Hoofdstuk 4

**Licht op de meest voorkomende kankers**
In het vorige hoofdstuk hebben we de basis gelegd voor een nieuwe manier van denken over kanker en het overwinnen van de ziekte. In dit hoofdstuk leggen we uit hoe gerichte op licht gebaseerde therapie u kan helpen bij het overwinnen van enkele van de meest voorkomende vormen van maligniteit, namelijk long-, prostaat-, borst-, blaas-, hersen-, colon-, maag-, slokdarm-, lever- en longkanker. alvleesklier. We zullen ook een aantal van de belangrijkste bewijzen bekijken voor het gebruik van PDT voor kankers die slecht hebben gereageerd op alleen conventionele behandeling, en we zullen die gebieden onder de aandacht brengen die meer rigoureuze klinische tests nodig hebben.

Zoals u zult zien, is PDT veelbelovend gebleken tegen enkele nogal gevaarlijke ziekten, zoals inoperabel cholangiocarcinoom, een zeldzame vorm van kanker van de galwegen in de lever. Voor dergelijke aandoeningen, evenals voor gevorderde kankers die resistent (refractair) zijn geworden voor chemotherapie en andere reguliere behandelingen, vormen fotodynamische behandelings strategieën een redelijk alternatief dat in toenemende mate wordt ondersteund door klinisch bewijs.
In dit hoofdstuk zullen we benadrukken dat preventie altijd het beste medicijn is. Als we kanker in de vroegste stadia kunnen behandelen - en idealiter zou dat betekenen dat we moeten ingrijpen in het stadium vóór kanker, voordat het als een ernstige bedreiging naar voren komt - dan hebben we een veel betere kans om het kwaadaardige tij te keren en veel emotionele problemen te voorkomen, leed, pijn en lijden.

**Longkanker**
Op wereldschaal is longkanker de meest dodelijke van alle vormen van kanker, verantwoordelijk voor minstens drie miljoen sterfgevallen per jaar. Hoewel het aantal nieuwe gevallen onder mannen afneemt, blijft het onder vrouwen toenemen. In verschillende westerse landen is longkanker de belangrijkste doodsoorzaak door kanker bij vrouwen - zelfs meer dan borstkanker, eierstokkanker en baarmoederkanker samen. Op basis van recente statistieken wordt verwacht dat ongeveer zes op de tien mensen met longkanker binnen een jaar na de diagnose van de ziekte zullen overlijden, en dat ongeveer acht op de tien mensen binnen twee jaar zullen overlijden.
Longkanker was een van de eerste indicaties waarvoor PDT begin jaren tachtig werd geprobeerd. Aanvankelijk kregen alleen patiënten met vergevorderde onbestendige kanker en ernstige obstructie van de luchtwegen (bronchiale passages) de op licht gebaseerde behandeling, met als primair doel het verlichten van luchtwegobstructie en het verlichten van symptomen. In de afgelopen decennia is de reikwijdte van de behandeling echter verbreed en veel oncologen zijn PDT gaan accepteren als een haalbare optie voor de behandeling van verschillende soorten longkanker.91

Als het om longkanker gaat, is PDT vooral effectief tegen kanker die ontstaat in het bronchopulmonale gebied of centrale luchtwegen. Dit wordt ook geclassificeerd als bronchogeen carcinoom of centrale longkanker. De resultaten waren zeer gunstig voor plaveiselcelkankers in een vroeg stadium in dit centrale deel van de longen. Een studie uit 2009 van deze patiënten vond een complete respons van 94 procent voor degenen die PDT kregen.92 Bij acht van de tien patiënten in deze studie was de ziekte na vijf jaar niet verergerd. Een andere recente PDT-studie vond exact hetzelfde volledige responspercentage voor longkankerlaesies met een diameter van 1,0 cm of minder (94 procent), samen met een respons van 90 procent voor laesies met een diameter groter dan 1,0 cm.93
Dus, als het op zichzelf staand wordt gebruikt, kan PDT voor centrale longkanker het meest effectief zijn bij de behandeling van vroege, oppervlakkige laesies - die waarbij het slijmvlies van de bronchiën betrokken is. Grote tumoren kunnen ook worden behandeld, maar alleen als ze voorafgaand aan de PDT-behandeling chirurgisch zijn 'ontlucht' of in massa zijn verkleind.94 De reden hiervoor is wederom dat het licht slechts zo ver in een omvangrijke tumor kan doordringen.

Voordat u verder gaat, vraagt u zich misschien af: hoe wordt licht afgegeven tijdens PDT voor centrale longkanker? Uw thoracale chirurg zal een starre scoop gebruiken om de longlaesie te visualiseren terwijl u onder algemene anesthesie bent. Zodra dit zichtbaar is, voert de chirurg een flexibele bronchoscoop door het biopsiekanaal; binnen deze scope bevindt zich een PDT-glasvezel. (Een longarts zou daarentegen een flexibele bronchoscoop kunnen gebruiken onder bewuste sedatie om de laesie te visualiseren en vervolgens te behandelen.)
Zodra de fiberoptic op zijn plaats zit, worden verschillende soorten verlichtingsdiffusors - aan het uiteinde van de fiberoptic - gebruikt om de tumor of laesie bloot te stellen aan de vereiste lichtduur en -intensiteit. Door de lengte van de diffusor te vergroten, kunnen langere longlaesies worden behandeld. Volumineuze laesies moeten meerdere keren worden behandeld omdat het licht niet meer dan een centimeter mag doordringen; of het kan nodig zijn dat de vezel direct in de laesie wordt ingebracht om licht aan het doelweefsel af te geven.

Het is belangrijk om te begrijpen dat het daadwerkelijke behandelingsproces wordt uitgevoerd onder constante, directe visualisatie. Dat wil zeggen dat uw arts de bronchoscoop gebruikt om te zien wat hij of zij behandelt, omdat de tumor of laesie gloeit, nogmaals dankzij de interactie tussen licht en de fotosensibilisator. Een geschikt laserlicht wordt vervolgens door de bronchoscoop afgegeven en de resulterende licht- en chemische interactie resulteert in de dood van de tumor. Deze benadering van zien en behandelen verhoogt de nauwkeurigheid van bronchoscopische PDT aanzienlijk.
PDT lijkt het beste te werken wanneer het wordt geïntegreerd in een alomvattend behandelingsregime dat chirurgie en mogelijk andere conventionele behandelingen omvat, zoals chemotherapie, stenting en laserthermie. Dit is afhankelijk van het oordeel van uw oncoloog, die een goed werkend begrip van PDT-principes en -strategieën nodig heeft.

Nu zou uw oncoloog kunnen beweren dat een operatie een betere optie is voor de meeste gevallen van longkanker, ook voor patiënten in een vroeg stadium van centrale longkanker. Dit argument ligt echter niet helemaal op schema. Om te beginnen is de overleving op lange termijn van patiënten die PDT krijgen slechts iets lager dan die bereikt door een operatie. Houd er bovendien rekening mee dat de overgrote meerderheid van deze longkankerpatiënten die naar PDT worden verwezen, niet geschikt is voor een operatie. Dit komt gedeeltelijk doordat ze meerdere longvlekken of laesies hebben, niet slechts één laesie.95 Er zijn ook meer technische redenen die verband houden met het onderzoek zelf, maar het fundamentele punt is dat het vergelijken van overlevingsresultaten voor chirurgie versus PDT hetzelfde is als appels en peren vergelijken. . †

Het lijdt dus weinig twijfel dat bronchosopische PDT een belangrijke rol kan spelen bij de behandeling van deze gevallen in een vroeg stadium. En in het geval dat de patiënt geen operatie kan ondergaan, zou de waarde van PDT nog meer uitgesproken kunnen zijn. Dit komt doordat PDT, in vergelijking met de andere standaardbehandelingsopties (chemotherapie en radiotherapie), zich beter kan richten op specifieke longlaesies en veel minder schade aan normaal weefsel oploopt. Dit resulteert in minder complicaties en een betere algehele kwaliteit van leven. PDT-behandelingen kunnen ook herhaaldelijk worden gegeven zonder schade aan te richten.

Ten slotte blijkt er geen sprake te zijn van kruisresistentie tussen PDT en chemotherapie.96 De term kruisresistentie verwijst naar resistentie tegen de ene kankerbehandeling die resistentie verleent tegen een andere behandeling; dit gebeurt vaak tussen chemotherapie medicijnen, en kan zelfs gebeuren tussen chemotherapie en radiotherapie.97 Het is zelfs aangetoond dat PDT de werkzaamheid van chemotherapie tegen longkanker en andere kankers verhoogt. In een onderzoek naar longkankercellen vergeleken onderzoekers in Napels (Italië) de effecten van PDT of chemotherapie met een combinatie van de twee behandelingen. Ze ontdekten dat PDT de effectiviteit van de chemotherapiemedicijnen, cisplatine en gemcitabine (ook bekend als Gemzar), verhoogde. In het geval van cisplatine maakte de juiste timing van PDT een lagere dosis cisplatine mogelijk zonder de kankerdodende impact van de behandeling te verminderen.98

Wanneer PDT wordt vergeleken met YAG-lasertherapie (laserthermie) voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker, vertonen de twee behandelingen een gelijke werkzaamheid, maar de remissies duren langer met PDT.99 Zoals hierboven opgemerkt, kan PDT echter ook worden gecombineerd met laserthermie voor een sterker effect.
In een klinische studie in Duitsland werden patiënten met centrale longkanker behandeld met een combinatie van PDT en bestraling (brachytherapie). Zes weken na PDT werd de bestralingsbehandeling gegeven. Na een gemiddelde follow-up van twee jaar waren 26 of de 32 patiënten nog vrij van tumorresidu en lokaal recidief. De overige zes patiënten kregen een tweede behandeling met PDT, YAG-lasercoagulatie of radiotherapie, en twee van die patiënten ontwikkelden metastasen van de longen en lymfeklieren. Alle 32 patiënten waren nog in leven op het moment van het rapport, en slechts vier patiënten hadden aanwijzingen voor longkanker. Geen van hen had ernstige complicaties ontwikkeld. De onderzoekers concludeerden dat de combinatie van PDT en brachytherapie voor de behandeling van patiënten met longkanker veilig is en mogelijk een uitstekende therapeutische werkzaamheid heeft.100

Over het algemeen is PDT op zichzelf alleen effectief voor de behandeling van kleinere longtumoren, dat wil zeggen kleiner dan 10 millimeter in diameter. Wanneer groter dan deze kritische omvang, daalt het behandelingsresponspercentage voor PDT van 98 procent naar 43 procent. Het onderschatten van de omvang van de tumorbelasting (bijvoorbeeld als er sprake is van invasieve kanker of verspreiding van de ziekte) en vervolgens onderbehandeling van de ziekte zijn geïdentificeerd als de belangrijkste redenen voor het falen van PDT bij longkanker.
Onze ervaring is dat de combinatie van PDT en radiotherapie effectiever is bij grotere tumoren. Zowel celcultuurstudies als dierstudies hebben een mogelijk synergetisch effect aangetoond van het combineren van PDT met radiotherapie.101 Deze combinatie verhoogt het risico op complicaties niet. Ook leidt een combinatie van PDT en radiotherapie ertoe dat de bronchus langer open blijft (niet opnieuw occluderend) in vergelijking met alleen radiotherapie.102 Dit betekent dat PDT de bestralingsbehandelingen draaglijker maakt.

Andere voordelen van PDT in de context van longkanker zijn als volgt:

- De behandeling heeft veel minder bijwerkingen in vergelijking met meer conventionele behandelingen voor longkanker, bijvoorbeeld chirurgie, uitwendige bestralingstherapie of endobronchiale brachytherapie.
- PDT wordt doorgaans poliklinisch verstrekt, wat meer planningsflexibiliteit biedt en de behandelingskosten laag houdt.
- Longkankerpatiënten kunnen opnieuw met PDT worden behandeld als ze een onvolledige respons op de behandeling hebben of als ze na de behandeling opnieuw optreden.
- PDT beperkt of compromitteert toekomstige therapeutische opties niet in het geval dat aanvullende behandelingen nodig worden.
- Kankermutaties die resulteren in resistentie tegen chemotherapie of radiatiebehandeling beperken de werkzaamheid van PDT niet. Dit is erg belangrijk, omdat dergelijke therapieresistentie een van de belangrijkste redenen is waarom chemotherapie en radiotherapie vaak falen bij gevorderde longkankers.

- Voor longkanker in een vroeg stadium wordt PDT gebruikt om de binnenkant van de bronchiale passages te behandelen en om occulte tumoren definitief te behandelen - die plekken met kanker die te klein zijn om te zien en dus moeten worden 'verlicht' met behulp van een fotosensibilisator. .
- Personen bij wie meerdere primaire longtumoren zijn vastgesteld, kunnen effectief worden behandeld met PDT; Bij een gevorderd stadium of metastatische ziekte wordt PDT echter doorgaans gebruikt om de symptomen te verlichten bij patiënten met laesies die de luchtwegen blokkeren.
- Mensen met gevorderde longkanker kunnen worden behandeld met PDT in een poging om de kans op een succesvolle operatie achteraf te vergroten of om de omvang van de benodigde operatie te verminderen.
- Ten slotte kunnen patiënten met pleurale verspreiding van niet-kleincellige longkanker ook worden behandeld met PDT na operatieve verwijdering van de primaire tumor of tumoren.

Niet-kleincellige longkanker die is uitgezaaid naar het borstvlies, wordt als ongeneeslijk beschouwd met behulp van het standaardtrio van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie. Chirurgie alleen is niet succesvol geweest en verlengt de overleving niet verder dan die verkregen met standaard chemotherapie. Studies aan de Tokyo Medical University eind jaren negentig toonden aan dat het geven van PDT vóór de operatie de uitkomst significant zou kunnen verbeteren voor patiënten met gevorderde longkanker met tekenen van pleurale ziekte.103
In een recente studie bereikte PDT, toegediend voorafgaand aan de operatie, de controle van gevorderde en terugkerende pleurale aandoeningen na zes maanden bij 73 procent van de patiënten, en de mediane totale overleving voor alle patiënten was bijna 22 maanden.104 Deze bevindingen zijn indrukwekkend, vooral gezien dat patiënten met deze vorm van gevorderde longkanker een mediane overleving hebben van slechts zes tot negen maanden na conventionele behandeling.

Samenvattend: het gebruik van PDT als aanvullende benadering - dat wil zeggen als aanvulling op chirurgie of andere reguliere behandelingen - moet worden gezien als een veelbelovende behandelingsstrategie voor longkanker. In sommige gevallen kan het zelfs stand-alone worden gebruikt, afhankelijk van de grootte en locatie van de tumor. Het gebruik van PDT alleen is geschikt voor kleinere tumoren, terwijl grotere of invasieve tumoren combinatiebehandelingen vereisen.

In hoofdstuk 7 zullen we u kennis laten maken met Bremachlorin®, een nieuwe fotosensibilisator van de tweede generatie die is afgeleid van chlorofyl. Dit medicijn begint al uitstekende resultaten te vertonen tegen centrale longkanker. We hebben uitstekende klinische reacties gedocumenteerd met dit medicijn dat wordt gebruikt in PDT105 en PIT106 voor centrale longkanker. We hebben ook uitzonderlijke behandelingsreacties waargenomen, zelfs bij dikke nodulaire laesies, tot ongeveer een centimeter diep. Dit is erg significant, aangezien de meeste andere PDT-geneesmiddelen niet effectief zijn tegen dikke nodulaire laesies in de longen.

**PDT voor longkanker:**
Inzicht in de risico's
Conventionele kankerbehandelingen hebben een nogal onsmakelijke reputatie vanwege de complicaties en bijwerkingen die vaak gepaard gaan met deze behandelingen. Een operatie kan bijvoorbeeld leiden tot pijn, vermoeidheid, infecties en beperkte mobiliteit. Radiotherapie kan de huid ernstig verbranden, zenuwen doden en het lichaam verzwakken. Chemotherapy kan een aantal dingen doen aan uw hersenen, hart en spijsvertering, om maar een paar voorbeelden te noemen van behandelings gerelateerde morbiditeit. En alle drie soorten behandelingen hebben de neiging de immuniteit te verzwakken.

