Hoofdstuk 3

Licht schijnen op kanker

We zijn meer bang voor kanker dan voor enige andere medische aandoening. Voor veel mensen is de diagnose synoniem met de dood zelf. Het roept gevoelens van hopeloosheid en hulpeloosheid op, vaak vermengd met paniek, angst en verlamming. De angst lijkt volkomen gerechtvaardigd gezien de sombere statistieken over overlevende uitgezaaide kankers en de verwoestende effecten die kanker en zijn behandelingen kunnen hebben op iemands fysieke en emotionele welzijn.

Natuurlijk heeft de ziekte die we kanker noemen een aantal inherent beangstigende aspecten, te beginnen met de neiging om het leven weg te stelen. Kanker is wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak. Op dit moment zijn er volgens de Wereldgezondheidsorganisatie jaarlijks bijna acht miljoen doden gevallen. Van alle kankers wordt aangenomen dat die van de longen, borst, maag, lever en dikke darm de meeste sterfgevallen per jaar veroorzaken. Op basis van de huidige prognoses zullen in 2015 naar schatting negen miljoen mensen per jaar aan kanker overlijden, en tegen 2030 wordt voorspeld dat elk jaar ongeveer 13 miljoen sterfgevallen door kanker zullen plaatsvinden.

Een van de kenmerken van kwaadaardige cellen is hun neiging om op een ongecontroleerde manier te vermenigvuldigen, zonder de normale regulerende controles die ervoor zorgen dat gezonde cellen zich niet steeds maar kunnen vermenigvuldigen. Twee andere kenmerken zijn het potentieel om andere weefsels binnen te dringen en zich buiten de tumor te verspreiden - dat wil zeggen, respectievelijk invasie en metastase. Het laatste proces, metastase, is verantwoordelijk voor de meeste sterfgevallen door kanker.
Volgens de reguliere oncologie ontstaan kankercellen uit mutaties in normale cellen die hun oorsprong vinden in onze eigen normale weefsels.

De gemuteerde cellen waren ooit een ordelijk onderdeel van het lichaam, maar op een gegeven moment werden ze afvallig. Terwijl ze bleven muteren, werd hun gedrag grilliger, chaotischer en agressiever. Uiteindelijk begonnen hun enorme aantallen en strategische locaties de energie van het lichaam te verzwakken en het normale functioneren te verstoren.

Hoewel we de neiging hebben kanker als één geheel te beschouwen, zijn er in feite meer dan 200 verschillende soorten kanker. Deze ziekten variëren sterk in hun potentieel om schade te veroorzaken. Sommige kankers hebben een sterke neiging zich te verspreiden naar verafgelegen delen van het lichaam, waardoor ze bijzonder gevaarlijk en vaak dodelijk worden. Andere kankers zijn minder levensbedreigend om de simpele reden dat de cellen zich niet snel vermenigvuldigen en ook niet door het lichaam verspreiden. Het is veel waarschijnlijker dat die soorten kanker worden genezen met eenmalige behandelingen, zoals operatieve verwijdering van de tumor.

In het beste geval wordt kanker al heel vroeg in zijn ontwikkeling opgespoord. Oncologen zijn van mening dat deze kankers in een vroeg stadium het gemakkelijkst te behandelen zijn, wat in de meeste gevallen resulteert in een ‘genezing’. De gedachte is dat hoe eerder we de ziekte kunnen ontdekken, hoe groter onze kans is om deze uit het lichaam te verwijderen. Zoals je echter binnenkort zult zien, is de manier waarop we ervoor kiezen om het uit het lichaam te verwijderen even cruciaal voor de lange termijn.
Helaas worden veel kankers te laat ontdekt - op een punt waarop ze al te agressief zijn geworden. De behandelingen die in deze gevallen worden gekozen, zijn vaak ingrijpend en hebben ernstige toxische bijwerkingen. Hoewel het leven kan worden verlengd, krijgen kankers in een laat stadium vaak de overhand, en de behandeling blijkt uiteindelijk machteloos tegen de ziekte.

Ons doel met het schrijven van dit hoofdstuk is om het bredere argument voor het gebruik van PDT en immuno-PDT in de context van kankergeneeskunde uiteen te zetten. We zullen uitleggen waarom deze op licht gebaseerde therapieën zinvol zijn, zowel biologisch als medisch. De wetenschap dat u over effectieve hulpmiddelen beschikt om de ziekte mogelijk uit te roeien, kan enige mate van hoop en gemoedsrust opleveren naarmate u verder gaat om de uitdaging aan te gaan.

