

rijker is dan de doseringshoogte (Kenis e.a. 1970, Djerassi e.a. 1972, Goldie e.a. 1972). Ook de intrinsieke eigenschap van "self limiting" van MTX (zie hoofdstuk I) pleit meer voor intermitterende dan voor continue toediening van dit cytostaticum.

Een tweede veronderstelling die wij naar aanleiding van de resultaten van ons onderzoek voor de toepassing in de kliniek menen te mogen maken is de volgende: in ons diemodel blijkt de combinatie van MTX + 4 dd CF intraperitoneaal (analoog aan het schema bij de behandeling van hals-hoofd tumoren) zeker niet beter te werken dan MTX alleen. De reden hiervan kan zijn dat de combinatie MTX + 4 dd CF de potentie van CF niet of onvoldoende benut. Zoals reeds in hoofdstuk I werd beschreven is het nut van CF empirisch vastgesteld. In experimenten met de muizen leukemie L 1210 bleek de therapeutische breedte van de combinatie MTX + CF geringer dan van MTX alleen. Wanneer CF 12-24 uur ná MTX werd toegediend bleek echter de combinatie effectiever dan MTX alleen (Goldin e.a. 1955, 1966). Het onderzoek van Bagshawe (1969) sluit hierbij aan. Hij combineerde continue intraveneuze infusie van MTX met gelijktijdige toediening (i.m. of i.v.) van CF ter behandeling van choriontumoren. Hij vond dat de beste resultaten bereikt werden wanneer CF 2 x daags intramusculair werd gegeven. Met 3 x daags intramusculair of 2 x daags intraveneus toegediend CF namen zowel de therapeutische als de toxische effecten van MTX sterk af. Het metaboliet-antimetaboliet schema waarin CF 2 x daags intramusculair werd toegediend was tenminste even effectief als MTX alleen, maar veel minder toxisch. Het bovenstaande suggereert dat de werkzaamheid van MTX + CF bij de behandeling van hals-hoofd tumoren kan toenemen wanneer men CF 2 x daags i.p.v. 4 x daags intramusculair doseert.

SAMENVATTING

Sedert 1964 is intra-arteriële infusie met cytostatica in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Amsterdam) toegepast in combinatie met radiotherapie en/of chirurgie, ter behandeling van tumoren in het hals-hoofd gebied. Bijna altijd werd methotrexaat gebruikt. In de laatste jaren is twijfel gerezen of intra-arteriële toediening van cytostatica superieur is aan de systemische toediening ervan. Tot nu toe is de klinische evaluatie niet mogelijk door het kleine aantal patiënten dat in elk behandelingscentrum afzonderlijk wordt gepresenteerd en het ontbreken van standaardisatie van doseringsschema's. Het leek daarom belangrijk meer informatie hierover te verkrijgen uit dierexperimenteel onderzoek. De volgende vragenstellingen werden hiervoor geformuleerd:

1. Is het mogelijk een geschikt diemodel te maken voor continue intra-arteriële infusie van methotrexaat (MTX)?
2. Is in dit model het antitumor effect van regionale continue intra-arteriële infusie van MTX superieur aan dat van de continue systemische toediening ervan?
3. Is ook in een gefractioneerd doseringsschema het antitumor effect van regionale infusie van MTX superieur aan dat van de algemene toediening ervan?

De occlusieve catheterisatie van de a. carotis communis van de rat biedt een goed model voor regionale infusie van een in één van de oorschelpen getransplanteerd rhabdomyosarcoom. Een symmetrisch in de andere oorschelp getransplanteerde tumor biedt de mogelijkheid de antitumor effecten van systemisch MTX in hetzelfde dier te meten, en daarom ook altijd bij dezelfde mate van toxiciteit. De fixatie van de catheter is zodanig gekonstrueerd dat de rat de verbinding niet kan stuk trekken en toch volledige bewegingsvrijheid in zijn kooi behoudt.