PDT daarentegen versterkt de immuunafweer van het lichaam tegen kanker en resulteert in veel minder bijwerkingen in vergelijking met het conventionele behandeltrio dat hierboven is genoemd. Maar dit betekent niet dat PDT geen keerzijde heeft. Als u een intraveneuze dosis van de fotosensibilisator krijgt, ontwikkelt u waarschijnlijk een zekere mate van lichtgevoeligheid van de huid - dat wil zeggen dat uw huid behoorlijk gevoelig wordt voor licht. Als u in de zon gaat nadat u de infusie heeft gekregen, loopt u waarschijnlijk een vervelende of zelfs ernstige zonnebrand op.

De meeste van deze huidreacties zijn mild en worden gemakkelijk verdragen. Uw arts of PDT-specialist zal u laten weten hoelang u niet in de zon mag gaan. Dit varieert van enkele uren tot enkele maanden, afhankelijk van de fotosensibilisator en dosering. Door simpelweg de toegewezen tijd niet in de zon te gaan, kunt u ongemakkelijke huidreacties voorkomen. Maar als u niet het gevoel heeft dat u de lichte beperkingsregel kunt respecteren, moet u geen PDT ondergaan. Hoewel de PDT-behandeling zelf over het algemeen pijnloos is, zult u onder een of andere vorm van anesthesie staan om de bronchoscopie te ondergaan. Een buis in uw mond hebben en vervolgens door uw keel laten gaan, kan buitengewoon ongemakkelijk zijn! Gelukkig is de lichtbehandeling of belichtingsperiode voor elke centrale longlaesie slechts ongeveer 10 tot 20 minuten, wat betekent dat anesthesie niet nodig is.

Een ander punt is dat het intense behandelingslicht dat in PDT wordt
gebruikt, uw ogen kan beschadigen, dus moet u ervoor zorgen dat u niet direct wordt blootgesteld aan die delicate lichtontvangende structuren. Tijdens de behandeling zullen u en uw zorgverleners geschikte bescherming dragen met een speciaal ontworpen veiligheidsbril. Dit is een vereiste voor iedereen die toevallig in de kamer is tijdens je PDT-sessie.
Wanneer de PDT de longlaesies verwijdert, ontstaat er een wond die zal genezen. Meestal zullen tijdens dit proces de tumor en het omliggende normale weefsel afsterven, en soms kan dit leiden tot een blokkering van de bronchiën. Daarom moet uw arts de bronchoscopie twee tot vier dagen na PDT herhalen om er zeker van te zijn dat de passages vrij zijn.

Na de behandeling is het verwijderen van dood (necrotisch) weefsel essentieel en kan worden geholpen door het immuunsysteem verder te stimuleren, met name de immuuncellen die bekend staan als de macrofagen. dit is een natuurlijk effect van zowel PDT als PIT. Een vervolgbehandeling met PDT kan in sommige gevallen aangewezen zijn als er nog aanwijzingen zijn voor longlaesies.

**Mesothelioom**
Asbest is een industrieel mineraal dat aan het einde van de 19e eeuw steeds populairder werd onder bouwers, voornamelijk vanwege de lage kosten en de indrukwekkende weerstand tegen vuur, hitte en chemische schade. Helaas kan langdurig inademen van asbestvezels kanker en andere ernstige ziekten veroorzaken, en daarom is het gebruik van asbest in de meeste ontwikkelde landen verboden. De Europese Unie heeft elk gebruik van asbest verboden, terwijl de Verenigde Staten alleen bepaalde asbesthoudende producten hebben verboden. In veel ontwikkelingslanden gaat het gebruik van asbest gestaag door, en veel landen kampen nu met een epidemie van asbestgerelateerde ziekten. China is 's werelds grootste asbestverbruiker, gevolgd door India. Miljoenen mensen kunnen in beide landen het hele jaar door beroepsmatig worden blootgesteld.

De twee meest gevreesde risico's van blootstelling aan asbest zijn de kwaadaardige aandoeningen, mesothelioom en longkanker. Mesothelioom ontwikkelt zich in de longen en wordt voornamelijk veroorzaakt door blootstelling aan asbestdeeltjes. Het ontwikkelt zich uit gemuteerde cellen die afkomstig zijn uit het mesothelium, de beschermende bekleding die veel van de interne organen van het lichaam bedekt. De meest voorkomende plaats voor de ontwikkeling van mesothelioom is het borstvlies, een dunne dubbellaagse membraanstructuur die het oppervlak van de long bedekt. Tussen de twee pleurale lagen bevindt zich een dunne ruimte die bekend staat als de pleuraholte. De meeste gevallen van mesothelioom komen voort uit de mesothe- liale oppervlakken van de pleuraholte en staan daarom bekend als maligne mesothelioom van de pleura (MPM).

MPM heeft een zeer grimmige prognose, vergelijkbaar met de geavanceerde vormen van longkanker waar we eerder op zinspeelden. Als u ervoor kiest om zonder behandeling te gaan na de diagnose MPM, kan uw oncoloog u meedelen dat de mediane overleving zes tot negen maanden is en dat uw overlevingskansen tot vijf jaar minder dan vijf procent zijn. Statistieken zijn natuurlijk geen in steen gegraveerde voorspellingen, maar eerder abstracte waarschijnlijkheden; het werkelijke overlevingsresultaat hangt af van individuele factoren, zoals het stadium van kanker op het moment van diagnose, de histologie van de cel of de mate van 'mutatie', het vermogen van uw lichaam om op de ziekte te reageren en natuurlijk hoe effectief uw specifieke behandelings regime zal zijn.
Omdat MPM vanuit conventioneel standpunt als "ongeneeslijk" wordt beschouwd, is er een duidelijke behoefte om redelijke alternatieven te onderzoeken en innovatieve behandelingsstrategieën te ontwikkelen. Wij geloven dat PDT zo'n alternatief is. PDT met behulp van de fotosensibilisator, Photofrin, is in verschillende landen getest als behandeling tijdens operaties. Klinisch onderzoek suggereert dat deze benadering een goed overlevingsvoordeel biedt voor MPM in een vroeg stadium (stadium I of II) .107 Hoewel PDT minder effectief is bij patiënten met stadium III of IV, lijkt het toch superieur te zijn aan alleen opereren.108

Bovendien zouden de PDT-uitkomsten bij deze patiënten verder kunnen worden verbeterd met behulp van een verhoogde zuurstoftoevoer, aangezien is aangetoond dat hyperoxygenatie de kankerdodende effecten van PDT versterkt.109 Daarom moet PDT in het bijzonder voor patiënten in een gevorderd stadium worden gegeven tijdens hyperbare zuurstofbehandeling (inademen van zuurstof onder hoge atmosferische druk) om de therapeutische effecten te versterken.110 Voor patiënten met lokaal gevorderde MPM kan de beste hoop zijn om eerst een operatie te ondergaan - of meer technisch gesproken, longsparende chirurgische debulking - en vervolgens PDT gebruiken tijdens hyperbare therapie. 111

**Hersenkanker (glioom, glioblastoom)**
Hersenkanker is een andere potentieel dodelijke vorm van kanker, hoewel het niet erg vaak voorkomt. Wereldwijd werden in het jaar 2008 ongeveer 238.000 nieuwe gevallen van hersentumoren en andere tumoren van het centrale zenuwstelsel (CZS) gediagnosticeerd, resulterend in naar schatting 175.000 sterfgevallen. De incidentie van primaire hersentumoren is hoger bij blanken dan bij zwarte mensen. Hersentumoren die in de kindertijd voorkomen, gedragen zich veel minder agressief dan die op volwassen leeftijd. De sterftecijfers als gevolg van hersenkanker zijn hoger bij mannen dan bij vrouwen, en ouderen in het algemeen hebben meer kans om de ziekte te krijgen.

Kwaadaardige hersentumoren, of gliomen, omvatten hooggradige glioblastoma multiforme (GBM) en anaplastische gliomen. Deze tumoren hebben meestal een dodelijke prognose. Bij de behandeling van primaire GBM resulteert het conventionele behandeltrio van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie in een mediane overleving van 15 maanden, terwijl voor recidiverende of hoogwaardige GBM (WHO-graad IV) de mediane overleving slechts drie maanden is. Minder dan een op de vier patiënten zal twee jaar overleven en het overlevingspercentage na vijf jaar is slechts 1 procent. Met zulke sombere kansen is het geen wonder dat veel patiënten op zoek zijn naar redelijke alternatieven voor de conventionele aanpak.
Nu, vanuit het conventionele standpunt, wordt chirurgie beschouwd als de meest kritische stap voor het effectief behandelen van kwaadaardige gliomen. Een volledige chirurgische verwijdering van de tumor is echter technisch onmogelijk vanwege de verspreiding van de tumor naar normaal hersenweefsel. Ook komt 95 procent van de recidieven lokaal of zeer dicht bij de oorspronkelijke plaats van de oorspronkelijke tumor voor.

Om deze redenen lijkt PDT een duidelijke aantrekkingskracht te hebben. Deze aanpak heeft veel onderzoek ondergaan als optie voor patiënten met agressieve hersentumoren. Het onderzoek heeft duidelijk twee kernpunten aangetoond. Ten eerste zullen fotosensibilisatoren zich in veel grotere mate ophopen in het kankerachtige hersenweefsel dan in normaal hersenweefsel (rood gloeiend bij blootstelling aan licht); en ten tweede veroorzaakt PDT selectieve vernietiging van de kwaadaardige tumor terwijl het normale hersenweefsel wordt gespaard.
Neurochirurgen zijn begonnen te vertrouwen op fotodynamische technologie als een manier om hun behandelbeslissingen te begeleiden en om te zien hoeveel kanker werkelijk aanwezig is. Deze benadering wordt gebruikt tijdens operaties om een "real-time" beoordeling van de toestand van de hersenen mogelijk te maken, zodat de chirurg daadwerkelijk normale weefsels kan onderscheiden van kwaadaardige weefsels. Dit wordt technisch gezien intraoperatieve fotodynamische diagnose genoemd. Zodra het kankerweefsel is belicht, kan de chirurg een gedeeltelijke operatie of PDT of beide uitvoeren.

Het gelijktijdige gebruik van PDT tijdens de fotodynamische diagnose biedt een logische en efficiënte manier om het kankerweefsel volledig uit de hersenen te verwijderen. Met andere woorden, het is gewoon logisch om PDT uit te voeren zodra het hersenweefsel is verlicht, vandaar de slogan die de voorkeur geniet van veel fotodynamische medische experts, "zien en behandelen". Als de tumor erg groot is, kan op dat moment ook een gedeeltelijke operatie worden uitgevoerd, waardoor PDT het resterende kwaadaardige weefsel kan verwijderen.
Een aantal klinische onderzoeken - meestal ongecontroleerde of niet-gerandomiseerde onderzoeken - waren gericht op het gebruik van PDT bij patiënten met de geavanceerde hoogwaardige hersentumor die bekend staat als glioblastoma multiforme (GBM). † Deze extreem agressieve hersentumor heeft een zeer slechte prognose , voornamelijk vanwege de sterke neiging tot herhaling of terugval. In feite wordt aangenomen dat de herhaling van GBM zowel onvermijdelijk als fataal is. Chirurgie is zelden genezend en radiotherapie heeft weinig of geen invloed op de overleving. In totaal is het overlevingspercentage na vijf jaar minder dan 10 procent, met een ultiem sterftecijfer van bijna 100 procent.

† Door gebruik te maken van criteria die zijn vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie, is glioblastoma multi-forme een WHO graad IV-tumor die 15 tot 20 procent van alle primaire intracraniale tumoren vertegenwoordigt.

Verschillende gerandomiseerde klinische onderzoeken hebben geprobeerd de mogelijkheid te testen dat fluorescentiegeleide chirurgie (dwz het gebruik van een fotosensibilisator om het kankerweefsel tijdens de operatie te helpen onthullen) en herhaalde PDT-behandelingen een effectieve strategie zouden kunnen zijn voor geavanceerde, terugkerende GBM-gevallen. Twee eerdere gerandomiseerde klinische onderzoeken toonden aan dat de aanpak de progressie van maligne ziekte bij deze patiënten vertraagde, maar de overleving niet significant verbeterde. † In een van deze eerdere onderzoeken namen 18 klinieken in Duitsland patiënten op met gevorderde, recidiverende GBM, waaronder die gevallen. die als onbruikbaar worden beschouwd.112 In dit onderzoek werden patiënten die de fluorescentiegeleide chirurgie en herhaalde PDT ondergingen, vergeleken met patiënten die alleen met wit licht werden behandeld (de controlegroep). Na zes maanden was 41 procent van de PDT-groep nog vrij van terugval, vergeleken met slechts 21 procent van de controlegroep.

Een gerandomiseerde klinische studie uit 2008 van gevorderde, recidiverende GBM-patiënten richtte zich opnieuw op de innovatieve PDT-benadering die hierboven is beschreven.113 Deze klinische studie toonde een statistisch significant overlevingsvoordeel aan bij patiënten die PDT kregen in vergelijking met alleen chirurgie. De gemiddelde overleving voor de interventiegroep was meer dan het dubbele van de controlegroep - dat wil zeggen 53 weken overleving voor met PDT behandelde patiënten vergeleken met ongeveer 25 weken in de groep die conventionele chirurgie onderging. Bovendien had de PDT-groep een superieure kwaliteit van leven, gebaseerd op de prestatiebeoordeling van Karnofsky. Deze studie levert intrigerend bewijs van een aanzienlijk overlevingsvoordeel voor mensen bij wie deze zeer dodelijke vorm van hersenkanker is vastgesteld. Desalniettemin is er nu een grote multicenter klinische proef nodig om de doeltreffendheid van deze benadering uitgebreider te testen.

Een manier om het bewijs van het tot nu toe voltooide klinische onderzoek te evalueren, is door de bevindingen van de verschillende onderzoeken samen te voegen in een benadering die bekend staat als meta-analyse. Volgens een recente meta-analyse was de mediane overleving na PDT voor primaire GBM 22 maanden versus 15 maanden voor conventionele behandeling.114 Uit dezelfde meta-analyse bleek dat de mediane overleving na PDT voor recidiverende GBM 9 maanden was versus slechts 3 maanden. maanden voor standaard conventionele behandeling. Fluorescentie-geleide chirurgie leidde in deze gevallen ook tot een significant grotere vermindering van de tumorbelasting en minder recidieven.

† De onderzoekers schreven het ontbreken van een overlevingseffect toe aan variabiliteit in de behandeling van terugkerende tumoren en significante resterende tumorcellen die overbleven na fluorescentiegeleide chirurgie bij ongeveer een derde van de patiënten, die vervolgens een terugval kregen.

Een combinatie van PDT en fluorescentiegeleide chirurgie kan worden beschouwd als de beste optie voor de neurochirurg voor de behandeling van infiltrerende hoogwaardige gliomen - die agressieve hersentumoren die dieper in de hersenen zijn gaan dringen.115 Hypofysetumoren, schedelbasistumoren, cystische laesies ter hoogte van de schedelbasis zijn spinale tumoren en uitgezaaide laesies (bijvoorbeeld uitzaaiingen van de wervels) ook goede indicaties om PDT toe te passen, althans als tweedelijnstherapie. Het gebruik van deze behandeling voor hersenmetastasen biedt een overtuigende keuze voor patiënten met een kwaadaardig melanoom, colonkanker, borstkanker en andere maligniteiten die zich naar de hersenen kunnen verspreiden.116 In vergelijking met chirurgie is er een aanzienlijke vertraging in terugval bij hersenkankerpatiënten die PDT ondergaan, en de noodzaak van invasieve of toxische interventies wordt sterk verminderd.

Samenvattend wijzen ten minste twee goed opgezette klinische onderzoeken op een voordeel voor de GBM-patiënten die met PDT worden behandeld. Volgens een rapport in het Journal of the National Comprehensive Cancer Network van 1 oktober 2012 biedt PDT echter een veelbelovende behandelingsoptie en zijn er duidelijk meer onderzoeken nodig.118 Zonder duidelijke zorgstandaard voor gevorderde, hoogwaardige hersentumoren, is er reden om aan te nemen dat de innovatieve PDT-strategie die in deze paragraaf wordt beschreven, de komende jaren de voorkeursbehandeling zou kunnen worden. Door het gecombineerde gebruik van PDT met fluorescentiegeleide chirurgie kan uw arts precies behandelen wat hij tijdens de operatie ziet - en veel meer dan ooit tevoren. Deze veelzijdige aanpak verhoogt de kans op een complete remissie, een verminderd risico op terugval en een betere algehele overleving en kwaliteit van leven voor patiënten met zowel nieuw gediagnosticeerde als recidiverende hersentumoren.

