

tot een minimum beperkt blijft. Vooral het feit dat cryotherapie lokaal weefseldestructie kan geven, zonder hinderlijke effecten op de normale weefsels in de directe omgeving, vormt een uitdaging.

Behalve de reeds genoemde voordelen, moet ook gewezen worden op de nadelen die aan de cryochirurgie kleven. De lange duur van genezing maakt het onmogelijk het effect direct te beoordelen. Een ander nadeel is de onbruikbaarheid van het behandelde weefsel voor histologisch onderzoek. Bovendien moet de methode als onnauwkeurig worden beschouwd.

Over de waarde van cryotherapie kan momenteel geen definitief oordeel worden gegeven. Cryotherapie

moet niet worden beschouwd als vervanging van reeds bestaande behandelingsmethoden. Echter bij zeer geselecteerde patiënten biedt deze methode een uitbreiding van de therapeutische mogelijkheden in de behandeling van benigne en maligne neoplasmata in de mondholte.

Summary:

Title: Cryosurgery.

The author defines on the basis of own experience and information from foreign literature, the indication for the use of cryosurgery in the oral cavity.

Maart 1974.

De Boelelaan 1117,
Amsterdam.

CHEMOTHERAPIE BIJ HET PLAVEISELCEL CARCINOOM VAN DE MONDHOLTE*)

G. B. SNOW**)

Inleiding

De publikatie in 1946, dat met behulp van stikstofmoterdgas bij patiënten met maligne bloedziekten als leucemie een palliatief effect te verkrijgen was, luidde het tijdperk van de moderne kankerchemotherapie in. Sindsdien is een groot aantal medicamenten van zeer uiteenlopende structuur en werkingsmechanisme in de kliniek geïntroduceerd. De werkzaamheid van de meeste van deze chemotherapeutica, over het algemeen cytostatica genoemd, bleek beperkt, omdat zij slechts een geringe selectiviteit ten opzichte van de tumorcel bezitten. Ook de cellen van normale lichaamsweefsels, vooral van snel delende weefsels zoals het beenmerg, de slijmvliezen van de tractus digestivus (mondholte!), de huid en de gonaden worden beschadigd. De op grond van dierexperimenteel onderzoek hoog gespannen verwachtingen bleken vaak bij de mens tegen te vallen. Dit hangt samen met de verschillen in groeikmerken van menselijke en experimentele tumoren.

*) Zie juli/augustus-aflevering 1974, pagina 261.

**) K.N.O.-arts, verbonden aan de afdeling Keel-, neus- en oorheelkunde (hoofd: Prof. Dr. G. de Wit) van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit en aan het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam.

Via 'trial en error' is echter toch een aantal bij bepaalde tumoren werkzame cytostatica geselecteerd, die mits op het juiste moment en op de juiste wijze toegediend en gedoseerd een belangrijke aanwinst zijn gebleken bij de behandeling van kanker.

In het hoofd-halsgebied worden het meest toegepast Methotrexate, 5-Fluoro-uracil en Bleomycine. Methotrexate en 5-Fluoro-uracil behoren tot de groep van de anti-metaboliëten. Dit zijn stoffen die chemisch zeer veel lijken op voor de cel essentiële metaboliëten. Zij nemen wel de plaats maar niet de functie van metaboliëten aan enzym-oppervlakken in, waardoor de celdeling verstoord wordt. Bleomycine is een antibioticum, waarvan het mechanisme van het anti-tumor-effect nog niet bekend is. 5-Fluoro-uracil is vooral werkzaam bij adenocarcinoom, Methotrexate en Bleomycine vooral bij plaveiselcelcarcinoom. Methotrexate is 'established', Bleomycine bevindt zich nog in het klinisch experimentele stadium. Het lijkt nuttig allereerst in te gaan op het gebruik van Methotrexate en vooral hoe de toepassing hiervan zich in de afgelopen 15 jaar heeft ontwikkeld en daarna onze ervaringen met Bleomycine te bespreken.

