

SAMENVATTING

DEEL I van dit proefschrift is een algemeen deel waar in de verschillende achtergronden met betrekking tot het beschreven eigen onderzoek (DEEL II) aan de orde komen.

DEEL I:

In Hoofdstuk I worden de meest gebruikte stageringsmethoden en tumorclassificaties getoetst op hun waarde voor het verkrijgen van homogene patientenpopulaties. De diverse prognostisch relevante factoren worden besproken. Het blijkt noodzakelijk om bij gecombineerde chemotherapie en/of radiotherapie ook biologische parameters in beschouwing te nemen.

In Hoofdstuk II wordt de bepaling van celkinetische parameters van mondholte-carcinomen door middel van autoradiografie beschreven.

In Hoofdstuk III volgt een beschrijving van de toepasbaarheid van DNA flow cytometrie voor biologische karakterisering van mondholtecarcinomen.

DNA flow cytometrie van tumor bipten tijdens behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie lijken het meest relevant voor prognostische doeleinden.

In Hoofdstuk IV wordt de invloed van chemotherapie en radiotherapie op de voortgang door de celcyclus besproken.

In Hoofdstuk V volgen enkele gegevens over de gebruikte chemotherapeutica.

In Hoofdstuk VI worden de theoretische achtergronden van de combinatiebehandeling met chemotherapie en radiotherapie besproken.

Eveneens komen experimentele in vitro en in vivo onderzoeken met de combinatie chemotherapie en radiotherapie, voorzover van belang voor het onderzoek, aan de orde.

In Hoofdstuk VII en VIII wordt een overzicht van de literatuur betreffende de resultaten van intra-arteriele chemotherapie alsmede van de combinatie van chemotherapie en radiotherapie bij hoofd-hals tumoren gegeven.

De verschillende behandelingscombinaties werden opgesplitst in:

1. fasering van de combinatiebehandeling (sequentie en interval van toediening);
2. de verschillende toedieningswegen;
3. de verschillende chemotherapien.

In Hoofdstuk IX wordt beschreven dat ondanks een groter therapeutisch effect van intra-arteriele chemotherapie in klinische studies moeilijk te bewijzen is, er voldoende aanwijzingen zijn die een superioriteit van de intra-arteriele toedieningsweg aannemelijk maken.

DEEL II:

In Hoofdstuk X wordt het patiëntenmateriaal en de combinatie behandeling met lokaal selectieve intra-arteriele chemotherapie en radiotherapie beschreven. Ook worden de gebruikte canulatietechnieken, de klinische, histologische en DNA flow cytometrische onderzoeksmethoden welke op het patiënten materiaal werden toegepast besproken. In dit hoofdstuk volgen tenslotte de ziektegeschiedenissen van de behandelde patiënten.

In Hoofdstuk XI worden de behandelingsresultaten van de voornoemde patientengroep beschreven, alsmede de complicaties en de toxiciteit van de simultane intra-arteriele chemotherapie en radiotherapie.

Verder, volgt dan een analyse van de onderzochte klinische, histologische en DNA flow cytometrische parameters met betrekking tot de patiënten groep waarbij loco-regionaal geen tumor werd aangetoond na een korte follow-up. Door middel van een multi-pele regressie-analyse worden de statistische significante parameters bepaald.

DEEL III:

In Hoofdstuk XII worden de resultaten uit Hoofdstuk XI besproken en conclusies getrokken. De hoofdconclusie luidt: gecombineerde intra-arteriele chemotherapie en radiotherapie is een behandelings methode die bij niet resectabele carcinomen van de mondholte curatie kan bewerkstelligen.

Van de 16 patiënten in het onderzoek, zijn er 4 in leven, zonder aanwijzingen voor tumor na een korte follow-up. Drie patiënten overleden aan intercurrente ziekten zonder aanwijzingen (klinische en histologische) voor loco-regionale tumor. In 7 van de 16 patiënten (44%) waren dus geen aanwijzingen voor tumor na een korte follow-up. Deze patiënten werd een directe dood door het loco-regionale tumor proces bespaard.

Bij 14 van de 16 patiënten werd een volledige klinische remissie bereikt. Dit blijkt echter geen garantie voor loco-regionale curatie van de tumor, daar 6 van de 14 patiënten een recidief ontwikkelden.

Het is daarom van belang gedurende de behandeling relevante biologische parameters te kennen om zo de prognose te kunnen bepalen en daarmee indicaties voor eventuele vervolghtherapie

te verkrijgen.

Het DNA flow cytometrisch onderzoek aan de hand van dagelijkse bipten tijdens de combinatiebehandeling lieten bij een deel van de patienten een accumulatie van cellen in de $G_2 + M$ fase van de celcyclus zien. Deze accumulatie bleek te correleren met loco-regionale afwezigheid van tumor in de onderzochte patienten groep na een korte follow-up.

Uit het onderzoek blijkt eveneens dat er een verhoogde kans op lokaal recidief aanwezig is wanneer massale botingroei door de tumor bij de eerste stagering wordt geconstateerd. In die gevallen is het daarom noodzakelijk om, na de combinatiebehandeling onafhankelijk van de andere bevindingen (klinische-, histopathologische- of celkinetische-), een ruime resectie van de door tumor aangedane bot structuren uit te voeren.

De sequentie en het interval tussen de toegepaste therapie modaliteiten in dit onderzoek wordt besproken aan de hand van bekende chemotherapeutische- en radiobiologische- fenomenen die bijdragen tot een supra-additioneel effect van de beschreven combinatiebehandeling.

Tot slot worden enige voorstellen gedaan voor verder onderzoek met combinatie behandelingen van niet resectabele mondholtecarcinomen.