**Hoofd- en halstumoren**

Bij hoofd- en nekkanker zijn voornamelijk de kankers die de mond (oraal) en keel (keelholte en strottenhoofd) aantasten. Dit zijn voornamelijk plaveiselcelcarcinomen, die we in een vorige paragraaf hebben besproken. Laten we beginnen met de mond. We weten dat mondkanker zeer goed te behandelen is met PDT. Een recent klinisch onderzoek in Londen concludeerde dat tot drie PDT-ronden resulteerden in uitkomsten die vergelijkbaar waren met die van conventionele behandeling.119 Hoewel er meerdere ronden van de op licht gebaseerde behandeling nodig zijn, zijn de bijwerkingen veel minder dan die waargenomen met de drie conventionele behandelingen: chirurgie, radiotherapie en chemotherapie.

Laten we eens kijken naar enkele voorbeelden uit gepubliceerde onderzoeken naar hoofd- en nekkanker. In een klinische case series studie van 133 patiënten met primaire of recidiverende larynxcarcinomen (kankers van het strottenhoofd of voicebox), leidde een enkele PDT-behandeling tot een genezingspercentage van 90 procent na vijf jaar. De onderzoekers observeerden ook een tweede groep van 138 patiënten die PDT hadden ondergaan voor mondkanker; ze meldden dat al deze patiënten een volledige klinische respons bereikten en na vijf jaar nog steeds vrij waren van mondkanker. Voor patiënten met een meer gevorderd stadium van orale kanker leidde een enkele PDT-behandeling opnieuw tot volledige remissie, met een genezingspercentage van 100 procent na drie jaar observatie.120
Over de hele wereld zijn honderden mensen met kanker in een vroeg stadium van het strottenhoofd, de keelholte, de nasopharynx en de mondholte behandeld met PDT - allemaal met even indrukwekkende en goed gedocumenteerde resultaten.121 De kans op een recidief is extreem laag. Als er toch een recidief optreedt, kan het met succes worden behandeld met herhaalde PDT of een operatie. Complicaties die in deze gevallen werden waargenomen, hielden meestal verband met zonnebrand en alle pijn die met de therapie gepaard ging, kon gemakkelijk onder controle worden gehouden met behulp van pijnstillers.

Als het gaat om de behandeling van hoofd- en halstumoren, vertoont PDT enkele belangrijke voordelen ten opzichte van conventionele behandelingen - te beginnen met het vermogen om het normale weefsel te helpen behouden en de vitale functies van spraak en slikken.122 Er komen ook meer directe behandelingsvoordelen aan. aansteken. In een kleine klinische studie werden patiënten met nasofarynxcarcinoom willekeurig toegewezen om ofwel PDT ofwel chemotherapie te krijgen (5-FU en cisplatine, beide zeer vaak gebruikte chemomedicijnen). De klinische respons was significant beter met PDT dan met chemotherapie, en PDT resulteerde ook in een betere kwaliteit van leven en lichamelijk functioneren.123
Onze ervaring en die van veel artsen die PDT gebruiken, is dat de therapie een effectieve eerstelijnsbehandeling is voor patiënten met vroege hoofd-halstumoren. Voor patiënten met een situatie in een verder gevorderd stadium is het een redelijke experimentele behandeling om te overwegen. Laten we eens kijken naar de bevindingen van een klinische studie waarin 128 patiënten met gevorderde hoofd-halskanker ofwel niet reageerden op conventionele behandeling of ongeschikt waren voor een dergelijke behandeling.

Deze patiënten ondergingen een enkele PDT-sessie, waarbij de lichtbehandeling vier dagen na toediening van de fotosensibilisator, temoporfin genaamd, werd toegediend. In 43 procent van de laesies resulteerde PDT in volledige eliminatie van de tumor; de resterende laesies werden met minstens 50 procent verkleind. Tegelijkertijd meldde meer dan de helft van de patiënten significante verbeteringen in hun kwaliteit van leven.124
Deze bevindingen zijn behoorlijk opvallend, aangezien de hoofd-halskankerpatiënten die meededen als 'ongeneeslijk' werden bestempeld. Andere studies zouden deze zelfde patiënten in plaats daarvan "terminaal" hebben kunnen bestempelen, met de implicatie dat ze zeker aan de ziekte zouden overlijden, ondanks alle gebruikte behandelingen. Vanwege de slechte staat van dienst van conventionele kankerbehandelingen voor patiënten met vergevorderde kankers, is het begrijpelijk dat patiënten op zoek gaan naar redelijke alternatieven zoals PDT en andere gerichte op licht gebaseerde therapieën. Naarmate het onderzoek blijft toenemen, verwachten we dat deze behandelingsopties steeds meer aandacht zullen krijgen van zowel de medische gemeenschap als het algemene publiek.

Er is echter een belangrijk voorbehoud bij de zojuist genoemde studie. Voor de onderzoekspopulatie als geheel was het volledige responspercentage slechts 13 procent (op basis van de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie). Dit cijfer sprong echter naar 30 procent wanneer de tumor niet dieper was dan 1 centimeter en wanneer het totale oppervlak van de tumor zichtbaar "verlicht" of verlicht kon worden door de laser. Andere kleinere studies van patiënten met vergevorderde hoofd- en halskanker hebben minder indrukwekkende resultaten opgeleverd.125
Veel gevallen van hoofd-halskanker worden eigenlijk geclassificeerd als 'tweede tumoren', wat betekent dat de tumoren werden gevonden nadat een heel andere kanker was behandeld. Andere gevallen betreffen meerdere primairen - dat zijn tumoren die voor de eerste keer worden gediagnosticeerd, allemaal in het hoofd-halsgebied. Over het algemeen is het genezingspercentage voor PDT bij de behandeling van tweede of meervoudige primaire hoofd-halstumoren waarschijnlijk ongeveer twee keer zo hoog voor patiënten met een vroeg stadium van de ziekte (stadium I of in situ) dan voor patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte (stadium II / III). 126

De ideale benadering van hoofd-halskanker kan bestaan uit het combineren van PDT met andere innovatieve behandelstrategieën, evenals met voedings- en kruidenbenaderingen, waaronder enkele van de strategieën die we in hoofdstuk 6 bespreken.

**Slokdarmkanker en Barrett-slokdarm**
De slokdarm is de buis die voedsel van uw mond naar uw maag vervoert. Soms kunnen cellen langs de slokdarm muteren en zich tot kanker ontwikkelen. Slokdarmkanker, technisch bekend als slokdarmadenocarcinoom, is een dodelijke ziekte die de afgelopen decennia veel aandacht heeft getrokken vanwege de snelle toename van de incidentie. Tussen 1976 en 1990 bijvoorbeeld is de incidentie van deze kanker in de Verenigde Staten zelfs verdrievoudigd. Het blijft een van de snelst groeiende kankersoorten in de VS en in verschillende Europese landen, waaronder het Verenigd Koninkrijk.127 Het aantal gevallen van deze dodelijke kanker neemt nog steeds toe.

Slokdarmkanker wordt deels veroorzaakt door roken en alcohol drinken. Nitrosaminen in vlees en bepaalde tekorten aan voedingsstoffen worden ook verondersteld een rol te spelen. Er zijn in principe twee soorten: plaveiselcel- en adenocarcinoom. Tumoren die zich in het bovenste deel van de slokdarm ontwikkelen, zijn meestal van het plaveiselceltype en vertegenwoordigen ongeveer 60 procent van de gevallen van slokdarmkanker. Degenen die in het onderste deel voorkomen, zijn meestal adenocarcinomen. In deze paragraaf richten we ons vooral op het laatste, evenals op de aandoeningen die slokdarmkanker lijken te bevorderen.
Recente verbeteringen in chirurgische technieken en in chemotherapie en bestraling hebben de overleving van patiënten met slokdarmkanker in een vroeg stadium vergroot. Ondanks deze vooruitgang doen patiënten met gevorderde vormen van de ziekte het echter nog steeds erg slecht. In veel gevallen wordt de kanker te laat ontdekt en wordt deze als "terminaal" of ongeneeslijk beschouwd. De conventionele behandeling voor deze meer gevorderde ziekte is erop gericht de symptomen te verminderen en wellicht de verspreiding van de ziekte te vertragen.

De slokdarm van Barrett is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van slokdarmkanker. Dit is een aandoening waarbij de plaveiselcelbekleding van de slokdarm wordt vervangen door een darmachtige bekleding met slijmafscheidende cellen. De slokdarm van Barrett wordt beschouwd als een voorloper van kanker, wat betekent dat als je het onbehandeld laat, je een veel grotere kans hebt om slokdarmkanker te ontwikkelen. Inderdaad, de evolutie van slokdarmkanker bij patiënten met Barrett-slokdarm lijkt een goed bestudeerd pad te volgen dat eerst naar laaggradige dysplasie gaat, vervolgens naar hooggradige dysplasie en uiteindelijk naar slokdarmadenocarcinoom - de gevaarlijkste manifestatie. †

Nogmaals, preventie is misschien wel het beste medicijn. We weten nu dat gastro-oesofageale refluxziekte (GERD), beter bekend als "zure reflux", de belangrijkste risicofactor is voor de ontwikkeling van Barrett-slokdarm. U kunt stappen ondernemen om een GERD-situatie te stoppen of om te keren door maaltijden in kleinere porties te eten, een gezondere maagzuurproductie te ondersteunen en voedings- en kruidenmethoden te gebruiken om de algehele spijsvertering en maaggezondheid te verbeteren. U kunt uw risico op slokdarmkanker verder verlagen door alcohol, tabaksrook en gezouten vlees met nitrosaminen (bijv. Spek en worst) te vermijden.
Twee aanvullende strategieën zijn het gebruik van PDT om de slokdarm van Barrett direct te elimineren en eventuele dysplasie (pre-kankerweefsel) in de slokdarm te elimineren. Omdat de slokdarm een ​​holle structuur is, is de voering ervan gemakkelijk toegankelijk met lichtbehandeling. De PDT-procedure wordt vergemakkelijkt door een endoscoop, een flexibele scoop waarmee u door de slokdarm kunt kijken en biopsieën kunt nemen van alles dat verdacht lijkt. Dit maakt PDT een fluitje van een cent, omdat de arts echt kan zien wat hij of zij behandelt.

Op dit moment is de slokdarm van Barrett een van de best bestudeerde PDT-toepassingen in het spijsverteringskanaal. Laten we eens kijken hoe effectief PDT is geweest bij de behandeling van deze aandoening, evenals de precancereuze ziekte (dysplasie) en slokdarmkanker zelf.
Historisch gezien was de standaardbehandeling voor Barrett-slokdarm chirurgische verwijdering van het onderste deel van de slokdarm, een procedure die chirurgen distale slokdarmresectie noemen. Desalniettemin brengt de operatie een aantal mogelijke complicaties met zich mee die de kwaliteit van leven ernstig kunnen aantasten. Om deze redenen is PDT een aantrekkelijke behandelingsoptie geworden voor patiënten met een Barrett-slokdarm - vooral voor diegenen die een operatie willen vermijden, diegenen die als 'hoog risico' worden beschouwd of niet goed geschikt zijn voor een operatie, en diegenen bij wie andere vormen van behandeling eerder hebben gefaald .128

Conventionele chirurgie voor slokdarmkanker heeft geleid tot tal van complicaties - waaronder hartproblemen, postoperatieve bloeding, anastomotische lekkage (lekkage in het gehechte gebied na de operatie), ademhalingscomplicaties en zelfs de dood in ongeveer een op de twintig gevallen. Oudere leeftijd en het krijgen van chemotherapie of radiotherapie voorafgaand aan de operatie hebben beide de neiging om het risico op operatiegerelateerde complicaties te verhogen. Het is belangrijk om te erkennen dat deze complicaties op zich de prognose na de operatie verslechteren.

† Als u dysplasie heeft, zal uw arts willen bepalen of het een laag-, tussen- of hooggradige situatie is. Als het van hoge kwaliteit is, betekent dit dat de cellen meer gemuteerd zijn en dus meer kans hebben zich te ontwikkelen tot slokdarmkanker.

In ons klinisch onderzoek werd slokdarmkanker met succes behandeld door Dr. Victor Sokolov met behulp van een aantal fotosensibilisatoren, waaronder Radachlorin®.129 PDT werd uitgevoerd bij 48 slokdarmkankerpatiënten (in totaal 48 laesies) van 1992 tot 2006. Volledige regressies werden waargenomen in 77 procent van de laesies van slokdarmkanker en gedeeltelijke regressies bij 23 procent. De follow-upperiode was maximaal 11 jaar. De mediane overleving was 4,59 jaar.
Wederom maakt het vermijden van dergelijke complicaties PDT een bijzonder aantrekkelijke optie voor patiënten met slokdarmkanker. In een aantal gerandomiseerde klinische onderzoeken is PDT geëvalueerd bij patiënten met Barrett-slokdarm die ook ofwel hooggradige dysplasie of oppervlakkige slokdarmkanker hadden (kanker op de buitenste lagen van slokdarmweefsel, gemakkelijk toegankelijk voor lichte behandeling). In een ander klinisch onderzoek waarbij 102 patiënten betrokken waren, werd de dysplasie of het carcinoom volledig verwijderd na slechts één kuur met PDT bij meer dan de helft van de patiënten (56 procent) .130

De patiënten die niet waren opgenomen in deze volledige respons hadden nog steeds de mogelijkheid om achteraf te opereren. Toen PDT de dysplasie of het carcinoom niet kon verwijderen, was de daaropvolgende operatie in drie van de vier gevallen succesvol. Het lijkt heel aannemelijk dat de gerichte lichtbehandeling in deze gevallen de weg heeft geëffend voor chirurgisch succes, omdat het de algehele tumorlast, het grootste deel van de ziekte, zou hebben verminderd.

† Het is niet bekend waarom er vernauwingen kunnen ontstaan na PDT. Een theorie is dat de diepe weefselletsel die door PDT wordt bereikt, leidt tot een agressieve fibrotische respons die tot de strictuur leidt. Risicofactoren voor het ontwikkelen van stricturen zijn onder meer een endoscopische mucosale resectie vóór PDT, meer dan één PDT-toepassing tijdens een behandelsessie en een voorgeschiedenis van eerdere slokdarmvernauwingen.

Ondanks deze gunstige resultaten moeten enkele ongewenste effecten van PDT ook worden genoemd. Met name een vernauwing of vernauwing van de slokdarm - die vervolgens verwijding of verwijding van het kanaal vereiste - trad op bij ongeveer één op de vijf patiënten. Deze ongelukkige gebeurtenis, bekend als een strictuur, is in deze gevallen de meest ernstige complicatie van PDT. † Bovendien kunnen patiënten, zoals eerder opgemerkt, langdurige fotosensibiliteitsreacties ervaren wanneer ze in het zonlicht gaan. Desalniettemin concludeerden de onderzoekers dat PDT een veilige en zeer effectieve eerstelijnsbehandeling is voor patiënten met Barrett-dysplasie en oppervlakkige slokdarmkanker.

Bij een langdurig klinisch onderzoek waren 62 patiënten met slokdarmkanker betrokken die werden behandeld met PDT. De volledige respons na PDT alleen was 37 procent, vergeleken met 82 procent voor PDT plus radiotherapie. Zoals verwacht was het volledige responspercentage voor PDT alleen bijna twee keer zo hoog bij de patiënten met kleine laesies in vergelijking met de patiënten met grotere laesies (44 versus 28 procent) .131 Van degenen die een volledige respons hadden, bleef ongeveer de helft vrij van ziekte door de follow-up periode, die in sommige gevallen tot 7,5 jaar opliep.
De mediane tijd die nodig was voor een recidief van de slokdarmkanker was iets meer dan vier jaar voor patiënten in een vroeg stadium, vergeleken met twee en een half jaar voor patiënten in een later stadium en iets meer dan een jaar voor patiënten die oorspronkelijk werden behandeld voor terugkerende tumoren. Op basis van deze bevindingen concludeerden de onderzoekers dat PDT effectief was bij slokdarmkanker in een vroeg stadium en dat de toevoeging van radiotherapie gunstig zou kunnen zijn bij patiënten die niet volledig op PDT alleen hadden gereageerd. De studie bevestigde ook dat PDT minder optimaal is tegen grotere tumoren, die natuurlijk meer lichtpenetratie vereisen.