**De ziekte in context plaatsen: kanker als natuurlijk proces**
Kanker, een bijproduct van mutaties, is al een feit in het leven lang voordat wij mensen over de planeet begonnen te zwerven. In feite ontdekten onderzoekers eind jaren negentig dat kanker al bestond in het Jura-tijdperk, in het tijdperk van de dinosauriërs.

In studies uitgevoerd aan het Northeastern Ohio Universities College of Medicine (VS) bleken tumoren in dinosauriërs erg vergelijkbaar te zijn met die bij menselijke patiënten, wat aangeeft dat kanker al lang vóór de komst van mensen bestond. Het eerste rapport van uitgezaaide tumoren bij dinosauriërs werd gepubliceerd in een uitgave uit 1999 van het Britse medische tijdschrift The Lancet.67 De meest voorkomende kankersoorten die bij dinosauriërs werden aangetroffen, waren goedaardige tumoren van bloedvaten die bekend staan als hemangiomen; deze zijn aanwezig bij ongeveer 10 procent van de mensen.68

Geschreven verslagen over kanker dateren uit het oude Egypte, maar het is vrij waarschijnlijk dat kwaadaardige ziekten altijd bij ons zijn geweest. Volgens één hypothese leidde het vroegste gebruik van vuur door onze voorouders bijna een miljoen jaar geleden tot het inademen van rook, wat hielp bij het uitzetten van de eerste golf van longkanker.69 Hoe dan ook, kanker is zeker een oud verhaal, ondankszij dat het een oud verhaal is, komt het tegenwoordig veel vaker voor, grotendeels dankzij wijdverbreide vervuiling en ongezonde voedings- en levensstijlgewoonten.

U vraagt zich misschien af: waarom zouden we geïnteresseerd zijn in de oeroude oorsprong van deze vreselijke ziekte? Een van de redenen is om het idee over te brengen dat, hoe wreed de manifestaties ook mogen zijn, kanker een natuurlijk proces is dat voortkomt uit mutaties of schade aan het DNA. Dergelijke schade kan ook al millennia bij ons zijn geweest als gevolg van natuurlijke achtergrondstraling en natuurlijke kankerverwekkende stoffen. † Even terzijde, dit zou helpen verklaren waarom kanker toeneemt als een functie van het verouderingsproces: naarmate mensen ouder worden, neemt hun DNA schade toe terwijl DNA-reparatiemechanismen (en interne antioxidantkracht) afnemen; deze dubbele effecten resulteren in een steeds groter risico op het krijgen van kanker.70

Sommige wetenschappers hebben bovendien voorgesteld dat kanker de natuurlijke manier kan zijn om individuen te selecteren die te veel mutaties hebben opgelopen, waardoor ze in wezen helpen om de soort te redden.71 Hoewel goedaardige tumoren en kleine hoeveelheden kanker in het lichaam wijzen op een laag mutatieniveau , kwaadaardige tumoren en een grotere algehele ziektelast weerspiegelt een veel hogere mate van mutatie. ††

† In het geval van de dinosauriërs waren deze mutaties terug te voeren op de consumptie van kankerverwekkende stoffen die van nature voorkomen in bepaalde boomsoorten (coniferen).

†† Overigens is een andere krachtige beschermer van de genenpool een miskraam of een spontane abortus, waardoor een op de vier zwangerschappen voortijdig wordt beëindigd. Ook dit is een manier om personen te selecteren die mogelijk mutaties hebben opgelopen die schadelijk kunnen zijn voor de volgende generatie.

Natuurlijke selectie zou kanker kunnen uitbuiten als een manier om die individuen te selecteren die mogelijk hun mutatiequota hebben overschreden, waardoor het risico voor toekomstige generaties wordt verkleind.
Dus waar verlaat dit idee van kanker als een natuurlijk proces ons? Gedurende miljoenen jaren van evolutie heeft het menselijk lichaam veel biologische intelligentie en veerkracht verworven. Aanpassing, het vermogen om ons aan te passen aan veranderende omstandigheden, heeft ons grotendeels in staat gesteld te overleven, evenals dat van talloze andere organismen op de planeet.