De volgende schema's met MTX werden in het diemodel onderzocht:

1. 7 dagen continue intra-arteriële infusie van MTX.
2. Hetzelfde schema in combinatie met Leucovorine (Calcii folinas, CF) intraperitoneaal (i.p.) elke 6 uur.
3. Intermitterende toediening van MTX: 2 x 24 uur intra-arteriële infusie op dag 1 en 4, terwijl op de dagen 2, 3, 5, 6 en 7 de catheter open wordt gehouden door de continue intra-arteriële infusie van fysiologisch zout.

De volgende resultaten konden met de experimenten worden verkregen:

1. Voor alle onderzochte doseringsschema's is het antitumor effect van regionale intra-arteriële toediening van MTX superieur aan de systemische toediening ervan.
2. Het antitumor effect aan de infusiekant van 7 dagen continue intra-arteriële infusie van MTX kan aan de andere kant alleen worden bereikt bij een 2,98 x hogere dosis. Een deel van dit effect echter is het resultaat van andere factoren

dan MTX (lokale heparine concentratie, effecten van de operatie) zoals blijkt uit de fysiologisch zout controle infusies. Wanneer wij een correctie aanbren- gen voor dit "fysiologisch zout effect", dan is de werkelijke winst van continue regionale infusie in dit model een faktor 2,0.

3. Het antitumor effect van MTX in schema 2 was niet beter dan dat in schema 1, en zelfs waarschijnlijk slechter.
4. Schema 3 is waarschijnlijk beter, in elk geval niet slechter dan schema 1 en 2.

Deze resultaten, en wat hierover in de literatuur bekend is (hoofdstuk I en II) suggereren voor de toepassing in de kliniek:

- a. De beste resultaten zouden bij geselecteerde patiënten kunnen worden bereikt door beide principes regionale en gefractioneerde toediening te combineren, dus een schema waarin MTX gefractioneerd intra-arterieel wordt toegediend.
- b. De gelijktijdige 4 x daagse intramusculaire toediening van Leucovorin (volgens Sullivan 1959) is waarschijnlijk niet het beste schema voor deze stof.

SUMMARY

Intra-arterial infusion chemotherapy has been carried out in the Antoni van Leeuwenhoek Hospital (Amsterdam) as from 1964 as a planned adjuvant to radiotherapy and/or surgery in far advanced head and neck cancer. In the vast majority of cases methotrexate was used. In recent years the superiority of intra-arterial administration of cytotoxic drugs on their systemic use has been questioned. Clinical evaluation up until now has not been possible due to the small number of patients treated in each separate centre and the lack of standardization of drug schedules. It therefore seemed important to get further information from animal experimental work. The following questions were posed:

1. Is it possible to set up an animal model suitable for continuous intra-arterial infusion of methotrexate (MTX)?
2. In this model, is the antitumour effect of regional continuous intra-arterial infusion of MTX superior to that of the continuous systemic administration thereof?
3. Also, in an intermittent dose schedule, is the antitumour effect of regional intra-arterial infusion of MTX superior to that of the systemic administration thereof?

In the rat, occlusive catheterization of a common carotid artery provides a good model for regional infusion of a transplanted rhabdomyosarcoma in one auricle. A symmetrically transplanted tumour in the other auricle makes it possible to measure the antitumour effects of systemic MTX in the same animal, and therefore always at the same level of toxicity. The fixation of the catheter is constructed in such a way that the rat cannot break it down and still retains free mobility within his cage (chapter III and IV).

Concerning methotrexate the following schedules were investigated:

1. 7 days continuous intra-arterial infusion of MTX.
2. The same schedule combined with the 6-hourly intraperitoneal administration of Leucovorin (Calcii folinas, CF).
3. Intermittent administration of MTX: 2 x 24 hour intra-arterial infusion on day 1 and 4, while on day 2, 3, 5, 6 and 7 the catheter is kept open by the continuous intra-arterial infusion of saline.

The results gained from the experiments are:

1. For all investigated dose schedules the antitumour effect of regional intra-arterial MTX is superior to its systemic administration.
2. The antitumour effect of 7 days continuous intra-arterial infusion of MTX at the infused side can be attained at the other side only at a 2.98 times higher dose. Part of this effect, however, results from other factors than MTX (local heparine concentration, effects of surgery) as evidenced by saline control infusions. Applying a correction for this "saline effect", the real gain of regional