Een andere PDT-studie is het vermelden waard: een gerandomiseerde klinische studie uitgevoerd door de International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Aan de studie namen 128 patiënten deel en werden de effecten van medicamenteuze behandeling met omeprazol vergeleken met omeprazol met PDT. Na vijf jaar had de PDT-groep de helft van de hooggradige dysplasie van de groep met alleen omeprazol. Evenzo was de kans op kanker in de PDT-groep ongeveer de helft van die van de omeprazolgroep (15 versus 29 procent) .132 Zoals je zou verwachten, hadden patiënten in de PDT-groep ook significant minder progressie van hun ziekte. Op basis van dit onderzoek keurde de Amerikaanse Food and Drug Administration PDT goed voor patiënten met Barrett-slokdarm en hoogwaardige dysplasie die geen operatie ondergaan.

De belangrijkste beperking van PDT voor slokdarmkanker is de diepte van de lichtpenetratie: elke progressie van de kanker voorbij de submucosa impliceert lokaal gevorderde ziekte en vereist waarschijnlijk chemoradiatie, gevolgd door een operatie. Ook kunnen bepaalde genetische factoren bepalen dat die individuen waarschijnlijk het beste op PDT zullen reageren, en er is onderzoek gaande om dergelijke factoren te identificeren.133 Studies in Oostenrijk gaven aan dat het toevoegen van hyperbare zuurstoftherapie aan PDT het behandelresultaat voor patiënten met slokdarmkanker aanzienlijk zou kunnen verbeteren. .134 Ook dit is een gebied dat verder onderzoek behoeft.

Concluderend, het klinische onderzoek tot nu toe suggereert dat PDT voor Barrett-slokdarm en hoogwaardige dysplasie een veilige en betrouwbare behandeling is die de ontwikkeling van invasieve slokdarmkanker voorkomt. De succesvolle verwijdering van gecombineerde laaggradige dysplasie of Barrett-slokdarm kan in tot 100 procent van de gevallen voorkomen, terwijl de succesvolle verwijdering van hoogwaardige dysplasie of kanker in ongeveer 85 procent van de gevallen voorkomt. Volledige remissies kunnen worden bereikt na slechts een of twee behandelingen, en recidieven kunnen herhaaldelijk worden behandeld zonder de toxiciteitsproblemen die gepaard gaan met chemotherapie en bestralingsbehandelingen.
Voor vroege en precancereuze aandoeningen van de slokdarm is PDT een kosteneffectief alternatief voor chirurgie en intensieve endoscopische monitoring.135 Niettemin brengt de behandeling een risico met zich mee voor fototoxiciteit van de huid, ernstige pijn op de borst, misselijkheid en vernauwing. waarvan afhankelijk is van individuele factoren die uw arts mogelijk kan wijzigen of waarmee u rekening kunt houden voordat u met de behandeling begint. Wij zijn van mening dat deze risico's zullen blijven afnemen met de verdere ontwikkeling van nieuwe fotosensibilisatoren en meer geïntegreerde PDT-regimes, mogelijk inclusief de toevoeging van hyperbare zuurstoftherapie.

**Hilar cholangiocarcinoom (KlatskinTumor)**
Enkele van de meest overtuigende resultaten met PDT zijn bereikt met inoperabel hilarisch cholangiocarcinoom (HCC), een langzaam groeiende maar dodelijke kanker van de galwegen. Deze kanker is ook bekend als Klatskin-tumor, genoemd naar Dr. Gerald Klatskin, een Amerikaanse arts die aan de Yale University werkt. HCC omvat ongeveer twee procent van alle kankerdiagnoses, waarbij de meeste gevallen voorkomen bij mannen en vrouwen ouder dan 65. Parasitaire infecties van de galwegen, blootstelling aan nitrosaminen en asbest, en het gebruik van de radiologische kleurstof Thorotrast (thoriumdioxide) , worden allemaal beschouwd als risicofactoren voor deze ongebruikelijke kanker.

**Fotodiagnosis:
Licht gebruiken om kanker en pre-kanker op te sporen**

Veel tumoren worden pas ontdekt nadat ze hinderlijk of symptomatisch zijn geworden. Op dat moment hebben ze ruim de tijd gehad om te muteren en te evolueren naar een meer diepgewortelde of potentieel agressieve ziekte. als deze kwaadaardige gezwellen veel eerder waren ontdekt, hadden ze effectiever kunnen worden behandeld. dit is waar de benadering die bekend staat als fotodiagnose in het spel komt.
Zoals je misschien al geraden hebt, omvat fotodiagnose het gebruik van licht en weefselfluorescentie voor diagnostische doeleinden. † het basisprincipe is dat abnormale weefsels - of het nu kanker is of precancereus - zullen gloeien of fluoresceren bij blootstelling aan specifieke golflengten van licht. hierdoor kan de arts letterlijk zien waar het afwijkende weefsel is. Duitse wetenschappers erkenden voor het eerst de waarde van deze methode voor het detecteren van abnormale gezwellen in het begin van de 20e eeuw. Als een logische uitbreiding van PDT maakt de fotodiagnostische benadering gebruik van fotosensibilisatoren die zich selectief concentreren op kankerweefsel en fluoresceren of "oplichten" bij blootstelling aan licht.

De reden dat licht zo nuttig is in deze fotodynamische context, is dat het zowel kleine tumoren als clusters van kankercellen kan detecteren die nog niet zijn uitgegroeid tot een zichtbare tumor. En zoals hierboven vermeld, kan fotodiagnose zelfs voorstadia van kanker of dysplastische gezwellen oppikken. Nogmaals, het vangen van kanker in zijn vroegste ontwikkelingsfasen, lang voordat het de kans krijgt om kwaadaardig te worden, kan de weg vrijmaken voor een genezende behandeling. PDT is vaak een uitstekende keuze voor deze beginnende situaties, en het werkt heel logisch als aanvulling op fotodiagnose.

Laten we eens kijken naar het voorbeeld van gastro-intestinale (GI) tumoren of adenocarcinomen. Je loopt meer risico om zo'n tumor te ontwikkelen als je een voorgeschiedenis hebt van Barrett-slokdarm, adenomateuze poliepen of langdurige colitis ulcerosa. Als u wordt geacht in een dergelijke risicocategorie te vallen, kunt u jaarlijkse of tweejaarlijkse endoscopieën ondergaan met meerdere biopsieën. Maar de meeste dysplastische gebieden zijn niet zichtbaar voor de hand liggend met deze conventionele methoden, en weefselkleuring (chromo-endoscopie) kan zeer gemengde resultaten opleveren. Nogmaals, fotodiagnose zou een zinvolle en effectieve oplossing kunnen bieden.
In zijn eenvoudigste vorm houdt fotodiagnose in dat een geschikte fotosensibilisator wordt gegeven, het verdachte weefsel met licht wordt verlicht en vervolgens wordt geobserveerd op gebieden met roodachtige fluorescentie. Hoewel het fluorescerende signaal meestal zwak is, kan de detectie worden verbeterd met behulp van beeldversterkers en speciaal ontworpen videocamera's, evenals andere soorten geavanceerde technologie.

Tot dusver heeft het gebruik van fotodiagnose enkele bemoedigende resultaten opgeleverd. Al in de jaren zestig werd fluorescentie waargenomen bij 80 procent van de patiënten met bronchiale of slokdarmcarcinomen.136 in een andere vroege studie resulteerde fotodiagnose in positieve fluorescentie bij 77 procent van de patiënten met verschillende tumortypen; het registreerde ook goedaardige tumoren bij 22 procent van de patiënten.137 deze benadering kan ook helpen bij het differentiëren van hooggradige dysplasie of slokdarmadenocarcinoom van normaal weefsel in de slokdarm.138
de beste fotosensibilisatoren voor tumordetectie vertonen een hoge fluorescentieopbrengst, hoge selectiviteit voor kankerweefsel gedurende de eerste 24 uur na toediening en snelle eliminatie uit het lichaam (om lichtgevoeligheid te minimaliseren). Veel zogenaamde tweede generatie fotosensibilisatoren beginnen in dit opzicht veelbelovend te worden. deze middelen hebben een laag risico op bijwerkingen, zijn gemakkelijk toe te dienen en lijken diagnostisch nuttig te zijn omdat ze zich zo gemakkelijk ophopen in tumorweefsels. Volgens de bovenstaande beschrijving voor het beste diagnostische middel voldoet Bremachlorin aan alle vereisten en heeft het klinische werkzaamheid aangetoond bij vele soorten kwaadaardige tumoren.139

† Sommige deskundigen noemen fotodiagnose ook fluorescentiediagnose of fotodynamische diagnose.

Door precancereuze gezwellen te detecteren bij patiënten met Barrett-slokdarm, colitis ulcerosa of adenomateuze poliepen, biedt fotodagnose essentiële informatie voor iedereen die een maligniteit wil voorkomen. 140 Deze informatie kan worden gebruikt om u, de patiënt, te attenderen op de noodzaak om meer agressief proactief in uw pogingen om kanker af te weren, misschien met een combinatie van voedings-, kruiden- en innovatieve medische strategieën. Als nieuwe methode voor het opsporen van tumoren zou fotodiagnose heel goed een centrale rol kunnen spelen in de geneeskunde van de toekomst - een benadering die gebaseerd is op de authentieke, biologisch geleide praktijk van de preventieve geneeskunde.

Hoewel uitzaaiingen onwaarschijnlijk zijn, kunnen HCC-tumoren invloed uitoefenen op vitale structuren van de lever en hebben ze de neiging om uit te groeien tot de omhulling die bepaalde zenuwvezels in het onderlichaam (perineum) omgeeft, vaak met fatale gevolgen. De meeste patiënten worden in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd en meer dan de helft van alle gevallen kan op het moment van diagnose niet opereren. De overlevingskansen van vijf jaar vallen allemaal binnen het sombere bereik van 20 tot 40 procent.
Omdat HCC een relatief zeldzame vorm van kanker is, zijn er momenteel geen grote klinische onderzoeken naar chemotherapie en bestraling voor deze ziekte. Enkele kleine klinische onderzoeken hebben geen significant overlevingsvoordeel aangetoond met radiotherapie, die wordt beschouwd als een "palliatieve" optie, dat wil zeggen een behandeling die op zijn minst kan helpen om het lijden aan de ziekte zelf te voorkomen of te verminderen. Levertransplantatie wordt in sommige gevallen ook als een optie beschouwd.

De ontdekking dat PDT effectief zou kunnen zijn tegen HCC begon met een enkel goed gedocumenteerd geval dat in 1991 werd gepubliceerd.141 De patiënt had veel pijn en ongemak. Hij kon niet operatief worden behandeld en kreeg als laatste redmiddel PDT aangeboden. Herhaalde PDT-sessies werden gegeven om de tumor en de marge te verlichten in combinatie met een galafvoerprocedure die stenting wordt genoemd. Ondanks zijn sombere prognose werd de patiënt jarenlang op deze manier behandeld, met een goede kwaliteit van leven. Tegenwoordig komt dezelfde benadering die voor die patiënt wordt gebruikt snel naar voren als de standaard van zorg voor alle patiënten met de diagnose HCC. †
Volledige chirurgische verwijdering van de HCC-tumor wordt algemeen beschouwd als de enige behandeling met potentieel voor genezing. Om succesvol te zijn, beperkt de operatie zich echter tot het verwijderen van kleine tumoren die zich beperken tot de galwegwand.142 Dit betekent dat minder dan de helft van alle HCC's zelfs operatief kan worden geprobeerd, laat staan ​​genezen. Volledig duidelijke marges (dwz geen kanker in het gebied rond de tumor) worden slechts verkregen bij ongeveer een derde van deze operaties, en toch kunnen die gelukkige patiënten ongeveer drie keer langer leven dan patiënten die onduidelijke marges vertonen op het moment van de operatie ( 60 versus 22 maanden) .143 PDT werd al vroeg omarmd als een alternatieve strategie om die marges vrij te maken en zo de kans op een succesvolle operatie te vergroten.

† Deze casus moet ons er ook aan herinneren dat de overlevingsgegevens die we zien afkomstig van bestaande klinische studies van conventionele behandeling misleidend kunnen zijn, vooral als het gaat om langzaam progressieve tumoren.

Zoals gebruikelijk lijkt PDT in staat te zijn om zowel de operatieranden als de tumor zelf te behandelen. Ten minste twee gerandomiseerde klinische onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met inoperabel HCC die fotodynamische behandelingen ondergaan, een significant overlevingsvoordeel hebben ten opzichte van de conventionele praktijk van bilaterale plastic stentplaatsing. In de eerste van deze klinische onderzoeken werden 70 patiënten behandeld, waaronder 20 die werden gerandomiseerd naar PDT gevolgd door stentplaatsing. Patiënten in de PDT-groep hadden een verrassende mediane overleving van 493 dagen, vergeleken met slechts 98 dagen voor de groep met alleen stents.144 Degenen die PDT kregen, hadden ook een betere kwaliteit van leven. De andere gerandomiseerde klinische studie toonde vergelijkbare resultaten: een groot overlevingsvoordeel voor patiënten die PDT plus stenting kregen versus alleen stenting.145
In deze baanbrekende klinische onderzoeken was de meest voorkomende complicatie die werd waargenomen bij HCC-patiënten cholangitis, of ontsteking van de galwegen. Dit kwam voor bij ongeveer één op de vier patiënten die PDT plus stenting ondergingen. Opgemerkt moet worden dat dit percentage over het algemeen hoger is dan het percentage dat wordt waargenomen bij patiënten die alleen met een stent worden behandeld. Ook is de ontdekking van cholangitis geen verrassing, aangezien een deel van het mechanisme van PDT het opwekken van een acute ontstekingsreactie is.

Evenzo hebben verschillende andere klinische onderzoeken naar PDT een overlevingsvoordeel gevonden voor patiënten met HCC.146 Omdat deze onderzoeken niet gerandomiseerd waren, worden ze echter niet beschouwd als bewijs van werkzaamheid. Meer recentelijk bevestigde een groot retrospectief onderzoek deze bevindingen en kwam tot de conclusie dat de overleving optimaal was bij patiënten die eerder PDT kregen - hoe eerder, hoe beter - en dat patiënten die meerdere PDT-behandelingen ondergingen een grotere kans hadden op een betere overleving.147 van de HCC-tumoren maakt ook verschil: patiënten met duidelijk zichtbare massa op basis van scans reageren over het algemeen niet goed op PDT.148
Over het algemeen zijn deze bevindingen zeer consistent met onze eigen klinische onderzoeken in Rusland. Onze PDT-benadering van HCC, met het geneesmiddel Bremachlorin®, heeft dramatische therapeutische resultaten opgeleverd tegen deze uitdagende vorm van kanker, vooral wanneer chirurgie geen optie was voor deze patiënten. Het is belangrijk op te merken dat de typische prognose voor HCC vrij slecht is, waarbij 80 tot 90 procent van de gevallen als niet-operabel wordt beschouwd. Als de kanker niet operatief kan worden verwijderd, is de ziekte gewoonlijk dodelijk binnen drie tot zes maanden na de diagnose.

We hebben ook een uitzonderlijke overleving waargenomen in andere onderzoeken. In onze studie ondergingen bijvoorbeeld 25 patiënten met inoperabele HCC een fotodynamische behandeling, waarbij elke patiënt maximaal 10 sessies kreeg.149 Patiënten werden behandeld gedurende verschillende perioden, variërend van twee tot 44 maanden. De mediane overlevingstijd was 13,8 maanden na de eerste PDT-behandeling en 27,5 maanden vanaf het moment van diagnose - een tenminste verviervoudiging van de verwachte overleving. Met palliatieve PDT werden de volgende resultaten behaald:
• 87 procent van de patiënten leefde langer dan een jaar.
• 60 procent leefde meer dan twee jaar.
• 40 procent leefde meer dan drie jaar.
• 20 procent leefde meer dan vier jaar.
• 11 procent leefde meer dan vijf jaar.
Alle patiënten in deze studie rapporteerden een aanzienlijk verbeterde kwaliteit van leven.