Volgens deze biologische redenering is er een duidelijke mogelijkheid dat de vorming van een tumor zelf een soort aanpassing is, namelijk de poging van het lichaam om de kwaadaardige cellen te isoleren of af te schermen en te voorkomen dat ze door het lichaam bewegen. Als alternatief kan de tumor worden beschouwd als een orgaanachtige structuur in het lichaam, een verzameling anatomisch afzonderlijke cellen met goed gedefinieerde functies, die allemaal een wisselwerking hebben met de biochemische omgeving van het lichaam.

Waarom zou uw lichaam - in de eerste plaats het immuunsysteem - proberen de kanker te isoleren of in bedwang te houden? Om te beginnen lijken kankercellen veel op buitenbeentjes van adolescenten, criminelen of sociopaten. Ze gedragen zich op een onvolwassen, egoïstische manier - bijvoorbeeld door voortdurend grote hoeveelheden glucose af te zuigen, de belangrijkste energiebron van het lichaam. Tegelijkertijd zijn tumorcellen behoorlijk bedreven in het genereren van vervuiling in de vorm van melkzuur en andere gifstoffen, evenals ontstekingschemicaliën en groeistimulerende factoren die het agressieve gedrag van de tumor verder versterken.

In eerste instantie is het immuunsysteem in staat de prolifererende kankercellen vast te houden. Nadat de tumor een bepaalde grootte heeft bereikt, lijken bepaalde immuuncellen echter vaak van loyaliteit te wisselen en in plaats daarvan de groei van de tumor te ondersteunen. Macrofagen - immuuncellen die vaak worden beschreven als de afvalinzamelaars van het lichaam - kunnen ontstekingen en tumoren bevorderen, waardoor de ziekte agressiever wordt.
Het is bijna alsof het lichaam heeft "besloten" dat het tijd is om de natuur zijn gang te laten gaan, en het immuunsysteem dient niet langer in een echt beschermend vermogen. (Zoals we zullen zien, is het echter ook heel goed mogelijk om de macrofagen naar een tumordodende modus te verplaatsen, met behulp van gerichte op licht gebaseerde therapie en andere natuurlijke methoden. We komen zo op dit idee terug.)

**Hoe chirurgie kanker veroorzaakt**
Het oudst bekende gebruik van chirurgie om kanker te behandelen dateert van ongeveer 1600 voor Christus in het oude Egypte. Natuurlijk is chirurgie tegenwoordig veel menselijker dan vroeger, dankzij de ontwikkeling van zeer geavanceerde chirurgische instrumenten en procedures, evenals anesthesie, sterilisatie (antisepsis) en antibiotica. Op het eerste gezicht lijkt het gebruik van een operatie om een bestaande tumor weg te snijden, het meest zichtbare teken van kanker, de meest verstandig klinkende strategie die men zich kan voorstellen, een recept van onbetwistbare waarde, een logische eerstelijnsstrategie die zelfs aannemelijk is. ‘genezend’ voor veel kankers in een vroeg stadium (we komen binnenkort op dit punt terug).

De waarheid is dat de staat van dienst van kankeroperaties niet helemaal is wat u zou denken. Laten we eens kijken naar het geval van borstkanker. Vanaf het begin van de twintigste eeuw tot het einde van de jaren zeventig werd radicale borstamputatie uitgevoerd bij vrijwel elke vrouw die borstkanker kreeg, ongeacht de ernst van de ziekte op het moment van de diagnose. Deze operatie omvatte volledige verwijdering van een borst en de onderliggende spieren, evenals de lymfeklieren van de oksel. De operatie was niet alleen ontsierend, maar veroorzaakte ook diepe pijn, zwakte en emotioneel leed. Andere operaties die nog uitgebreider waren dan de radicale borstamputatie werden destijds ook uitgevoerd. Dit enorme, martelende experiment resulteerde in onnoemelijk fysiek en emotioneel lijden voor vele duizenden vrouwen.

Ondanks al deze chirurgische inspanningen en de ellende die ze veroorzaakten, ontwikkelde 75 procent van de klierpositieve patiënten (degenen met kanker in de lymfeklieren) die een operatie ondergingen, later metastasen op afstand en stierven aan hun ziekte. Van degenen zonder zichtbare kanker in de lymfeklieren stierf 30 procent ondanks de agressieve operatie.72 Vanwege deze sombere statistieken zijn we de afgelopen vier decennia getuige geweest van een gestage afname in de omvang van dergelijke operaties, met borstsparende operaties ( klonterig) steeds populairder worden.
Laten we eens nader bekijken waarom de effecten van de operatie op het ziekteproces minder dan welwillend kunnen zijn. Vervolgens leggen we uit waarom gerichte op licht gebaseerde benaderingen de ideale oplossing voor dit probleem bieden.

