

SAMENVATTING

In hoofdstuk I van dit proefschrift wordt een literatuuroverzicht gegeven van de klinische ervaringen welke met chemotherapie in het hoofd-halsgebied - en in het bijzonder de intra-arteriële en combinatiebehandeling daarvan - zijn opgedaan. Hierbij doen zich een aantal vragen voor welke door middel van een dier-experimenteel model worden getracht te beantwoorden.

In hoofdstuk I.7. zijn de vraagstellingen geformuleerd.

In hoofdstuk II wordt de ontwikkeling van het diermodel besproken, uitgaande van de door Sindram toegepaste techniek van occlusieve canulatie van de arteria carotis communis. Bij deze methoden doen zich echter circulatiestoornissen in het tumorgebied voor (II.3.) zodat gezocht wordt naar een canulatietechniek welke meer in overeenstemming is met de in de kliniek toegepaste retrograde canulatie van een zijtak van de arteria carotis externa waarbij geen duidelijke veranderingen optreden.

In hoofdstuk III wordt de uitvoering van het dierexperiment besproken. De ratten hebben een in beide oren geïmplanteerd plaveiselcelcarcinoom. Als maat voor de tumorregressie wordt het produkt van de diameters van de in drie richtingen gemeten tumor gehanteerd. Het is mogelijk om in één dier bij eenzelfde algemene toxiciteit het effect op de regionaal geïnfundeerde tumor te vergelijken met het effect op de systemisch behandelde andere tumor. Bij de infusiebehandeling wordt uitsluitend van bleomycine, 5-fluorouracil en methotrexaat gebruik gemaakt omdat deze cytostatica in de kliniek werkzaam zijn gebleken.

De intra-arteriële infusie van bleomycine en 5-fluorouracil veroorzaakt een krachtiger effect op de regionaal geïnfundeerde tumor dan op de systemisch behandelde tumor. Het regionale effect wordt pas aan de systemisch behandelde zijde geëvenaard door de toegediende dosis te verhogen met resp. factor 3,8 en 2,5. De tumor blijkt voor methotrexaat niet duidelijk gevoelig te zijn. Bij het intra-arterieel toedienen van combinaties van cytostatica is voor alle drie in het diermodel onderzochte cytostatica gekozen, uitgaande van de veronderstelling dat ook bij klinische toepassing combinaties niet uitsluitend zijn samengesteld uit ieder op zich werkzame cytostatica, omdat de specifieke gevoeligheid van de tumor niet bekend is.

Bij het toedienen van combinaties van relatief lage doses van bleomycine, methotrexaat en 5-fluorouracil is gebleken dat een sequentieel intermitterende toediening van deze cytostatica welke ieder gedurende 24 uur zijn geïnfundeerd een zeer goed effect op de regionaal doorstroomde tumor veroorzaakt met slechts geringe algemene toxiciteit. Het effect op deze is duidelijk beter dan op de systemisch behandelde tumor.

De conclusie die voor werkzame, enkelvoudig toegediende, cytostatica geldt, blijkt dus ook op werkzame combinaties van cytostatica van toepassing te zijn, vooral als de behandeling met een geringe tot matige algemene toxiciteit gepaard gaat:

De intra-arteriële toediening is superieur aan de systemische.

In hoofdstuk V worden de conclusies besproken.

Bij vergelijking van de beste enkelvoudige behandeling - bleomycine continu toegediend - met het laagst gedoseerde sequentieel intermitterende schema blijkt dat de effecten op de regionaal behandelde tumoren bij gelijke mortaliteit niet duidelijk verschil-

len met echter significant meer gewichtsverlies bij de enkelvoudige toediening van bleomycine. Het blijkt dus dat sequentieel intermitterende intra-arteriële toediening van cytostatica minder toxisch kan zijn dan een goed enkelvoudig behandelingschema. De winst van de sequentieel intermitterende behandeling zit dus vooral in het sparende effect op de normale weefsels waardoor de therapeutische index vergroot wordt.

Op grond van de resultaten van dit dierexperimenteel onderzoek kunnen enkele uitspraken over de klinische toepassing van intra-arteriële chemotherapie bij de behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied worden gedaan.

Intra-arteriële infusie van werkzame cytostatica is beter dan systemische toediening. Op grond hiervan is de toepassing van intra-arteriële chemotherapie in behandelcentra waar ruime ervaring met deze techniek is opgedaan, volledig gerechtvaardigd. Ook verdient de klinische toepassing van een combinatie van cytostatica bij de behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied de aandacht. Een werkzaam combinatieschema zal langs intra-arteriële weg toegediend eveneens superieur zijn aan de systemische toediening.

The intra-arterial administration of anticancer drugs has played a considerable role in the development of chemotherapy in the head and neck and still occupies an important though controversial place. There are no well controlled clinical trials available that compare intravenous to intra-arterial drug administration. Several publications however, seem to show the superiority of the intra-arterial route of administration over the systemic use. Definite clinical evaluation of intra-arterial chemotherapy in the head and neck will remain a problem. Because of the relatively small number of patients treated in each separate centre, multi-institutional controlled clinical trials are needed. To carry out such a trial however is extremely difficult and attempts so far have failed.

From 1971 on we have been interested in establishing an animal model in order to get further information about intra-arterial chemotherapy. Initially a model was constructed in rats using occlusive catheterisation of the common carotid artery on one side and a transplanted rhabdomyosarcoma in the front margin of both ears (Sindram, 1973). A major deficiency of this model was the blocking of the bloodstream on the cannulated side. Further study was primarily directed to establishing a model that should be analogous to the human situation of external carotid artery catheterisation.

Secondly it seemed to be useful to test other agents as well in this model so as to have further evidence on the superiority of intra-arterial administration. Furthermore it appeared interesting to compare multiple drug regimens with single agent therapy. In this study the results are reported.

The experimental set-up is described. Rats are used having a squamous cell carcinoma implanted in the front margin of both ears. The tumour