**Leverkanker**
Leverkanker (hepatocellulair carcinoom) is de zesde meest voorkomende kanker wereldwijd. Het komt het meest voor in Afrika, China en Zuidoost-Azië. Tegelijkertijd neemt de incidentie ervan in Australië, Canada en de Verenigde Staten gestaag toe. Leverkanker ontstaat voornamelijk door verschillende soorten leverschade, meestal als gevolg van infecties (chronische hepatitis-B-virale infectie is de meest voorkomende oorzaak) of alcohol of beide.
De meeste gevallen zijn al door de lever verspreid op het moment van diagnose. Als de levertumor niet kan worden verwijderd, is het hoofddoel van de behandeling meestal om de symptomen zo lang mogelijk onder controle te houden, met behulp van de benadering die bekend staat als palliatieve zorg.
Het gebruik van PDT bij gevorderde leverkanker wordt nog steeds als experimenteel beschouwd. In celkweekstudies veroorzaakte PDT-behandeling van leverkankercellen apoptose (geprogrammeerde celdood) en verminderde de levensvatbaarheid van de cellen.150 Dierstudies hebben aangetoond dat PDT levertumoren kan doen krimpen.151 Ten slotte groeit de opwinding over de mogelijkheid dat PDT -genereerde vaccins kunnen de antitumor-immuunrespons aanzienlijk versterken en hebben het potentieel om als adjuvante therapie voor leverkanker te worden gebruikt.152

Deze experimentele studies zijn interessant en wijzen zeker op enkele veelbelovende therapeutische richtingen voor de toekomstige geneeskunde van licht. Op dit moment levert dergelijk onderzoek slechts voorlopig bewijs dat PDT effectief kan zijn tegen leverkanker. Zoals altijd zijn gecontroleerde klinische onderzoeken nodig voordat artsen het routinematige gebruik van PDT als hulpmiddel voor de behandeling van leverkanker kunnen omarmen. Gezien de brede veiligheidsmarge zou PDT zeker op experimentele, aanvullende basis kunnen worden gebruikt - dat wil zeggen, in combinatie met conventionele behandelingen die al in gebruik zijn.
Kankers van het onderste maagdarmkanaal (colon, rectum en anus)
Kanker van de darm verwijst naar een kwaadaardige ziekte in de dikke darm en het rectum. Deze tumoren komen vrij vaak voor en ontwikkelen zich in de loop van tientallen jaren zeer geleidelijk. Colonkanker verwijst naar tumoren die in de dikke darm (colon) worden aangetroffen, terwijl endeldarmkanker voorkomt in de laatste twintig tot tien centimeter van de dikke darm. Vaak samen aangeduid als colorectale kanker, beginnen deze tumoren meestal te groeien aan de binnenkant van de darmwand. Op dit punt worden ze beschouwd als zeer goed te genezen met een operatie. De ingreep kan worden uitgevoerd via een grote incisie in de buik (open chirurgie) of via kleine incisies (laparoscopische chirurgie) in de buik.

De ziekte wordt als agressiever beschouwd als de tumor dieper in de wand groeit en zich uiteindelijk door de wand verspreidt. Op dit punt kan de kanker zich verspreiden naar de lymfeklieren in de buik. Als het zich ook naar de lever verspreidt, wordt de kanker als ongeneeslijk beschouwd. Colorectale kanker is in de meeste westerse landen een belangrijke doodsoorzaak door kanker. Meer dan 90 procent van de gevallen treedt op na de leeftijd van 50 jaar.
Binnen de darmwand kan de overdreven groei van cellen leiden tot de groei van precancereuze poliepen (ook wel adenomen of adenomateuze poliepen genoemd). Poliepen beginnen als goedaardige gezwellen en er zijn veel soorten. Na verloop van tijd kunnen sommige poliepen kanker worden. Grote poliepen duiden eerder op een zich ontwikkelende of dreigende kanker. † Als poliepen in de darm zouden kunnen worden verwijderd zodra ze zich ontwikkelden, zou het risico op darmkanker aanzienlijk worden verminderd.

† Evenzo ontwikkelen sommige colorectale kankers zich waarschijnlijk zonder eerdere goedaardige veranderingen zoals poliepen. Poliepen zijn dus slechts één manier waarop darmkanker kan ontstaan.

Dit is echter een hele klus, aangezien poliepen zelf kunnen opspringen zonder uiterlijke symptomen te veroorzaken - tenminste totdat ze behoorlijk groot worden. Er is momenteel geen betrouwbare manier om de algemene bevolking te screenen op poliepen. Totdat dergelijke screeningsmethoden beschikbaar zijn, moeten we meer vertrouwen op familiegeschiedenis, genetische screening en voedingsgeschiedenis. Wat betreft voeding weten we bijvoorbeeld dat het eten van te weinig vezels, samen met te veel vet en suiker, mensen vatbaar kan maken voor darmkanker. Andere risicofactoren zijn onder meer roken, alcohol, zwaarlijvigheid, gebrek aan lichaamsbeweging en regelmatig constipatie.
In talloze rapporten is het gebruik van PDT onderzocht als een manier om dikkedarmpoliepen te verwijderen en om omvangrijke karteldarm- en rectumkanker te verminderen.153 Desalniettemin zijn de meeste rapporten over PDT en PIT tot nu toe afkomstig van experimentele onderzoeken die plaatsvonden in de laboratoriumexperimenten waarbij de fotodynamische methoden ofwel de karteldarmkankercellen in de reageerbuis doodden of de groei van karteltumoren bij dieren blokkeerden.154 Een recent laboratoriumonderzoek wees uit dat PIT in muismodellen voor colorectale kanker levertumoren kon vernietigen. 155

Verrassend genoeg zijn er zeer weinig klinische onderzoeken naar PDT voor colorectale tumoren en poliepen. Dit kan te wijten zijn aan de aanname dat chirurgie goede resultaten zal opleveren bij darmkanker in een vroeg stadium (en natuurlijk poliepen), en dat lasertherapie en stents alleen effectief kunnen zijn.
Dit hoeft echter niet per se het geval te zijn. In tegenstelling tot laserbehandeling vindt genezing van PDT plaats met minder littekens, en omdat collageen behouden blijft, is er geen vermindering van de mechanische sterkte van de dikke darm. Volgens vroege studies die in de jaren tachtig en negentig zijn uitgevoerd, produceerde PDT gunstige responspercentages en goede symptomatische verlichting en herstel. Een wetenschappelijk onderzoek concludeerde dat ongeveer 35 procent van de rectumkankerpatiënten een volledige respons vertoonde, 44 procent een partiële respons en 21 procent geen respons op PDT.156
Bij een van deze vroege onderzoeken was een kleine groep patiënten met colorectale kanker betrokken die niet geschikt of in aanmerking kwamen voor een operatie en zich daarom tot PDT wendden.157 De onderzoekers plaatsten tijdens colonoscopie een glasvezel in de karteldarmtumor. Ze observeerden vervolgens dat vernietiging van de tumor (necrose) plaatsvond tot een diepte van zes millimeter, gemeten met endoscopische echografie. Twee van de tien patiënten bleken ongeveer twee jaar na de behandeling tumorvrij te zijn.

Uit hetzelfde onderzoek bleek dat PDT bloedingen en aandoeningen bij zeven van de tien patiënten verlichtte. Andere wetenschappers hebben gemeld dat PDT een effectieve methode is voor het verlichten van aan darmkanker gerelateerde pijn en anale defecten (tenesmus), en voor het beheersen van bloeding die verband houdt met stralingsproctitis.158
PDT in de dikke darm en het rectum kan het beste werken voor de behandeling van adenomen en kleine tumoren. Dit komt doordat verschillende complicaties - met name bloedingen en vernauwingen - kunnen optreden na de fotodynamische behandeling van grote tumoren. In dit opzicht is PDT gebruikt voor de behandeling van adenomateuze poliepen die ongeschikt werden geacht voor een operatie.159 In een kleine pilotstudie vertoonde één op de zes patiënten met colonpoliepen een volledige respons op de behandeling en werden geen complicaties gemeld.
PDT die tijdens een operatie wordt uitgevoerd, zou een effectieve strategie kunnen zijn voor de behandeling van colorectale kanker, zelfs in het geval van gevorderde ziekte of terugkerende tumoren. Bij een vroege studie waren 11 patiënten betrokken die laparotomie ondergingen vanwege recidiverende colorectale kanker (adenocarcinoom) in het bekkengebied.160 Zes patiënten met een niet-operabele ziekte ondergingen alleen PDT, de andere vijf na een gedeeltelijke operatie (tumordebulking). Hoewel er geen duidelijke verbetering van de overleving was, ervoeren vijf patiënten wel duidelijke pijnverlichting en tumorkrimp op basis van CT-scans. De pijnverlichting is bevestigd in andere onderzoeken naar recidiverende colorectale kanker bij patiënten die een debulking-operatie ondergingen.161

Er zijn aanwijzingen dat PDT ook kan helpen bij gevorderde gevallen van anale kanker. In één onderzoek was chemo-bestraling op de primaire tumorplaats mislukt, en sommige patiënten hadden chemo-bestraling of aanvullende chirurgie voor anale kanker in een vroeg stadium geweigerd.162 Elke patiënt in het onderzoek vertoonde een tumorrespons op de PDT-behandeling. terwijl het normale omliggende weefsel niet werd aangetast. Hoewel er geen grote tumorreductie optrad, leek het tumorbed donker gekleurd en het is onwaarschijnlijk dat het de tumor zelf ondersteunt. De eigenlijke PDT-sessie was pijnvrij, hoewel alle patiënten zes tot twaalf uur later matig ongemak in het anale gebied meldden. Dit was gemakkelijk te behandelen met pijnstillers.
De onderzoekers concludeerden dat PDT een effectieve behandeling lijkt te zijn voor terugkerende of aanhoudende plaveiselcelkanker van het anale kanaal. Met name behielden alle patiënten in de studie de sfincterfunctie tijdens de follow-up. Hoewel twee patiënten een gemetastaseerde ziekte ontwikkelden, was er na 18 maanden observatie nog steeds geen bewijs van ziekte bij de andere patiënten met vroege invasieve kanker.

Dus waar staan we met het gebruik van PDT voor darmkanker? Zoals we eerder al zeiden, beschouwen de huidige oncologen chirurgie als de voorkeursbehandeling voor colorectale kanker. Zogenaamde radicale darmresectie (het wegsnijden van een groot deel van de dikke darm of dikke darm) wordt gebruikt om 80 tot 90 procent van de patiënten met colorectale kanker te behandelen. † Als de kanker is uitgezaaid, worden ook de lymfeklieren verwijderd volgens een bekende procedure. als lymfadenectomie.
Iemands vermogen om te herstellen van een radicale darmresectie hangt af van factoren zoals leeftijd, algehele gezondheid en de omvang van de operatie zelf, of hoeveel weefsel moet worden verwijderd. De operatie leidt vaak tot aanzienlijke vermoeidheid, zwakte, pijn en verlies van eetlust. Er kunnen substantiële veranderingen in het voedingspatroon nodig zijn totdat de darm de tijd heeft gehad om te genezen. Mogelijke complicaties van de operatie - afgezien van een allergische reactie op de anesthesie - zijn onder meer de vorming van een darmblokkade, bloedstolsels, bloeding, wondinfectie en lekkage op de plaats waar de dikke darm opnieuw werd aangesloten. Geen van deze complicaties is een probleem met PDT.

† Dit wordt ook wel gedeeltelijke colectomie en hemicolectomie genoemd.

Om deze en andere redenen kan PDT worden gezien als een solide behandelingsoptie voor colorectale patiënten die niet in aanmerking komen of niet geschikt zijn voor radicale darmresectie. Dit kunnen veel oudere patiënten zijn die te zwak zijn om zo'n grote operatie te doorstaan, misschien omdat ze te veel eerdere procedures hebben ondergaan en in het begin een slechte algehele gezondheid hebben. Omdat PDT de dikke darm intact laat en binnen zeer korte tijd goed functioneert, resulteert dit in een veel betere kwaliteit van leven.
Aan de andere kant kan PIT de voorkeursbehandeling zijn voor patiënten met meer gevorderde kankers van het onderste deel van het maagdarmkanaal. Om de effectiviteit van PIT verder te vergroten, zouden hyperthermie en hyperbare zuurstofbehandeling kunnen worden gebruikt als aanvullende therapieën, dat wil zeggen, gecombineerd met de PIT-benadering om de effectiviteit ervan verder te vergroten. Zo zijn bij hyperthermie significante verbeteringen in klinische uitkomsten aangetoond voor onder meer rectumtumoren.163

Zoals we in het vorige hoofdstuk hebben opgemerkt, zou het verhogen van de kerntemperatuur van het lichaam met hyperthermie de immuunafweer tegen kanker kunnen helpen activeren - en zo mogelijk de werkzaamheid van PIT versterken.164 Sinds het begin van de jaren negentig hebben veel wetenschappers verbanden tussen kankerbestrijding onderzocht. immuniteit, hyperthermie, hitteschokproteïnen en koorts.165 Deze opwindende hoeveelheid onderzoek heeft bijgedragen aan enkele pogingen om laserthermie te combineren met PDT bij kankerpatiënten. (Voor meer informatie over de mogelijkheden van deze combinatie, zie de zijbalk van Hoofdstuk 2, "In situ fotoimmunotherapie: licht en warmte mengen om melanoom te genezen.")

**Alvleesklierkanker**
Wereldwijd behoort alvleesklierkanker tot de top tien van meest dodelijke kankers. De dodelijke aard ervan is gedeeltelijk te wijten aan het feit dat de kanker meestal in een laat stadium wordt gediagnosticeerd. Alvleesklierkanker verspreidt zich vaak naar andere delen van het lichaam, waardoor het voor een chirurg onmogelijk wordt om de kanker volledig te verwijderen. Zelfs als de diagnose wordt gesteld in een stadium waarin een operatie mogelijk is - zoals het geval is in minder dan één op de vijf gevallen - zijn de vooruitzichten vaak somber. De mediane overleving na een dergelijke operatie is slechts 12 tot 18 maanden, en minder dan 30 procent van deze patiënten zal vijf jaar na de operatie overleven.

Op dit moment is er geen bevredigende behandeling voor alvleesklierkanker. Onoperabele alvleesklierkanker is de norm en heeft een extreem agressief karakter, waarbij het bijna altijd weerstand biedt aan reguliere chemotherapie en radiotherapie. Het overlevingspercentage van 12 maanden is ongeveer 18 of 19 procent voor patiënten die met Gemzar werden behandeld, vergeleken met slechts twee procent voor degenen die werden behandeld met 5-FU (wat de dominante chemo-medicamenteuze behandeling was voor deze kanker voordat Gemzar kwam). Tegen deze achtergrond moeten we duidelijk bereid zijn om meer innovatieve behandelstrategieën te omarmen.
Aangezien maar heel weinig gevallen van deze kanker zich lenen voor een operatie, vraagt u zich misschien af: wat voor goeds zou PDT in deze situatie kunnen doen? In recente laboratoriumstudies zijn verschillende mogelijkheden naar voren gebracht:

PDT lijkt de effectiviteit van Gemzar tegen alvleesklierkanker synergetisch te verbeteren.166 Synergie betekent dat het tumordodende vermogen van het medicijn door PDT sterk werd vergroot.
• In dierstudies had PDT een substantieel tumordodend effect in combinatie met kleine doses Gemzar - dit effect was veel groter dan wanneer PDT of Gemzar alleen werd gebruikt.167

• PDT bleek de resistentie die sommige pancreaskankercellijnen tegen Gemzar vertoonden om te keren, en ook dit zou het behandelresultaat kunnen versterken.168
• De effecten van PDT op pancreastumoren waren het sterkst bij snelgroeiende tumoren. Deze tumoren stierven door necrose, wat de beste reactie is om het immuunsysteem tegen kanker te versterken 169
De echte vraag is natuurlijk of deze laboratoriumbevindingen zich zullen vertalen in de klinische resultaten in de praktijk. Het eerste bewijs suggereert dat PDT de overleving van patiënten met gevorderde, niet-operabele alvleesklierkanker kan verlengen.170 Deze studie, waarbij een kleine groep van slechts 16 patiënten betrokken was, werd uitgevoerd door Dr. Stephen Bown en collega's van het National Medical Laser Centre in Londen. De onderzoekers konden aantonen dat de tumor inderdaad was vernietigd door PDT.171 Meer dan de helft van de groep (56 procent) leefde een jaar na de diagnose. Zeven van de 16 patiënten (44 procent) leefden een jaar na de PDT-behandeling en twee leefden nog twee jaar na het voltooien van de PDT. De mediane overleving van 9,5 maanden was redelijk goed te vergelijken met andere overlevingsstatistieken voor deze patiënten. Het belangrijkste verschil is dat met PDT behandelde patiënten een veel lagere morbiditeit ervaren en dus een veel betere kwaliteit van leven.