Allereerst moeten we begrijpen dat tegen de tijd dat een tumor wordt ontdekt, deze al enkele tumorcellen in de bloedsomloop heeft vrijgegeven. Die cellen zijn bloed- of lymfevaten binnengedrongen, hebben gereisd en vervolgens elders in het lichaam hun intrek genomen - misschien in de botten, hersenen of lever. Deze microscopisch kleine clusters van kankercellen, of micrometastasen, zijn zo klein dat ze op geen enkele scans zullen verschijnen.

Ten tweede gaan diezelfde micrometastasen nu in een rustfase die kiemrust wordt genoemd. Dit betekent dat de cellen zich nog steeds vermenigvuldigen, maar ze sterven ook in ongeveer hetzelfde tempo. Dankzij de kiemrust blijven de micrometastasen stil en aan het zicht onttrokken. Ze vormen misschien geen kwaadaardige bedreiging of veroorzaken gedurende een zeer lange tijd, mogelijk zelfs decennia, geen symptomen.73
Dit brengt ons bij het laatste en meest controversiële punt: chirurgische verwijdering van de tumor kan de rustfase beëindigen! Tijdens een operatie worden zowel kankercellen als belangrijke immuuncellen geactiveerd om factoren vrij te maken die de vorming van nieuwe bloedvaten stimuleren. Dit proces, bekend als angiogenese, zorgt ervoor dat de micrometastasen groeien en veranderen in volwaardige metastasen, waardoor een potentieel dodelijke ziektesituatie ontstaat.

Een andere manier waarop een operatie het metastatische proces kan activeren, is als een bijproduct van het wondgenezingsproces. Wondgenezing omvat angiogenese, wat opnieuw cruciaal lijkt voor tumorgroei. Vloeistoffen uit wonden hebben groeistimulerende effecten op tumorcellen en er is aangetoond dat ze microscopisch kleine tumoren stimuleren, zelfs wanneer de operatie zelf geen verwijdering van een tumor inhield.74
Waar brengt dit ons? Het lijkt erop dat de primaire tumor een controlerende invloed uitoefent op de tumorcellen die erin zijn ontstaan. Als we de primaire tumor beschouwen als een orgaanachtige structuur, kunnen we die verre clusters van cellen, de micrometastasen, beschouwen als verlengstukken van de tumor, waardoor de metastasen op de een of andere manier niet groeien of actief worden. Om deze manier van denken volledig te omarmen, kan het nuttig zijn om te onthouden dat de tumor geen buitenaardse entiteit is, maar eerder een misvorming die voortkomt uit de weefsels van uw eigen lichaam.

Bovendien wordt deze theorie ondersteund door stapels wetenschappelijke gegevens die aantonen dat chirurgie kan en zal dienen als een voertuig om het dodelijke proces van metastase te versnellen. De vroegste studies van dit fenomeen begonnen ongeveer een eeuw geleden te verschijnen, met knaagdierexperimenten die in Europa werden uitgevoerd.75 Uit dit onderzoek bleek dat proefdieren die geïmplanteerde tumoren kregen, zelden tekenen van uitzaaiingen vertoonden. Deze zelfde dieren ontwikkelden echter vaak metastasen als het grootste deel van het primaire implantaat vervolgens operatief werd verwijderd.

In vergelijkbare experimenten waren de metastasen die na een operatie bij tumordragende dieren ontstonden groter en talrijker dan in de controlegroep, die geen operatie onderging.76 De wetenschappelijke belangstelling voor dit onderwerp nam in de jaren zeventig en tachtig weer toe. In 1981 rapporteerden Japanse onderzoekers bijvoorbeeld over dierexperimenten die aantoonden dat chirurgische verwijdering van de primaire tumor vaak aanleiding gaf tot zichtbare metastasen.77 Het jaar daarop bevestigden Duitse biologen die bevindingen en concludeerden dat veroorzaakte of duidelijk versterkte de uitgroei van macroscopische metastasen. ”78