Methotrexate

Intra-arteriële toediening

De publikatie van Sullivan e.a. in 1959 dat met Methotrexate in hoge doses continu intra-arterieel via de arteria carotis externa toegediend in combinatie met de gelijktijdige toediening van het antidotum Leucovorin – ter bescherming van de rest van het lichaam, vooral het beenmerg – bij meer dan de helft van de patiënten een meer dan 50% tumorregressie werd bereikt, betekende een ware omwenteling. Tot dan waren dergelijke tumorregressies namelijk slechts incidenteel beschreven. De regressies bleken echter over het algemeen van zeer korte duur, blijvende genezingen waren en zijn een hoge uitzondering. Het lag echter voor de hand deze methode van chemotherapie te combineren met radiotherapie en/of chirurgie bij patiënten bij wie de kans op genezing met chirurgie en/of bestraling alléén bijzonder klein wordt geacht. Vanaf 1964 hebben wij de intra-arteriële infusie als eerste onderdeel van een in principe curatief opgezette combinatie-behandeling toegepast bij meer dan 100 patiënten met een nog niet eerder behandelde tumor in het hoofd-halsgebied (Snow e.a., 1973). De hierbij opgedane ervaringen zullen worden besproken.

Bij de grote meerderheid van de patiënten ging het om een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en omgeving, geklassificeerd als een T3 of T4 volgens de richtlijnen van de Union Internationale Contre le Cancer. De algemene conditie van de patiënt dient zodanig te zijn, dat een intensieve therapie doorstaan kan worden. Het is essentieel de chemotherapie voorop te laten gaan; dan is namelijk de vascularisatie van de tumor nog intact. Wordt dit thans algemeen geaccepteerd, 10 jaar geleden betekende het toedienen van chemotherapie als éérste behandeling een doorbraak.

Onder algemene anesthesie wordt bij voorkeur retrograad via de arteria temporalis superficialis, anders via de arteria thyroidea superior een polytheen catheter in de arteria carotis externa gelegd. De juiste positie van de catheter wordt met behulp van een kleurstofinjectie gecontroleerd. De catheter wordt aangesloten op een infusiesysteem, dat door een zogenaamde 'roller pump' wordt geleid, welke per 24 uur met gelijkmatige snelheid 500 cc infundeert. Het gehele systeem wordt bevestigd op een driewieler, zodat de patiënt zich vrij kan bewegen. De kleurstofinjectie wordt om de dag aan het ziekbed van de

patiënt herhaald. Niet zelden blijkt dan de positie van de punt van de catheter zodanig veranderd, dat stroming plaatsvindt in zijtakken van de arteria carotis externa die niet meedoen aan de bloedvoorziening van de tumor. De positie wordt dan gecorrigeerd. Per 24 uur wordt 50 mgr Methotrexate toegediend; de intramusculaire dosering van het antidotum Leucovorin per 24 uur bedraagt 4 maal 6 mgr. De behandeling wordt voortgezet tot de leucocyten en thrombocyten in het perifere bloed, als uiting van beenmergbeschadiging, dalen onder respectievelijk $2000/\text{cm}^3$ en $50.000/\text{cm}^3$ of wanneer één van beide waarden sterk daalt. Meestal is dit na 7-10 dagen het geval. De patiënt voelt zich dan ook ziek, heeft enige temperatuursverhoging en weinig eetlust. Nogal eens is een gegeneraliseerde huiduitslag aanwezig. In het doorstroomde gebied vertonen de slijmvliezen een mucositis met oppervlakkige ulceraties. Deze veranderingen zijn snel reversibel, zodat operatie of bestraling binnen 1 tot 2 weken kunnen plaatsvinden. Omdat Methotrexate door de nieren wordt uitgescheiden is een goede nierfunctie een absolute voorwaarde; anders kunnen dodelijke toxische reacties voorkomen. Ook vasculaire complicaties ten gevolge van de arteriële canulatie, zoals trombose en embolie kunnen voorkomen. Wij verloren 1 patiënt aan de gevolgen van een hemiplegie op basis van een hersenembolie. Bij toenemende ervaring is de methode veilig gebleken.