De mogelijkheid dat PDT de tumor zou kunnen vernietigen en tegelijkertijd micrometastasen zou kunnen elimineren (via een effect op de antikankerimmuunmechanismen, zoals uitgelegd in Hoofdstuk 3) lijkt zeer overtuigend en het waard om te onderzoeken in toekomstige klinische onderzoeken.
Concluderend, ten minste één klinische pilotstudie heeft gesuggereerd dat PDT effectief zou kunnen zijn bij lokaal gevorderde alvleesklierkankerpatiënten. PDT-aanbiedingen vertegenwoordigen een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor ongeveer 80 procent van de gevallen van alvleesklierkanker die niet vatbaar zijn voor chirurgie. PDT produceert plaatselijke tumorvernietiging (necrose) met licht, het meest geschikt van een rode laser met laag vermogen, na voorafgaande toediening van een fotosensibilisator. Gezien de potentiële synergie met Gemzar, kan PDT ook worden overwogen als onderdeel van een totale behandelingsaanpak die Gemzar-chemotherapie omvat. Wanneer er een ziekte is die zo moeilijk te behandelen is, moet men openstaan voor het uitproberen van opties die relatief veilig zijn en redelijk gemakkelijk in een behandelingsregime op te nemen. Dit is zeker het geval bij PDT en Gemzar, maar het is aan uw oncoloog om de combinatie te proberen.

**Maagkanker (maag- en darmkanker)**Maagkanker is wereldwijd de vierde meest voorkomende vorm van kanker. Hoewel in het Westen een zeldzame vorm van kanker is, komt maagkanker in het Oosten vrij veel voor. Japan en Korea hebben zeer hoge percentages maagkanker, waarbij de meeste gevallen worden toegeschreven aan een gebrek aan koeling, het gebruik van nitraatmeststoffen en overmatige consumptie van gezouten, geconserveerd (natriumnitriet) of gepekeld voedsel. De kanker begint in het slijmvlies van de maag en veroorzaakt meestal geen symptomen, met uitzondering van incidentele, vage buikpijn of andere soorten ongemak. Vaak kan het worden aangezien voor een maagzweer. Als gevolg hiervan wordt maagkanker meestal gediagnosticeerd wanneer het al een vergevorderd stadium heeft bereikt. Aan de andere kant, als de kanker vroeg wordt ontdekt of in een stadium waarin deze operatief kan worden verwijderd, is de kans op genezing groot.

PDT is technisch moeilijker te gebruiken in het geval van maagkanker vanwege de vrij unieke anatomie en fysiologie van de maag, die buiten het bestek van dit boek valt. Aan de andere kant, hoewel PDT beperkt is in zijn vermogen om diepe laesies te behandelen, kan het behoorlijk effectief zijn bij het behandelen van de kleinere en meer oppervlakkige maaglaesies die kenmerkend zijn voor vroege maagkanker.173 De aanpak zou vooral nuttig kunnen zijn bij oudere personen en mensen met een gecompromitteerd immuunsysteem.
In verschillende klinische onderzoeken bij patiënten met vroege maagkanker in Japan en Korea, produceerde PDT een volledig remissiepercentage van ongeveer 60 tot 100 procent.174 De grootte van deze groepen patiënten vertoonde echter aanzienlijke variatie, waarbij de meeste groepen klein en gemengd waren. . Sommige patiënten waren bijvoorbeeld onbruikbaar vanwege ernstige gezondheidsproblemen of omdat ze weigerden chirurgische ingrepen te ondergaan; anderen hadden een onvolledige operatie of tekenen van invasieve ziekte rond de operatieplaats. Dergelijke gemengde kenmerken maken het moeilijk om zinvolle conclusies te trekken over de werkelijke werkzaamheid van PDT voor deze patiënten en helpen bij het verklaren van de variërende remissiecijfers.

De PDT-protocollen die in deze onderzoeken werden gebruikt, varieerden ook aanzienlijk.
Desalniettemin suggereert het bestaande bewijs over het algemeen dat PDT een veelbelovende behandelingsoptie is voor iedereen met de diagnose maagkanker. Met name wanneer PDT samen met een operatie wordt gegeven, zijn de resultaten consequenter gunstiger dan met PDT alleen. Naarmate er nieuwe fotosensibilisatoren en betere lichtafgiftesystemen worden ontwikkeld, is het waarschijnlijk dat in de nabije toekomst een nog sterkere rol van PDT zal ontstaan. Voorlopig moet het gebruik ervan in gevallen van maag- en duodenumkanker als tamelijk experimenteel worden beschouwd.
In een klinische pilotstudie onderzochten we 65 patiënten met voornamelijk vroege maagkanker (gemiddelde leeftijd, 70 jaar oud) die werden behandeld met de fotosensibilisator Bremachlorin®.175 Van deze groep liepen 50 patiënten een hoog risico op postoperatieve complicaties. vijf patiënten hadden de operatie afgewezen en tien patiënten waren in palliatieve zorg vanwege de gevorderde aard van hun ziekte. In totaal werden 264 fotodynamische behandelsessies uitgevoerd, en elke patiënt ontving één tot 23 sessies, met behandelingen die gedurende een periode van vijf jaar plaatsvonden. Gedurende deze tijd werd er twee keer per jaar een biopsie gedaan, en vervolgens een keer per jaar gedurende de volgende vijf jaar.

Het meest effectieve PDT-behandelschema bleek drie sessies in het eerste jaar en twee sessies in elk van de daaropvolgende jaren te zijn. Twee patiënten met de meest ernstige vormen van maagkanker kregen elk 23 behandelingen en zijn op het moment van schrijven acht jaar in leven gebleven. Elke patiënt reageerde op de een of andere manier op de behandeling en het algehele voordeel van de behandeling gedurende de eerste vijf jaar voor elke patiënt kan als volgt worden samengevat:

• 35 procent had een volledige respons
• 49 procent had een gedeeltelijke respons
• 15 procent vertoonde ziektestabilisatie

• 1 procent vertoonde ziekteprogressie.
Dertig procent van de patiënten had recidief van hun tumoren en werd herhaaldelijk behandeld, zonder enige ernstige bijwerkingen. Sommige patiënten klaagden over symptomen die verband hielden met de snelle afbraak van de tumorweefsels. Deze symptomen omvatten pijn in het bovenste centrale deel van de buik (epigastrium), evenals misselijkheid en toxische effecten die werden beheerd met behulp van standaardmedicijnen en -technieken.

Er zijn veel mogelijke onderzoeksrichtingen om het nut van PDT als behandeling voor maagkanker te beoordelen. Een daarvan is om te zien hoe combinaties van antikankermedicijnen de PDT-resultaten misschien zouden kunnen verbeteren. In dit verband is onlangs aangetoond dat de voorbehandeling met Taxol van maagkankercellen (maagkankercellijn, NCI-N87) het vermogen van PDT om die cellen te doden versterkt.176 Taxol is een veelgebruikt geneesmiddel voor chemotherapie, en toediening voorafgaand aan PDT kan een waardevolle strategie zijn om te beoordelen in klinische onderzoeken. De combinatie van PDT met immunotherapie is een andere belangrijke invalshoek die onderzoeksaandacht verdient, zoals bevestigd door initiële studies van oudere maagkankerpatiënten in Japan.177
Het is zeer waarschijnlijk dat de beste behandelingsoplossing voor de meeste gevallen van maagkanker bestaat uit het combineren van PDT met verschillende behandelingsbenaderingen zoals hierboven beschreven. Om de agressievere vormen van deze ziekte te behandelen, kunnen op experimentele basis verschillende innovatieve combinaties worden overwogen, vooral wanneer de standaardbehandelingsopties zijn uitgeput.

**Prostaatkanker**
De prostaat, een klier die alleen bij mannen voorkomt, bevindt zich onder de blaas en wikkelt zich rond de urethra, de buis die urine uit de blaas naar buiten door de penis transporteert. De functie van de prostaatklier is om een licht zure vloeistof af te scheiden, die er melkachtig wit uitziet, die gewoonlijk net minder dan een derde van het volume van het sperma uitmaakt, samen met het sperma en de vloeistof van de zaadblaasjes.

De prostaatklier is een bron van enige angst en frustratie voor mannen over de hele wereld, vooral voor degenen die in geïndustrialiseerde landen wonen. Een deel van de reden is dat de prostaat de neiging heeft om groter te worden naarmate mannen ouder worden, waardoor het moeilijker wordt om te plassen. Een andere reden is prostaatkanker, waaraan jaarlijks honderdduizenden mannen over de hele wereld lijden. Dit is inderdaad een belangrijke doodsoorzaak door kanker onder mannen die in het Westen wonen, en kanker komt veel vaker voor naarmate mannen ouder worden. Sommige kankeronderzoekers schatten dat als mannen ongeveer 140 jaar oud zouden worden, ze op die leeftijd allemaal prostaatkanker zouden krijgen.

Veel oudere mannen ondergaan jaarlijks een screening op prostaatkanker om het probleem vroegtijdig op te sporen. Screening wordt gedaan door het serum prostaatspecifiek antigeen (PSA) te meten en een digitaal rectaal onderzoek uit te voeren. Het probleem met een dergelijke screening is dat het vaak prostaattumoren detecteert die als langzaam groeiend of inactief worden beschouwd. De meeste mannen die voor dergelijke indolente tumoren worden behandeld, ontlenen geen echt overlevingsvoordeel van vroege opsporing en worden als gevolg daarvan gewoon overgelaten aan de verwoestingen van operaties en bestralingen (we bespreken deze behandelingseffecten hieronder) .178

Wanneer prostaatkanker erg klein is, staat het bekend als microfocaal prostaatcarcinoom. Als er een biopsie wordt uitgevoerd en de kanker ook van een lage graad blijkt te zijn (dwz niet erg gemuteerd), wordt dit niet als een bedreiging beschouwd. In plaats van een operatie, worden mannen in deze gevallen aangemoedigd om zich aan een antikankerdieet te houden en regelmatig te bewegen. Dit soort "waakzaam wachten" of actieve bewakingsaanpak wordt gewoonlijk slechts door een klein percentage mannen gekozen. De aanpak omvat nauwlettende monitoring, niet alleen met inbegrip van het PSA en rectaal onderzoek, maar in veel gevallen ook transrectale echogeleide prostaatbiopsie. De meeste mannen geven er de voorkeur aan om in plaats daarvan de operatie te ondergaan, wat betekent dat de meeste of de hele prostaat moet worden verwijderd (prostatectomie).
Prostatectomie is de standaardbehandeling voor prostaatkanker in een vroeg stadium en kan in de meeste gevallen tot genezing leiden. Zelfs als prostaatkanker zich uitbreidt of uitgezaaid naar andere delen van het lichaam, kan het gedurende lange tijd onder controle worden gehouden met hormonale behandeling. Stralingsbehandelingen kunnen ook worden overwogen bij agressievere gevallen of bij hooggradige gelokaliseerde prostaattumoren.

Onze interesse gaat hierbij uit naar prostaatkanker in een vroeg stadium, wat de situatie is voor de meeste mannen. Mannen die een prostaatoperatie ondergaan, worden vaak geconfronteerd met enkele zeer specifieke complicaties. Een operatie kan de zenuwen en de bloedsomloop rond de penis beschadigen, evenals de blaas en het rectum. Afhankelijk van de hoeveelheid verwijderde prostaatklier en de methode die wordt gebruikt om deze te verwijderen, kunnen de volgende complicaties vrij vaak voorkomen: bloeding, moeilijk urineren, impotentie, erectiestoornissen, urethrale strictuur en urine-incontinentie kort na de operatie.
Stralingsbehandelingen voor prostaatkanker omvatten brachytherapie of uitwendige bestraling. De operatie wordt uitgevoerd na de bestralingsbehandelingen. De belangrijkste complicaties hiervan zijn impotentie, ongemak en rectaal letsel. Bovendien kunnen bestralingsbehandelingen de kans op kruisresistentie met chemotherapie vergroten, wat later kan worden geprobeerd als de ziekte zich ontwikkelt tot een uitgezaaide vorm.

Veel mannen met de diagnose prostaatkanker in een vroeg stadium met een laag risico, zijn buitengewoon terughoudend in het omgaan met de complicaties die we zojuist hebben genoemd. En toch zijn ze misschien niet bereid om de angst en onzekerheid te accepteren die vaak gepaard gaan met een "waakzaam wachten" -benadering (zie zijbalk, "PDT, prostaatkanker en de kunst van proactief wachten").
In veel opzichten is de prostaat perfect geschikt voor PDT. Om te beginnen vervult de prostaatklier doorgaans geen vitale functie bij de meeste mannen met prostaatkanker. Om deze reden is het niet absoluut kritisch dat de fotosensibilisator zeer selectief is voor kankercellen - er zouden geen grote gevolgen zijn verbonden aan het vernietigen van normaal prostaatweefsel. Desalniettemin lijkt het er nu op dat PDT inderdaad het vermogen heeft om de kanker aan te pakken en tegelijkertijd de omliggende normale weefsels van de prostaatklier te sparen.

Dit is aangetoond door studies in Egypte die aantonen dat de fotosensibilisator zich selectief opstapelt in de kwaadaardige cellen in de prostaatklier van de man.179 In vergelijking met chirurgie heeft de behandeling waarschijnlijk een veel gerichter effect en wordt daarom een voorbeeld van 'focale therapie' .180 Nogmaals, het kiezen van PDT betekent dat u mogelijke overbehandeling vermijdt en ook de lastige complicaties vermijdt die verband houden met chirurgie die we hierboven noemden - dat wil zeggen, geen erectiestoornissen, geen verandering in plassen, enzovoort.

**PDT, Prostaat kanker en de kunst van proactief wachten**
Waakzaam wachten, of actief toezicht, verwijst naar een meer geleidelijke en gematigde manier om prostaatkanker met een laag risico te behandelen. De aanpak is vooral geschikt voor mannen ouder dan 50 jaar die mogelijk meer risico lopen op complicaties door conventionele behandeling. "Laag risico" betekent dat de tumor klein is, zich in de prostaat bevindt en naar verwachting langzaam zal groeien (op basis van een lage graad of een lage score). Met deze benadering wordt de aandoening nauwlettend gevolgd, maar de behandeling wordt uitgesteld totdat een van de symptomen optreedt. Of er treedt een meetbare toename van het PSA- of digitaal rectaal onderzoek op. Op dat moment kan een meer agressieve strategie worden overwogen, zoals chirurgie en bestraling.
Waakzaam wachten is een goede optie voor sommige mannen met prostaattumoren met een laag risico, omdat niet bekend is of het behandelen van de kanker met een operatie of bestraling de levensduur daadwerkelijk zal verlengen. Bovendien hebben de behandelingen duidelijk omschreven risico's en bijwerkingen die de potentiële voordelen voor sommige mannen kunnen overschaduwen. Aan de andere kant voelen sommige mannen zich ongemakkelijk bij waakzaam wachten; deze mannen zouden liever meteen kanker krijgen en de mogelijke complicaties die verband houden met chirurgie en bestraling accepteren.

Wat als u een situatie met een laag risico heeft, niet wilt omgaan met de complicaties van een operatie of bestraling, maar ook niet de angst en onzekerheid wilt die gepaard gaan met waakzaam wachten? Wat als u een kleine prostaattumor heeft en er langzaam maar zeker vanaf wilt komen? Of wat als u een kleine prostaattumor heeft, maar die een sterk potentieel voor snelle groei vertoont?
Voor alle drie de situaties biedt PDT een aantrekkelijke middenwegoptie, zeker gezien de keuze tussen waakzaam wachten en agressieve lokale behandeling (bestraling of chirurgie). Onthoud dat PDT de kleinere prostaattumoren gemakkelijk kan elimineren - ongeacht of ze laaggradig of hooggradig zijn, minimaal agressief of mogelijk zeer agressief. lukt het de PDT niet om de tumor te elimineren, dan kunnen chirurgie en bestraling altijd als back-upstrategie dienen.