Sinds die tijd is het bewijsmateriaal blijven toenemen ter ondersteuning van de theorie van de kiemrust. Deze bevindingen zijn grotendeels onbetwist gebleven, wat suggereert dat wat ooit een zekere manier was om kanker te behandelen, openstaat voor serieus onderzoek. Overweeg deze zeer opvallende uitspraken uit enkele van de meest recente wetenschappelijke rapporten:

• “[Onderzoek suggereert dat] chirurgie om de primaire tumor te verwijderen vaak slapende micrometastasen op afstand wekt. Dienovereenkomstig wordt meer dan de helft van alle recidieven bij borstkanker op deze manier versneld. " [International Journal of Environmental Research & Public Health, juni 2009] 79

• “Het is algemeen bekend dat kankerchirurgie de groei van sommige tumoren daadwerkelijk kan bevorderen door een verscheidenheid aan mechanismen. Er zijn observatiegegevens die suggereren dat een operatie op zich het risico op kanker kan verhogen bij personen zonder een voorgeschiedenis van klinische kanker. " [QJM, september 2011] 80

• “Veel patiënten met solide tumoren hebben al micrometastasen op het moment van detectie en operatieve verwijdering van hun primaire tumoren. Aangenomen wordt dat primaire tumorresectie angiogenese stimuleert, waardoor de proliferatie van latente micrometastasen wordt geïnitieerd. " [Oncologie, 8 november 2011] 81

• "[Onderzoek suggereert dat] chirurgisch trauma de metastatische verspreiding van experimentele tumoren kan vergemakkelijken ... Bovendien lijkt het erop dat mechanismen waardoor het metastatische proces kan worden versterkt, ontsteking, angiogenese, secretie van groeifactoren en immunosuppressie omvatten." [Antikankeronderzoek, maart 2012] 82

Deze laatste verklaring, een uittreksel uit een artikel met de titel "Is chirurgisch trauma prometastatisch?", Biedt een mooi momentopname van de "perfecte storm" gecreëerd door chirurgie in termen van het potentieel om agressievere kanker aan te wakkeren. Ten eerste veroorzaakt een operatie een ontsteking, een belangrijke voorwaarde voor de groei en verspreiding van kanker. Vervolgens stimuleert het de vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese). Het ontstekingsproces brengt ook de afscheiding van groeifactoren met zich mee als onderdeel van de wondgenezingsreactie nadat gezonde weefsels zijn doorgesneden of beschadigd. Groeifactoren stimuleren natuurlijk per definitie de groei, ook die van kanker. En tot slot wordt het immuunsysteem vaak onderdrukt door een operatie.

In de afgelopen jaren hebben enkele klinische onderzoeken ook gesuggereerd dat operatieve verwijdering van de primaire tumor weliswaar de prognose voor sommige patiënten lijkt te verbeteren, maar dat dit ook de ontwikkeling van gemetastaseerde ziekte kan veroorzaken en bespoedigen.83 Dat weten we ook. zowel voor als vooral tijdens operaties bij borstkankerpatiënten worden epitheelcellen (uitgescheiden uit het tumorstroma) in de bloedsomloop afgegeven. Na zelfs een volledige operatie van kleine tumoren kunnen deze cellen gedurende lange tijd in de circulatie blijven. Dergelijke cellen kunnen inactief blijven, maar kunnen zich vestigen en later uitgroeien tot metastasen, mogelijk jaren later.
Interessant is dat wanneer een grote tumor wordt verwijderd, er een veel grotere kans is op een plotselinge en dramatische verergering van de ziekte. In een recent klinisch onderzoek naar colonkanker, toen laparoscopie (met een scoop in plaats van het lichaam te openen) werd vergeleken met een open buikoperatie, waren tumorrecidief en mortaliteit significant slechter bij die patiënten die de laatste operatie ondergingen.85 Dit suggereert dat uitgebreidere weefselschade kan de ontwikkeling van metastasen stimuleren.