Van de 100 patiënten reageerden 60 met een meer dan 50% tumorregressie. Bij 20 patiënten werd de behandeling op technische gronden als inadequaat beoordeeld – bij 5 van hen ging het om een complicatie, bij de overige 15 om een stroomeffect – terwijl bij 20 andere patiënten de tumor ongevoelig voor Methotrexate bleek ondanks een technisch als adequaat beoordeelde infusiebehandeling. Steeds werd na de infusie bestraald en/of geopereerd. Bij bestraling werd een volledige tumordosis toegediend, dezelfde als gegeven zou zijn wanneer niet tevoren een infusie had plaatsgevonden. Er werden tijdens en na de bestraling niet meer complicaties gezien, dan gebruikelijk bij bestraling alléén. Hetzelfde geldt voor de geopereerde gevallen.

Uiteindelijk gaat het om de vraag: heeft het toevoegen van chemotherapie aan de behandeling tot een betere 5-jaars overleving geleid? Vierenvijftig patiënten werden meer dan 5 jaar geleden behandeld. Wanneer deze 54 patiënten worden onderverdeeld in een groep

van 35, die een goede reactie en een groep van 19, die geen reactie op de chemotherapie vertoonde, maar welke daarna beide bestraald en/of geopereerd werden, dan blijkt de 5-jaars overleving in de eerste groep ruim tweemaal zo hoog te zijn als in de tweede. Vele anderen hebben dergelijke resultaten gemeld (Desprez e.a., 1970; Nervi e.a., 1970; Couture e.a., 1972; Lawton e.a., 1972; Sealy e.a., 1972). Bij geen van deze studies betreft het echter een 'controlled clinical trial'. Lijkt het toevoegen van intra-arteriële chemotherapie in geselecteerde gevallen een winst, het definitieve bewijs zal gezien het beperkte aantal patiënten per centrum alleen door een nationaal of internationaal opgezette trial geleverd kunnen worden: hieraan wordt binnen de European Organization for the research on treatment of cancer had gewerkt.

Algemene toediening

Ook de algemene toediening van Methotrexate staat de laatste jaren weer in het centrum van de belangstelling, nadat gebleken is dat de therapeutische werkingsbreedte bij intermitterende toediening aanzienlijk hoger is dan bij continue toediening. Intra-veneuze toediening, bijvoorbeeld één tot tweemaal per week, eventueel gecombineerd met gelijktijdige of direct daarop volgende intra-musculaire toediening van het antidotum Leucovorin, geeft ook in bijna de helft der gevallen meer dan 50% tumorregressie. Velen geven hieraan dan ook de voorkeur boven intra-arteriële toediening, omdat het uiteraard een veel eenvoudiger procedure is (Capizzi, 1970; Friedman e.a., 1970; Rietberg, 1972). Het percentage tumorregressie ligt echter waarschijnlijk toch lager dan bij intra-arteriële toediening, zoals ook op experimentele gronden te verwachten is (Sindram, 1973), terwijl het langer duurt voor de regressie bereikt wordt, hetgeen met het oog op een toch al langdurige combinatie-behandeling zwaar weegt, terwijl bovendien meer ernstige en dodelijke complicaties van de zijde van het beenmerg worden waargenomen. Wij passen Methotrexate in een dergelijk schema toe als laatste palliatie, waar het, zeker wanneer slechts één injectie per week wordt toegediend en dus de toxiciteit gering is, een langdurig gunstig effect kan hebben, en voorts op dezelfde indicatie als de intra-arteriële toediening bij patiënten met een tumor buiten het stroomgebied van de arteria carotis externa.

Samenvattend kan wat betreft Methotrexate gesteld worden, dat het bij meer dan de helft van de patiënten

met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte meer dan 50% tumorregressie geeft. Indien de tumor geheel binnen het stroomgebied van de arteria carotis externa ligt, biedt intra-arteriële toediening voordelen; voorwaarde is dat voldoende ervaring met deze methode aanwezig is. Opmerkelijk zijn de goede resultaten die de laatste jaren van dit al ruim 20 jaar in de handel zijnde middel gemeld worden van intermitterende intraveneuze toediening. Dit illustreert hoe men bij de mens langs de moeizame weg van 'trial and error' tot de optimale dosering moet komen.