Een andere strategie zou zijn om het waakzame wachten te doen en dan onmiddellijk een behandeling met PDT te starten als de kanker lijkt te groeien of verergeren, op basis van een stijgend PSA-niveau of een verandering in het rectale onderzoek, de echografie of de biopsieresultaten. die optie moet serieus worden overwogen, gezien het bewijs voor het vermogen van PDT om kleine tumoren in het algemeen te verwijderen zonder de rest van de prostaat te beschadigen.181 als volgende biopsieën een toename van de gleason-score of de omvang van de tumor laten zien (op basis van het aantal biopsiemonsters met tumor), dan kan op dat moment een behandeling met een operatie of bestralingstherapie worden geprobeerd.

Een mogelijk nadeel van waakzaam wachten alvorens voor PDT te kiezen (nogmaals, in afwachting van het optreden van symptomen, PSA-verhoging, enz.) Is dat er een kans bestaat dat de kanker zich in de tussentijd kan verspreiden. Dit kan uw behandelingsopties beperken en mogelijk de kans op genezing van de kanker beïnvloeden. Verschillende onderzoeken hebben echter aangetoond dat mannen die de waakzame afwachtende benadering omarmen en later behandeld worden, het net zo goed doen als degenen die meteen een operatie of een andere conventionele behandeling beginnen. Dit kan indirect het idee ondersteunen dat het kiezen van PDT als tussentijdse strategie op zijn minst een veilige gok is, zo niet een zeer effectieve manier om uw kansen om later te maken te krijgen met een agressievere prostaatkanker aanzienlijk te verkleinen.

Om u te beschermen tegen een ernstigere ziektesituatie in de toekomst, zijn wij er sterk van overtuigd dat mannen tijdens de waakzame wachttijd niet alleen passief achterover moeten leunen. Ze zouden in plaats daarvan een sterk antikankerdieet en een lichamelijk actieve levensstijl moeten aannemen die specifiek gericht is op het voorkomen en beheersen van prostaatkanker.182 in een recent onderzoek bijvoorbeeld door simpelweg meer broccoli en andere kruisbloemige groenten te eten - drie of meer porties per week, vergeleken met minder dan één portie per week - resulteerde in een statistisch significante afname van 41 procent van het risico op prostaatkanker.183

Hoewel er nog steeds discussie is over hoe vaak testen moeten worden gedaan tijdens waakzaam wachten, en wanneer de beste tijd is om met de behandeling te beginnen als er dingen veranderen, lijkt dit nog steeds de beste algemene strategie - vooral als je PDT als een eerste optie beschouwt, hoewel het debat voortduurt over hoe vaak er getest moet worden tijdens waakzaam wachten, en wanneer de beste tijd is om met de behandeling te beginnen als er dingen veranderen, dit lijkt nog steeds de beste algemene strategie te zijn - vooral als u PDT beschouwt als een eerste optie voor prostaat met een laag risico tumor situaties. Misschien moeten we in plaats daarvan de term 'proactief wachten' gebruiken om het idee naar voren te brengen dat dit geen passieve, niets-doen-benadering is. Uw gezondheid en levensduur zijn uiteindelijk altijd uw eigen verantwoordelijkheid. We zijn er sterk van overtuigd dat onze voorgestelde op PDT gebaseerde holistische benadering van waakzaam wachten een uitstekende middenweg is voor mannen die niet werkeloos willen zitten, maar ook liever niet de gevolgen van invasieve en mogelijk onnodige behandeling.

Hoe "verlicht" PDT de prostaatkanker precies? Bij de PDT-benadering kan licht worden gebruikt om de hele klier of kleine tumoren in de klier te behandelen. Met de hele klierbenadering kan met behulp van speciale optische vezels onder echografische geleiding effectief licht worden afgegeven aan de hele prostaatklier. † De vezels worden in het prostaat ingebracht met behulp van een standaard brachytherapie-rooster. Als alternatief kunnen deze kleine lichtgevende sondes met behulp van moderne beeldtechnologie in de prostaat worden geplaatst om PDT af te geven aan specifieke delen van de klier.
Het therapeutische doel kan ook het vaatbed omvatten dat de prostaat rechtstreeks ondersteunt. Een fotosensibiliserend middel wordt intraveneus geïnjecteerd en wordt door het lichaam verspreid. De lichte reactie van de PDT vernietigt selectief de vasculaire toevoer naar prostaattumoren, waardoor ze krimpen en afsterven. Deze laatste benadering wordt vasculaire gerichte PDT genoemd.

PDT biedt ook aanzienlijke voordelen ten opzichte van bestralingsbehandelingen, een andere veel voorkomende conventionele strategie. In tegenstelling tot radiotherapie is het mechanisme van PDT voor tumorvernietiging niet afhankelijk van DNA-schade. Dit vermindert de kans op behandelingsresistentie (evenals kruisresistentie met chemotherapie) en elimineert ook de kans op vertraagde bijwerkingen, zoals het ontwikkelen van een tweede kanker. Deze overwegingen maken prostaatkanker een zeer aantrekkelijk doelwit voor PDT-behandeling.
Dit brengt ons bij de kern: werkt het echt? Het antwoord is een duidelijk ja. In klinische studies zijn verschillende fotosensibilisatoren met succes gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker via PDT. De eerste gedocumenteerde gevallen van succesvolle PDT voor prostaatkanker werden gerapporteerd in 1990.184

† Concreet zijn dit interstitiële, cilindrisch diffunderende glasvezel.

Sinds die tijd is het grootste deel van het onderzoek gericht op het gebruik van PDT als een "salvagetherapie", wat betekent dat de conventionele behandelingen hadden gefaald, en dat de ziekte zich ofwel had teruggekeerd of gevorderd. In multicenter klinische onderzoeken van mannen die met deze situatie werden geconfronteerd, vertoonde 60 procent van de patiënten een volledige respons op PDT, zoals bevestigd door een MRI en een negatieve biopsie na zes maanden. Er was geen vermindering van de urinaire of erectiele functie. Al deze mannen hadden de maximale dosis lichtenergie gekregen tijdens hun PDT-sessies.185
Een andere klinische studie was gericht op lokaal recidiverende prostaatkanker na bestralingstherapie. Behandelingsopties voor deze groep patiënten zijn zeer beperkt en de ziekte is meestal vrij agressief. PDT is een aantrekkelijke behandelingsoptiemodaliteit die de mogelijkheid biedt van herhaalde behandelingen in het geval van ziekteprogressie, die allemaal kunnen gebeuren met minimale bijwerkingen of complicaties.

In deze studie werden 16 patiënten met deze agressievere vorm van prostaatkanker behandeld met PDT, en vervolgens werden de PSA-spiegels van de patiënten met regelmatige tussenpozen gecontroleerd tot 11 maanden na de behandeling. Patiënten die een hoge dosis PDT kregen, vertoonden een veel hogere PSA-toename in vergelijking met patiënten die werden behandeld met de lage PDT-dosis. Dit gaf aan dat er meer tumorweefselbeschadiging werd bereikt met de hogere dosis. (Opmerking: de aanvankelijke stijging van PSA correleert met de invasiviteit van de procedure, en het succes van de behandeling wordt doorgaans gemeten aan de hand van de daaropvolgende daling van de PSA-waarden.) Na de aanvankelijke snelle stijging van de PSA namen de niveaus gestaag af en keerden ze terug naar de oorspronkelijke basislijn niveau binnen zes maanden. Op dit punt begon de ziekte echter weer te vorderen en stegen de PSA-spiegels dienovereenkomstig

De uiteindelijke rol van PDT als behandeling voor prostaatkanker zal afhangen van de vraag of de ziekte op betrouwbare wijze kan worden geëlimineerd. Het is waarschijnlijk dat mannen met tumoren met een laag risico (laaggradig, niet-agressief) het meeste baat zullen hebben bij PDT. Op dit moment kiest slechts ongeveer 10 procent van de mannen bij wie prostaatkanker met een laag risico is vastgesteld, waakzaam wachten als hun eerste behandeling; de rest kiest voor behandeling. Ook heeft ongeveer de helft van de mannen bij wie prostaatkanker met een laag risico is vastgesteld die ervoor kiezen radicale prostaatkanker of bestralingstherapie te ondergaan, in feite een zeer minimale ziekte. Deze mannen stellen zichzelf onbewust bloot aan invasieve en schadelijke behandelingen zonder enig echt voordeel voor hun overleving.

**OOST-WEST inzichten van prostaatkanker**
Globaal gesproken zijn er twee soorten prostaatkanker: latent en klinisch significant. De incidentie van klinisch significante prostaatkanker varieert sterk op wereldschaal, terwijl de incidentie van latente prostaatkanker relatief uniform is qua geografische distributie - komt in grote maar gelijke mate voor onder mannen, ongeacht of ze in het oosten of het westen wonen. Deze latente vorm treft ongeveer een op de drie mannen van in de vijftig, en drie op de vier mannen na de leeftijd van 70 jaar.187 De meeste gevallen vereisen geen operatie, maar rechtvaardigen in plaats daarvan een aanpak die "waakzaam wachten" of afwachtend beleid wordt genoemd.

Aan de andere kant is het percentage klinisch significante prostaatkanker veel hoger bij mannen die in de Verenigde Staten en in verschillende Europese landen wonen dan bij mannen in Zuidoost-Azië.188 Enkele decennia geleden was de sterfte door prostaatkanker tien keer lager in Japan dan in de VS; Maar toen Japanse mannen naar de VS verhuisden, lijken hun prostaatkankerpercentages na slechts één generatie op die van andere Amerikaanse mannen.189 Sommige onderzoekers geloven dat het traditionele Japanse dieet verantwoordelijk is voor het schijnbare beschermende effect, zoals wordt gesuggereerd. door bevindingen uit een aantal observationele studies. 190
Terwijl de totale ziektelast in Japan, China en andere Zuidoost-Aziatische landen lager blijft dan in Europa en de VS, zijn de sterftecijfers voor prostaatkankerpatiënten in die landen de afgelopen 40 jaar dramatisch gestegen.191 Volgens T. Colin Campbell, auteur van het bestverkochte boek uit 2004, The China Study, is het percentage prostaatkanker voornamelijk gestegen in stedelijke gebieden in China die de westerse levensstijl en moderne technologie snel hebben overgenomen. †

Dit suggereert sterk dat voedingsfactoren en andere leefstijlfactoren een belangrijke rol zouden kunnen spelen bij het bevorderen en aanwakkeren van de meer agressieve vormen van prostaatkanker. Mannen die in de Verenigde Staten wonen, consumeren bijvoorbeeld doorgaans veel geraffineerde koolhydraten (bijv. Suiker en witte bloemproducten) en verzadigde vetten van vlees en zuivelproducten, terwijl ze maar heel weinig groenten en omega-3-vetzuren eten. dit soort voedingspatroon is in verband gebracht met agressievere prostaatkanker

† Het boek van Dr. T. Colin Campbell concentreert zich op de kennis die is opgedaan tijdens de China Study, een 20-jarig partnerschap van Cornell University, Oxford University en de Chinese Academy of Preventive Medicine, waaruit bleek dat hoge innames van dierlijke producten verband hielden met meer chronische ziekten, terwijl degenen die een plantaardig dieet gebruikten het gezondst waren.

Het werkelijke therapeutische potentieel van PDT met behulp van fotosensibilisatoren van de tweede generatie voor de behandeling van prostaatkanker is een gebied van actief onderzoek. Veel mannen worstelen momenteel met de beslissing over een operatie vanwege de psychologische last die ontstaat door geen actie te ondernemen. Wij zijn van mening dat PDT een veelbelovende optie biedt voor mannen met prostaatkanker in een vroeg stadium. Toekomstige klinische studies zullen uitwijzen of deze optie, samen met wat we 'proactief wachten' noemen, mannen kan helpen af te zien van een operatie en de prostaatklier kan behouden in het licht van dergelijke onzekerheid. Nogmaals, zorg ervoor dat u de zijbalk "PDT, prostaatkanker en de kunst van proactief wachten" leest.

**Blaaskanker**
De blaas is een hol orgaan dat verantwoordelijk is voor het opvangen van urine die door de nieren wordt uitgescheiden. De urine wordt vervolgens geëlimineerd door middel van urineren. Gezien de holle structuur zou het geen verrassing moeten zijn dat wetenschappers die geïnteresseerd zijn in gerichte op licht gebaseerde therapieën, de mogelijkheden zouden willen onderzoeken om PDT te gebruiken om aandoeningen zoals blaaskanker te behandelen. Het inwendige van de blaas is gemakkelijk toegankelijk met behulp van endoscopie (een scoop die door de urethra wordt gevoerd), en de meeste blaastumoren zijn oppervlakkig en komen voor op het slijmvlies of submucosa van de blaaswand.
Blaaskanker (ook wel urineblaascarcinoom genoemd) is de negende meest voorkomende kanker ter wereld, met jaarlijks meer dan 12 miljoen nieuwe gevallen. Het is de meest voorkomende maligniteit van de urinewegen en geslachtsorganen, die zowel mannen als vrouwen treft. De incidentie is het hoogst in Egypte, gevolgd door Europa en Noord-Amerika. Op elk moment hebben bijna drie miljoen mensen op de planeet een voorgeschiedenis van blaaskanker.193
In ongeveer driekwart van alle gevallen komt blaaskanker voor als een niet-spierinvasieve papillaire tumor en vertoont het zeer hoge recidiefpercentages. Het recidiefpercentage na één jaar ligt tussen 15 en 61 procent, en na vijf jaar kan het zelfs 78 procent bedragen.194 Tegelijkertijd heeft deze kanker een zeer laag sterftecijfer, en daarom hebben patiënten vaak levenslange monitoring nodig. . Dit geldt met name voor het type blaaskanker dat oncologen oppervlakkige overgangscelcarcinomen van de blaas noemen.

Het zeer hoge recidiefpercentage en de noodzaak van voortdurende monitoring hebben ervoor gezorgd dat blaaskanker het twijfelachtige onderscheid heeft gemaakt dat het de duurste kanker is om per patiënt te behandelen.195 Op basis van recente schattingen wordt verwacht dat de wereldmarkt voor de behandeling van blaaskanker $ 544,4 zal bedragen. miljoen tegen het jaar 2015. Het hoge prijskaartje is niet alleen te wijten aan het hoge recidiefpercentage, maar ook aan het feit dat onze ouderenpopulatie blijft groeien.
Blaaskanker wordt meestal met een operatie behandeld, en dit betekent meestal transurethrale resecties die ziekenhuisopname vereisen. Chirurgie zelf heeft de weg geëffend voor het gebruik van fotodynamische diagnose, of fotodiagnose, die meer dan 40 jaar geleden voor het eerst werd gemeld, maar sinds de jaren negentig in zwang is. De techniek is gebaseerd op de snelle ophoping van de natuurlijke fotosensibilisator, Pp-IX, in kankercellen (we hebben deze prachtige verbinding in hoofdstuk 1 belicht).

De Pp-IX hoopt zich tot tien keer meer op in tumorcellen dan in normale weefsels. Oncologen kunnen ervoor zorgen dat de Pp-IX zich concentreert in blaastumoren door een medicijn toe te dienen dat 5-aminolevulinezuur of 5-ALA wordt genoemd. Binnen twee uur na toediening van de 5-ALA heeft de Pp-IX zich voldoende geaccumuleerd en kan hij aan licht worden blootgesteld. Bij blootstelling zullen kankervlekken rood lijken wanneer ze worden bekeken onder blauwviolet licht. Gebieden van kanker kunnen operatief worden verwijderd of "ter plaatse" worden behandeld met gericht licht, waardoor fotodiagnose met PDT wordt overbrugd.
Met behulp van deze 'zien en behandelen'-techniek kunnen oncologen tijdens de operatie blaastumoren gemakkelijk identificeren, vooral het zeer agressieve blaascarcinoom in situ. Fotodiagnose wordt beschouwd als een eenvoudigere en completere diagnosemethode in vergelijking met de conventionele aanpak die bekend staat als witlichtcystoscopie.