Het kan ook zijn dat grotere tumoren, en de operaties die nodig zijn om ze te verwijderen, de neiging hebben om het immuunsysteem direct te onderdrukken. Onthoud dat het gedeeltelijk de antikankerimmuniteit van het lichaam is die ervoor zorgt dat die meer afgelegen clusters van kwaadaardige cellen niet groeien en later een terugval veroorzaken.
Op dit punt vraagt u zich misschien af waarom een operatie voor veel kankerpatiënten als zo succesvol en zelfs 'genezend' wordt beschouwd. Een deel van de reden is dat de micrometastasen na de operatie inactief kunnen blijven. In de tussentijd wordt de patiënt om een eenvoudige wiskundige reden als 'genezen' uitgesproken:

Vijf jaar in remissie zijn, is de officiële maatstaf voor genezing, althans in de Verenigde Staten en enkele Europese landen. De ziekte kan echter na vijf jaar, soms decennia na de operatie en nadat iemand is verteld dat ze genezen zijn, weer terugkomen.
Borstkanker kan bijvoorbeeld een bijzonder lange rustperiode hebben. Veel van de recidieven na borstamputatie, de standaardoperatie voor borstkanker, treden meestal ongeveer acht jaar na de operatie op. Sommige gevallen van borstkanker zijn twintig of zelfs dertig jaar na de operatie teruggekeerd. Wanneer de kanker terugkomt, is het vaak moeilijker te behandelen in vergelijking met de oorspronkelijke primaire tumor.

Dus waar brengt dit ons? Veel kankerpatiënten met solide tumoren hebben al micrometastasen tegen de tijd dat hun tumor wordt gedetecteerd en vervolgens verwijderd. Aangenomen wordt dat chirurgische verwijdering van de primaire tumor het proces van angiogenese stimuleert, dat op zijn beurt dient als de primaire stimulus voor micrometastasen om hun "stille" of slapende toestand te verlaten.
Nu is het zeer waarschijnlijk dat uw oncoloog op deze theorie zal reageren met heftige ontkenning, misschien zelfs met verontwaardiging. Een dergelijke reactie zou begrijpelijk zijn, vooral gezien het feit dat chirurgie sinds de 19e eeuw de belangrijkste behandeling van kanker is. Niettemin moeten oncologen die deze theorie afwijzen zich bewust zijn van de goed gedocumenteerde biologische gevolgen van chirurgie. Bovendien, alleen omdat de behandeling met succes de meest zichtbare manifestatie van kanker - de tumor - heeft geëlimineerd, betekent dit niet dat de algehele en langetermijneffecten volledig goedaardig of wenselijk zijn.

Dit idee van een operatie gestuurde ontsnapping uit de rustperiode wordt nu algemeen aanvaard onder kankeronderzoekers. De theorie is zo overtuigend en goed onderbouwd dat veel onderzoekers krachtig zijn gaan pleiten voor onderzoek naar strategieën die angiogenese na een operatie kunnen remmen.86 Maar hoewel dit als een zeer rationele benadering wordt beschouwd, zijn de resultaten tot nu toe teleurstellend, en de aanpak zelf moet nog echt vrucht dragen.

**Immuno-PDT: een ideaal alternatief voor kankerchirurgie?**
In Hoofdstuk 2 hebben we uitgelegd dat PDT vaak een betere optie is dan chirurgie als het gaat om bepaalde huidkankers, omdat de op licht gebaseerde benadering de huid of andere structuren niet beschadigt. Chirurgie daarentegen kan leiden tot aanzienlijke morbiditeit, waarbij de huid meestal littekens en beschadigingen achterlaat. We merkten ook op dat PDT betere cosmetische resultaten heeft bij de behandeling van huidkanker en andere huidaandoeningen. Maar zoals we zojuist in de vorige paragraaf hebben gezien, gaat het argument dat PDT het ideale alternatief is voor chirurgie veel verder dan het cosmetische niveau.
Met gerichte op licht gebaseerde methoden (PDT, PIT en laserthermie) kunt u hetzelfde resultaat bereiken als met een operatie, maar toch alle problemen vermijden die een operatie mogelijk zo problematisch zouden kunnen maken. Het belangrijkste probleem is natuurlijk het probleem dat we in de vorige paragraaf hebben belicht: het 'inschakelen' van de latente micrometastasen, zodat het metastatische potentieel van de ziekte daadwerkelijk kan toenemen na een operatie.