Bleomycine

Bleomycine werd door ons in de afgelopen twee jaar bij 24 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied toegediend, in een dosering van 2 maal per week 15 mgr intramusculair tot een totaal dosering (afhankelijk van de leeftijd) van maximaal 300 mgr. Vrijwel steeds ging het om chirurgisch-radiologisch 'uitbehandelde' patiënten. Bij 6 van hen, dit is in 25%, werd meer dan 50% tumorregressie waargenomen. Dit getal komt goed overeen met wat hiervoor gewoonlijk in de literatuur wordt opgegeven (Halnan e.a., 1972; Jørgensen, 1972).

Het is van belang op te merken dat het lang duurt, variërend van 4-6 weken, voor de eerste tekenen van regressie zich voordoen. Dit betekent dat dit middel althans in de hier toegepaste en overal gebruikelijke dosering niet geschikt is als onderdeel van een curatief opgezette combinatie-behandeling. Men zou dan immers bij circa driekwart van de patiënten een ernstige vertraging in de behandeling veroorzaken.

Belangrijk en interessant is het patroon van de bijwerkingen. Uniek is het ontbreken van beenmergtoxiciteit. Interstitiële longfibrose is echter een zeer ernstige complicatie ten gevolge waarvan wij tenminste 1 patiënt verloren. Bij een tweede is dit mogelijk de doodsoorzaak geweest, terwijl bij twee anderen een passagère fibrose werd gezien. De oorzaak van deze fibrose is niet bekend, het optreden ervan is echter in ieder geval afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de hoogte van de totaal dosis en mogelijk ook van de toedieningsweg. Ondanks de voorzichtige dosering die hier gehanteerd werd, lijkt de frequentie van deze complicatie hoog. Opvallend was de invloed op de algemene toestand van de oudere patiënt: de mensen worden moe, lusteloos en uitgeput. Onzes inziens weegt dit zwaar wanneer toediening op palliatieve

indicatie wordt overwogen. Huidafwijkingen, vooral ook alopecia, kunnen zeer hinderlijk zijn. Bij 30% van de patiënten wordt een hinderlijke stomatitis waargenomen hetgeen van belang is bij een eventueel gelijktijdige combinatie met radiotherapie.

Uit een en ander blijkt dat wij op dit moment niet al te enthousiast zijn over Bleomycine. Anderzijds is het een bij het plaveiselcelcarcinoom werkzaam middel, terwijl het zeker de vraag is of de optimale dosering al is vastgesteld. Gezien het unieke toxiciteitspatroon ligt combinatie met cytostatica die wèl het beenmerg aantasten, zoals Methotrexate, voor de hand. Het is te verwachten, dat in de komende 10 jaar dergelijke combinaties meer en meer gebruikt zullen gaan worden.

Samenvatting:

Na een inleiding over chemotherapie bij maligne tumoren in het algemeen, volgt een uitvoerige bespreking over de toepassing van het cytostaticum Methotrexate bij het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Combinatie hiervan met radiotherapie en/of chirurgie lijkt in geselecteerde gevallen tot een hoger vijfjaarsoverlevingspercentage te leiden. Bij 'uitbehandelde' patiënten kan met behulp van Methotrexate een goede palliatie bereikt worden. Bleomycine is ook werkzaam bij plaveiselcelcarcinoom. Dit middel bevindt zich nog in het klinisch-experimentele stadium. Gezien het unieke toxiciteitspatroon ervan – geen beenmergdegressie – lijkt combinatie met andere cytostatica zinvol.

