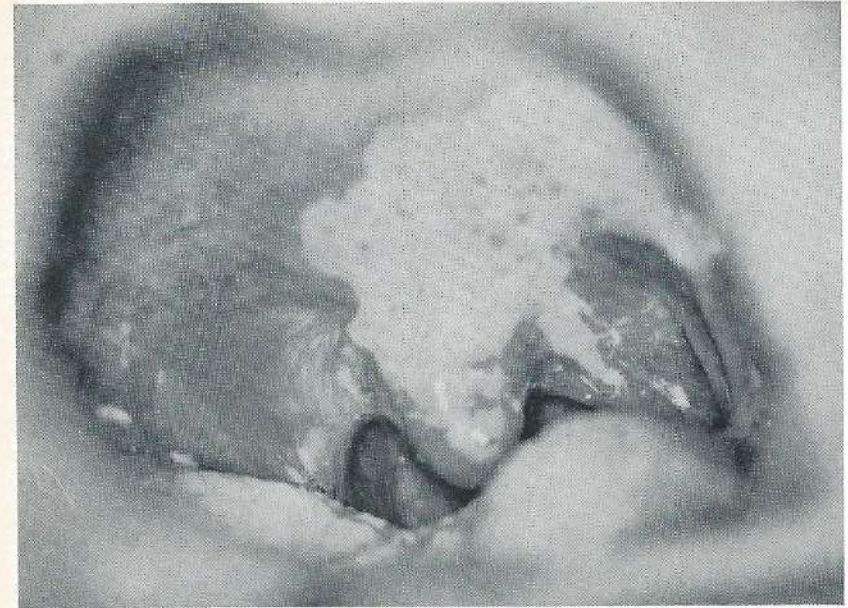


a



b

Patiënt 15 - Antrumcarcinoom met halskliermetastasen: (a) vóór infusie; (b) na infusie.

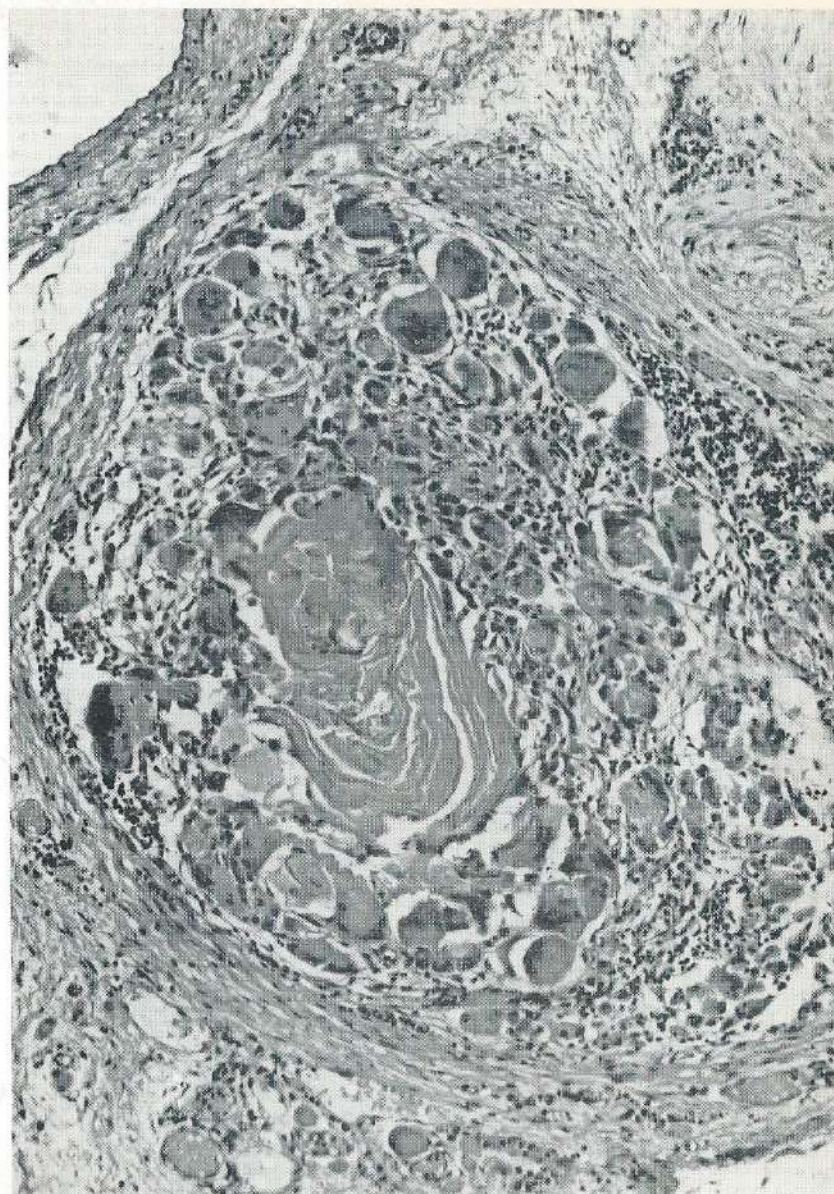


a



b

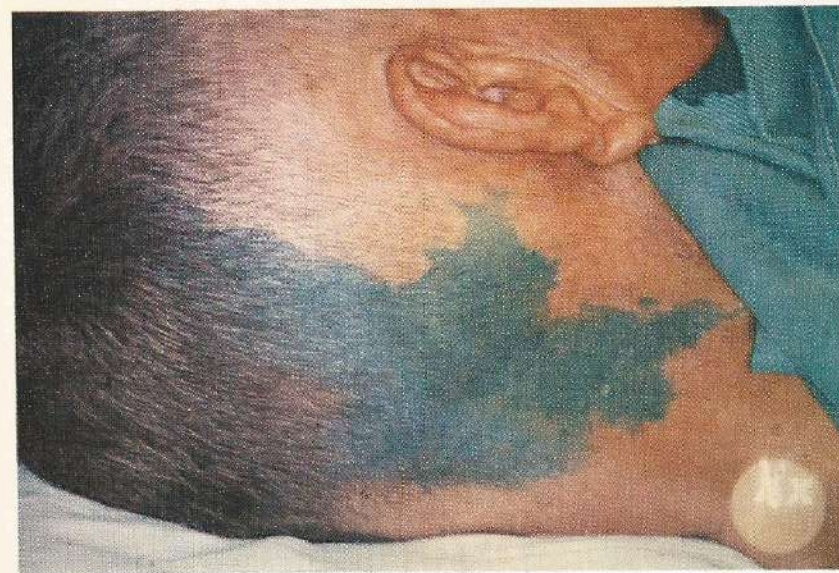
Methotrexate-mucositis (bij doorstroming arteria carotis externa sinistra):
(a) palatum molle; (b) tong.



Patiënt 17 - Vreemdlichaamgranuloom om rest verhoornend plaveiselcelcarcinoom.



a



b

Verkleuring na intra-arteriële injectie met Patent Blue Violet: (a) stroomgebied van de arteria carotis externa sinistra; (b) stroomgebied van de arteria occipitalis dextra.