Wanneer tumoren worden behandeld met PDT, PIT of laserthermie, wordt een proces in gang gezet dat de gestage vernietiging van de cellen in de tumor teweegbrengt, voornamelijk door middel van verschillende celdoodprocessen. † Tegelijkertijd wordt de bloedvattoevoer naar de tumor sterk verminderd, en als gevolg daarvan beginnen veel tumorcellen af te sterven door het proces dat bekend staat als necrose. Andere tumorcellen ondergaan een soort geprogrammeerde celdood of celzelfmoord (apoptose), terwijl weer anderen sterven als gevolg van afbraak of “verteerd” door hun eigen enzymen (autofagie). Van deze drie soorten celdood is necrose het meest cruciaal voor het aantrekken van de immuuncellen die uiteindelijk zullen helpen bij het elimineren van de tumor. ††
Nu een tumor begint af te breken, maakt het eiwitten vrij die tumorantigenen worden genoemd, die uiteindelijk worden getransporteerd naar cellen van het immuunsysteem die dendritische cellen worden genoemd. De dendritische cellen nemen deze antigenen op en presenteren de antigenen vervolgens aan andere delen van het immuunsysteem.

† Het is een beetje simplistisch om te zeggen dat ze gewoon worden vernietigd bij blootstelling aan op licht gebaseerde therapie. Veel van de kankercellen ondergaan feitelijk veranderingen in hun oppervlaktesamenstelling, of wordt fotomodificatie (fotochemische modificatie) genoemd.

†† Deze mix van verschillende soorten celdood is een uniek aspect van PDT. Het helpt ook uit te leggen hoe deze vorm van behandeling het immuunsysteem tegen kanker kan activeren, zelfs als het de tumor direct afbreekt. Wanneer kankercellen afsterven door apoptose (de belangrijkste vorm van celdood veroorzaakt door hooggedoseerde chemotherapie en bestraling), blokkeren ze specifiek de immuunresponsen. Daarentegen bevordert celdood veroorzaakt door necrose (een van de belangrijkste vormen van celdood die verband houdt met PDT) een korte uitbarsting van ontsteking en activeert het de aangeboren immuunrespons tegen alle overgebleven kankercellen, inclusief metastasen.

Dit vormt de weg om mogelijk het hele immuunsysteem te waarschuwen voor het feit dat kanker aanwezig is. Maar hier is het fascinerende deel, en het is een punt dat we eerder in dit boek hebben aangestipt: de dendritische cellen zullen deze essentiële rol niet vervullen tenzij er ook bepaalde andere factoren, "gevaarsignalen" genaamd, aanwezig zijn.
In Hoofdstuk 1 hebben we uitgelegd hoe PDT de ideale omstandigheden creëert voor het vrijgeven van zowel de tumorantigenen als de gevaarsignalen die nodig zijn om het immuunsysteem agressief kanker te laten opsporen en vernietigen. Onder de gevaarssignalen bevinden zich de heat shock-eiwitten, of HSP's (ook genoemd in hoofdstuk 1). Deze eiwitten worden gegenereerd tijdens PDT en kunnen paradoxaal genoeg de weerstand van de tumor tegen de behandeling verhogen. Tegelijkertijd zijn deze HSP's echter van cruciaal belang om het immuunsysteem te helpen waarnemen dat kanker aanwezig is.

Een van de belangrijkste HSP's staat bekend als heat-shock proteïne 70 (HSP70), dat wordt geassocieerd met een sterke reactie van het immuunsysteem op kanker. Volgens Dr. Michael Hamblin en zijn collega's van het Wellman Center for Photomedicine helpt HSP70 bij het vormen van een stabiel complex met tumorantigenen in de kankercel. Deze antigenen kunnen dan ofwel tot expressie worden gebracht op het oppervlak van de kankercellen of worden vrijgegeven door de stervende necrotische cellen om een interactie aan te gaan met de dendritische cellen en macrofagen van het lichaam. Die immuuncellen helpen op hun beurt om een krachtige immuunrespons tegen tumoren teweeg te brengen

Een stijging van de lichaamstemperatuur als gevolg van koorts of hyperthermiebehandeling zal ook HSP70 en andere gevaarssignalen genereren. Zoals eerder vermeld, is hyperthermie een experimentele kankertherapie die de effectiviteit van PDT verder vergroot. Veel onderzoek heeft zelfs een synergie aangetoond tussen PDT en hyperthermie voor hersentumoren, colonkanker, osteosarcoom en andere kankers die over het algemeen zeer resistent zijn tegen conventionele behandelingen.88

Samenvattend, hoewel PDT de tumor direct aanvalt, kunnen de belangrijkere effecten ervan in feite indirect zijn - dat wil zeggen, het immuunsysteem leren herkennen en elimineren van microscopisch kleine clusters van kankercellen (micrometastasen) die naar andere delen van het lichaam. Die clusters leveren de zaden voor groeiende uitzaaiingen in de toekomst. Vooral wanneer PDT wordt gecombineerd met andere immuunversterkende strategieën, zijn de algemene effecten niet beperkt tot het afbreken van de tumor, maar ook tot het beheersen van kanker die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Door dit vermogen te ondersteunen om het lichaam van micrometastases te zuiveren, kunnen we de progressie van kwaadaardige ziekten naar een meer gevorderde en dodelijke vorm helpen voorkomen.