Summary:

Title: Chemotherapy in squamouscell carcinoma of the oral cavity. Some general principles of cancer chemotherapy are discussed. In squamouscell carcinoma of the oral cavity Methotrexate is the drug of choice. In about half of the patients Methotrexate gives a more than 50% reduction in tumour size. Both its intra-arterial and intravenous administration are discussed. Intra-arterial Methotrexate is especially useful in combination with surgery and/or radiotherapy in T₃ and T₄ lesions. Bleomycin is effective in about 25% of cases. Although bonemarrow toxicity is lacking, side effects are severe.

BIJZONDERE ONDERWERPEN

RECENTE VORDERINGEN IN TANDHEELKUNDIG SPEURWERK

National Institute of Dental Research een kwarteeuw oud

Inleiding

In de zomer van 1948, om precies te zijn op 24 juni, bekrachtigde de toenmalige president van de Verenigde Staten, Harry S. Truman, met zijn handtekening het

Literatuur:

1. Capizzi, R. L., R. C. De Conti, J. C. Marsh, J. R. Bertino (1970): Methotrexate therapy of head and neck cancer: improvement in therapeutic index by the use of Leucovorin 'rescue'. *Cancer Research* 30: 1782.
2. Couture, J., L. Deschênes (1972): Intra-arterial-infusion – an adjuvant to the treatment of oral carcinoma. *Cancer* 29: 1632.
3. Desprez, J. D., C. L. Kiehn, C. Sciotti, M. Ramirez-Gonzales (1970): Response of oral carcinoma to preoperative Methotrexate infusion therapy. *Am J Surg* 120: 461.
4. Friedman, M., F. N. M. Narvaes, J. F. Daly (1970): Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with combined Methotrexate and irradiation. *Cancer* 26: 711.
5. Halnan, K. E., N. M. Bleeken, T. B. Brewin, T. J. Deeley, D. F. N. Harrison, C. Howland, P. B. Kunkler, G. L. Ritchie, E. Wiltshaw, I. D. H. Todd (1972): Early clinical experience with Bleomycin in the U.K. in series of 105 patients. *Br Med J* 4: 635.
6. Jørgensen, S. J. (1972): Dose schedules in Bleomycin treatment. *Eur J Cancer*, 8, 93.
7. Lawton, R. L., H. P. Gulesserian, L. A. Sharzen (1972): Intra-arterial infusion. *Oncologie* 26: 259.
8. Nervi, C., Arcangeli, G., C. Casale, M. Cortese, A. Geradagni, V. Le Pera (1970): A reappraisal of intra-arterial chemotherapy. *Cancer* 26: 577.
9. Rietberg, M. (1972): Methotrexate en radiotherapie. Proefschrift, Groningen.
10. Sealy, R., P. Helman (1972): Treatment of head and neck cancer with intra-arterial cyto-toxic drugs and radiotherapy. *Cancer* 30: 187.
11. Sindram, P. J. (1973): Intra-arteriële infusie van Methotrexat bij de rat. Proefschrift, Leiden.
12. Snow, G. B., P. J. Sindram (1973): Intra-arterial infusion chemotherapy in head and neck cancer, a clinical and experimental study. *Arch Chir Neerl* 25: 363.
13. Sullivan R. D., B. Miller, M. P. Sykes (1959): Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy; effect of intra-arterial Methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer* 12: 1248-1262.

Maart 1974.

Adres: Dr. G. B. Snow,
De Boelelaan 1117,
Amsterdam.

wetsontwerp, waardoor de oprichting van het National Institute of Dental Research een feit werd. De eerste directeur ervan was de baanbrekende onderzoeker op het gebied van cariëspreventie met fluoriden: H. Trendley Dean, ook in Nederland algemeen bekend door zijn aanwezigheid op het Maatschappijcongres van 1960 te Hilversum. Hij bleef het tot 1953, toen Francis A. Arnold de functie overnam, om haar tot 1966 te vervullen. In dat jaar werd hij opgevolgd door de huidige directeur: Seymour J. Kreshover.

In 1960 werd door John W. Knutson de eerste steen gelegd van het indrukwekkende gebouwencomplex te Bethesda (Maryland), waarover het NIDR thans beschikt.