**Een radicale stelling**
Gezien de potentieel nadelige impact van chirurgie op micrometastasen, zou een argument kunnen worden aangevoerd om niet voor alle kankers in een vroeg stadium te opereren, vooral die waarbij geen agressieve tumor betrokken is. Veel borst- en prostaattumoren blijven bijvoorbeeld inactief of gaan vanzelf achteruit. † Deze tumoren zouden nooit uitgroeien tot een agressieve ziekte, en daarom ondergaan vele duizenden mensen elk jaar een onnodige operatie vanwege screeningspraktijken die deze opsporen. Op zijn minst kan het het beste zijn om de operatie uit te stellen en in plaats daarvan de fotodynamische en foto-immuunmethoden te proberen, PDT, PIT en SYLT, die de langzame maar onverbiddelijke vernietiging van de tumoren veroorzaken die we in de vorige paragraaf beschreven hebben.

Sommige tumoren zullen operatief verwijderd moeten worden voor specifieke situaties, zoals hersenkanker (zie onze discussie over fluorescentie geleide chirurgie voor hersentumoren in Hoofdstuk 4). Andere tumoren kunnen baat hebben bij de meer geleidelijke aanpak die PDT biedt. Men zou redelijkerwijs kunnen speculeren dat als een tumor vele jaren nodig heeft om zich te ontwikkelen, we even traag en weloverwogen zouden moeten zijn bij de uitroeiing ervan. Door de tumor geleidelijk op te lossen met immuno-PDT, of af te breken met klassieke PDT, is de kans groter dat de ziekte volledig wordt geëlimineerd en betere langetermijnremissies worden bereikt.

Houd er rekening mee dat we op geen enkele manier een operatie afwijzen als behandelingsoptie. Chirurgie speelt nog steeds een bijzonder cruciale rol in gevallen met grote tumoren (debulking, verwijdering van het grootste deel van de ziekte) of die waarbij een vitaal orgaan wordt aangetast, waardoor iemands vermogen om normaal te functioneren in gevaar komt. Maar er kunnen veel situaties zijn waarvoor PDT (evenals immuno-PDT, PIT, SYLT) voldoende kan zijn, vooral gezien het feit dat de behandeling ook het immuunsysteem tegen kanker benut, zelfs als het de tumor afbreekt. Zoals we eerder vermeldden, is een opvallende focus van onze op licht gebaseerde behandelingsbenadering van kanker gericht op het “opleiden” of omscholen van het immuunsysteem, zodat een herhaling in de toekomst veel minder waarschijnlijk is.

Nogmaals, het is belangrijk om in gedachten te houden dat PDT uniek is onder andere goedgekeurde therapeutische benaderingen in zijn vermogen om de immuniteit tegen kanker voor het hele lichaam te ondersteunen.90 Dit bewustzijn heeft bijgedragen aan de groeiende belangstelling voor twee veelbelovende modaliteiten op basis van PDT, met name foto-immunotherapie ( PIT) en op PDT gebaseerde kankervaccins. Hoewel het leeuwendeel van de wetenschappelijke aandacht zich richtte op PDT, is er een toenemende belangstelling voor onderzoek naar deze andere vormen van gerichte lichttherapie en hoe deze PDT en andere behandelingsbenaderingen kunnen aanvullen.

In het volgende hoofdstuk zullen we enkele van de meer opwindende toepassingen van gerichte lichttherapie voor kanker onthullen, met een primaire focus op PDT. Zoals u zult zien, wordt PDT voor veel van de meest voorkomende kankers in toenemende mate ondersteund door wetenschappelijk onderzoek. Hoewel sommige kankers minder indrukwekkende onderzoeksondersteuning hebben, zijn ze nog steeds veelbelovend op basis van voorbereidende studies en gezien het feit dat de effectiviteit van conventionele behandelingsopties voor veel gevorderde kankers meestal extreem beperkt is.