Waarom zou deze combinatie van fotodiagnose en PDT zo waardevol zijn in het geval van blaaskanker? Wij zijn van mening dat er verschillende redenen zijn waarom blaaskanker zo vaak terugkeert. Een daarvan is dat de operatie zelf onvolledig is. Met fotodiagnose kan men feitelijk "zien" waar de kanker is, en deze dus effectiever behandelen door middel van een operatie of PDT, of beide. Fotodiagnose kan zich daarom vertalen in een completere en effectievere algehele behandeling, waardoor het risico op latere recidieven wordt verminderd en mogelijk toekomstige progressie van de ziekte wordt afgeremd.196
Zoals je zou verwachten, zijn er nog andere redenen waarom blaaskanker zo krachtig terugkomt. Ten eerste kunnen microscopisch kleine tumoren zonder fotodiagnose heel gemakkelijk over het hoofd worden gezien tijdens de operatie; die kleine massa`s zullen zich later in nieuwe tumoren vormen. Ten tweede, als u een tumor verwijdert, is er altijd een kans dat sommige cellen in de bloedsomloop terechtkomen. Dit opent de deur voor de mogelijkheid dat een van deze cellen zichzelf na de operatie opnieuw in de blaaswand implanteert.

Gezien deze laatste mogelijkheid, is het nuttig om een benadering te gebruiken die niet alleen op de kanker is gericht, maar ook de immuunafweer tegen kanker benut. Zoals we in hoofdstuk 3 hebben uitgelegd, is dit precies wat zowel PDT als PIT kunnen bereiken, en het is nog een andere reden waarom we deze therapieën prefereren voor de behandeling van blaaskanker.
Het meeste onderzoek tot nu toe was gericht op het gebruik van PDT bij patiënten met terugkerende blaastumoren nadat ze aanvankelijk een conventionele behandeling hadden ondergaan. Er kan een speciale rol zijn weggelegd voor PDT bij patiënten met diffuse niet-spierinvasieve blaascarcinomen bij wie standaardbehandelingen duidelijk hadden gefaald (zoals blijkt uit een snelle terugkeer of progressie van de ziekte); in deze gevallen zou de PDT voorafgaand aan de operatie worden gebruikt om kanker in de blaas tot een minimum te beperken en de chirurg in staat te stellen voor de rest te zorgen. Deze benadering kan met name nuttig zijn bij patiënten van wie wordt aangenomen dat ze een hoog risico lopen op complicaties na de operatie.197

In een aantal klinische onderzoeken is geprobeerd vast te stellen of PDT hetzelfde resultaat van een operatie zou kunnen bereiken, terwijl ook het recidiefpercentage zou kunnen worden verlaagd. Over het algemeen zijn de meer blijvende of duurzame reacties op PDT - dat wil zeggen, minstens één tot twee jaar duren zonder herhaling - waargenomen bij tot 60 procent van de blaaskankerpatiënten die met PDT werden behandeld.198 Ook heeft een recente studie de gegevens uit prospectieve studies bij 1345 patiënten met bekende of vermoede niet-spierinvasieve blaaskanker. Deze meta-analyse concludeerde dat het gebruik van fotodynamische methoden (hexaminolevulinaat cystoscopie) de detectie van blaastumoren significant verbeterde en bovendien resulteerde in een significante afname van recidieven binnen 9 tot 12 maanden na follow-up observatie.199
We moeten er echter op wijzen dat de meeste patiënten die in deze onderzoeken werden opgenomen, een recidiverende ziekte hadden die zich ontwikkelde na standaardtherapieën zoals bacillus Calmette-Guérin (BCG), een krachtig immuunstimulerend middel. Dit soort ziekte kan moeilijker te behandelen zijn. Dringend nodig zijn onderzoeken die PDT gebruiken als eerstelijnsbehandeling voor blaaskanker, eventueel in combinatie met BCG en vervolgoperaties.

Hoe zit het met het vergelijken van BCG en PDT voor de behandeling van blaaskanker, of mogelijk de twee combineren? Hoewel de meeste met PDT behandelde patiënten eerder niet op BCG hadden gereageerd, vergeleek één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek PDT met meerdere BCG-behandelingen en ontdekte dat deze therapieën gelijkwaardig waren in termen van het produceren van een duurzame behandelingsreactie.200 Ook onderzoeken die BCG combineren met PDT toonde aan dat dit unieke type immunotherapie de respons van de blaastumor op PDT aanzienlijk kan versterken. Evenzo verbetert chemotherapie zoals mitomycine C ook de effectiviteit van PDT tegen blaaskanker.201
Voor zowel oppervlakkige overgangscellen van de blaas als de agressievere vorm, refractair blaascarcinoom in situ, kan het responspercentage op korte termijn ongeveer 74 procent bedragen. Echter, 78 procent van de patiënten met de agressievere vorm kan na twee jaar een recidief ervaren, althans op basis van één onderzoek.202 Het is duidelijk dat er nog veel werk moet worden verzet om erachter te komen wat de beste manier is om te voorkomen dat blaaskanker terugkeert. Sommige onderzoeken suggereren bijvoorbeeld dat hooggedoseerde antioxidanten het risico op recidieven van blaastumoren kunnen verminderen.203 Een dergelijke strategie zou kunnen worden overwogen nadat de PDT-behandeling is voltooid, zoals we bespreken in Hoofdstuk 6.

Behandeling van oppervlakkige blaaskanker met PDT wordt redelijk goed verdragen, hoewel er enkele mogelijke bijwerkingen zijn, zoals problemen met plassen en lichtgevoeligheid van de huid. Bovendien blijven verstijving van de blaaswand (fibrose) en verminderde blaascapaciteit een probleem voor sommige patiënten die PDT ondergaan. Het is te hopen dat, naarmate de dosering en timing van PDT-regimes worden verbeterd, er in de toekomst minder bijwerkingen zullen zijn.
Bovendien zal de specifieke keuze van fotosensibilisator cruciaal blijken te zijn. Studies van lokaal aangebrachte (intravesicale) ALA hebben bijvoorbeeld duurzame volledige responspercentages gevonden van 52 tot 60 procent na twee tot drie jaar. Deze responspercentages werden behaald bij patiënten met blaaskanker in situ voor wie conventionele behandeling eerder had gefaald. De ALA-geleide PDT veroorzaakte geen van de langdurige lichtgevoeligheid van de huid die wel werd ervaren met een andere populaire fotosensibilisator, systemisch porfimeer-natrium.204

Evenzo zijn er aanwijzingen dat op chloor gebaseerde fotosensibilisatoren de meest effectieve keuze kunnen zijn voor blaaskanker.205 Daarom geven we de voorkeur aan Fotonaflor, het op chloor gebaseerde PDT-middel waar we u in hoofdstuk 7 over zullen introduceren.
Het eerste onderzoek naar PDT voor blaaskanker was veelbelovend. Als fotodiagnose wordt gebruikt om blaaskanker op te sporen, is het logisch dat PDT meteen kan worden geïmplementeerd, aangezien het weefsel al gloeit en zich daarom leent voor een fotodynamische behandeling. Dit is een logische koppeling die moet worden benut bij toekomstige pogingen om deze zeer hardnekkige en kostenintensieve vorm van kanker te behandelen. PDT voor blaaskanker is momenteel goedgekeurd in Canada en in sommige EU-landen, maar is nog niet goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration.

**Borstkanker**
Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen wereldwijd, met meer dan een miljoen nieuwe gevallen die elk jaar worden gediagnosticeerd. Volgens het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek veroorzaakte borstkanker in 2008 bijna een half miljoen doden, goed voor minstens één op de tien sterfgevallen door kanker bij vrouwen over de hele wereld.206 De totale incidentie van deze ziekte is nog steeds laag. stijgen. De incidentie is vrij laag voor vrouwen van in de twintig, maar neemt dan geleidelijk toe en bereikt een plateau op de leeftijd van 45 jaar. Na de leeftijd van 50 jaar (met name na de menopauze) vertoont de incidentie een dramatische stijging.

Borstkanker begint waarschijnlijk wanneer sommige cellen in de borst muteren en sneller beginnen te delen dan gezonde cellen. De abnormale cellen kunnen zich via het borstweefsel verspreiden naar de lymfeklieren of andere delen van het lichaam, zoals de lever of de longen. De meest voorkomende vorm van borstkanker begint in de melkproducerende kanalen, maar de kwaadaardige groei kan ook wortel schieten in de lobben of ander borstweefsel. Ook oudere mannen kunnen de ziekte krijgen, hoewel het uiterst zeldzaam is en voorkomt bij minder dan één op de 100 gevallen van borstkanker.
Borstkanker manifesteert zich in feite als een aantal verschillende ziekten, afhankelijk van de leeftijd van de vrouw en van de verschillende celtypen in de borsttumor. Sommige borsttumorcellen groeien snel en zullen eerder andere weefsels binnendringen; andere groeien langzamer en worden als laag-invasief of zelfs niet-invasief beschouwd. Sommige borstkankercellen worden gestimuleerd door het vrouwelijk hormoon oestrogeen, maar ook door andere groeifactoren, terwijl andere cellen hun impuls krijgen van een uit de hand gelopen oncogen of kankergen (bijv. BRCA1 of BRCA2). De keuze van de behandeling is bijna altijd gebaseerd op specifieke kenmerken van de borstkanker.

Er zijn verschillende manieren waarop fotodynamische principes de behandeling van borstkanker kunnen verbeteren (zie ook onze uitgebreide bespreking van de klinische aspecten van PDT voor borstkanker in Hoofdstuk 7). Misschien is het meest voor de hand liggende voordeel een fotodiagnosetechniek die chirurgie aanvult en verbetert. Een klinische studie van borstkankerpatiënten in Zwitserland gebruikte de fotodynamische benadering om te zien of borsttumoren konden worden onderscheiden van normaal weefsel.207 Nadat patiënten de fotosensibilisator hadden gekregen, gloeiden de primaire borsttumorweefsels veel helderder (hadden significant hogere fluorescentie-intensiteit) dan de omliggende weefsels. normaal weefsel van de borst. Zo konden de onderzoekers bij alle patiënten op betrouwbare wijze borsttumoren onderscheiden van normaal borstweefsel.

De Zwitserse wetenschappers suggereerden dat de "gloed" of fluorescentie die wordt geproduceerd door de door licht geactiveerde fotosensibilisator kan worden gebruikt om het chirurgische proces te begeleiden. Met deze methode, die bekend staat als fluorescentie-geleide chirurgie, kan de chirurg gebieden van kanker duidelijker zien, evenals de tumormarges rond de operatielocatie. Hun studie suggereerde echter ook dat de methode niet nuttig zou zijn voor het detecteren van lymfekliermetastasen van borsttumoren.

Een grote uitdaging voor het gebruik van PDT bij borstkanker is ervoor te zorgen dat licht de tumor ook daadwerkelijk kan bereiken. Bij sommige patiënten verspreidt de borstkanker zich naar de huid en produceert zo zogenaamde huidmetastasen. In een eerdere studie onder negen borstkankerpatiënten met cutane metastasen resulteerde PDT met argonlaser in de onderstaande uitkomsten.208 De eerste van deze resultaten is uiteraard de belangrijkste:
• Totale vernietiging van de tumor bij drie van de negen patiënten ;

• het verkleinen van de tumorgrootte met meer dan de helft bij twee patiënten;

• het verkleinen van de tumorgrootte met minder dan de helft bij twee patiënten;
• Geen regressie bij de overige twee patiënten.

De PDT gebruikte een extreem lage lichtdosis en werd goed verdragen, zonder lichtgevoeligheid van de huid. Het ontbreken van bijwerkingen staat natuurlijk in schril contrast met conventionele bestralingsbehandeling, die de neiging heeft de huid te verbranden, de immuniteit te onderdrukken en mutaties teweeg te brengen.
De bevindingen van deze kleine klinische studie komen overeen met een reeks laboratoriumexperimenten waarin verschillende soorten PDT gemakkelijk tumoren vernietigden in muismodellen voor borstkanker.209 PDT lijkt ook de impact van het chemotherapie-medicijn doxorubicine aanzienlijk te versterken. (Adriamycin), en lijkt de weerstand te helpen overwinnen dat sommige borstkankercellen zich ontwikkelen tegen deze en andere chemotherapiemedicijnen.210 Dit is buitengewoon belangrijk, aangezien resistentie tegen behandelingen een van de belangrijkste redenen is voor het falen van chemotherapie bij uitgezaaide borstkanker.

Een deel van het mechanisme om behandelingsweerstand te overwinnen, heeft mogelijk te maken met het blokkeren van het proces van angiogenese, de vorming van nieuwe bloedvaten waardoor nieuwe tumoren kunnen ontstaan. Onderzoekers van de Yale University School of Medicine hebben een speciale vorm van PDT ontwikkeld die dit proces in diermodellen voor borstkanker remt, wat resulteert in een verminderde groei en verspreiding van borsttumoren.211 De PDT richt zich op iets dat weefselfactor wordt genoemd, een stof die wordt aangetroffen op de vasculaire endotheelcellen die de ontwikkeling van nieuwe tumoren ondersteunen.

PDT kan ook een waardevolle rol spelen bij vrouwen bij wie de borstkanker zich heeft verspreid naar de wervelkolom. Dit maar al te vaak voorkomende probleem houdt verband met een versnelde afbraak van de wervels, resulterend in compressie van de wervelkolom en andere "benige" problemen. Chemotherapie en bestraling kunnen in deze situatie helpen, maar hebben vaak ernstige bijwerkingen, en ook weerstand tegen de behandeling kan optreden.
Hoe zou PDT een oplossing kunnen bieden voor dit vervelende probleem? In talloze dierstudies heeft PDT selectief de spinale metastasen uitgeschakeld en tegelijkertijd de integriteit van het wervelbot verbeterd.212 Als klinische studies deze bevindingen bevestigen, zou PDT een uitstekend alternatief kunnen blijken te zijn voor het gebruik van geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd. Deze medicijnen worden nu veel gebruikt voor deze situatie, maar ze werken niet altijd en eisen vaak een zware tol van iemands kwaliteit van leven vanwege talrijke, ernstige bijwerkingen.

Een van de belangrijkste behandelingen voor borstkanker in de afgelopen eeuw was borstamputatie, het chirurgisch verwijderen van een of beide borsten, geheel of gedeeltelijk. Tegenwoordig is de beslissing om borstamputatie uit te voeren gebaseerd op verschillende medische overwegingen, zoals het aantal laesies van borstkanker, het agressieve karakter van de ziekte, genetische factoren, de grootte van de borsten en de onwil van de patiënt om de hogere percentages tumoren te accepteren. Recidieven die gepaard gaan met het belangrijkste alternatief: de borstsparende operatie die bekend staat als lumpectomie, gevolgd door bestraling.
Wanneer borstamputatie wordt vergeleken met lumpectomie plus radiotherapie, is het echter duidelijk dat radicale borstamputatie niet altijd de mogelijkheid uitsluit dat later metastasen "op afstand" optreden. Dit kan te wijten zijn aan de waarschijnlijkheid dat micrometastasen vóór de diagnose en operatie in die andere delen van het lichaam bestonden. Zoals we in hoofdstuk 3 hebben uitgelegd, zou dit de weg vrijmaken voor een herhaling die mogelijk vele jaren later zou plaatsvinden, tenzij de vrouw erin slaagde die micrometastasen tussentijds te elimineren. (We noemden dat PDT en PIT mogelijke manieren zijn om dit mogelijk te maken; er zijn echter zeker andere methoden die haar immuunsysteem tegen kanker aanzienlijk zouden kunnen versterken en die micrometastasen kunnen helpen elimineren.)

Een van de recidieven die kunnen optreden na een borstamputatie is een terugkeer van borstkanker in de borstwand. Dit treft slechts tussen de vijf en acht procent van alle gevallen, maar het komt veel vaker voor bij arme of achtergestelde populaties. Het is ook sterk afhankelijk van het stadium van de oorspronkelijke diagnose, met een incidentie tot 60 procent bij sommige groepen borstkankerpatiënten. Veel van deze patiënten worden geconfronteerd met een zeer agressieve, uitgezaaide ziektesituatie die met conventionele behandeling niet voldoende onder controle kan worden gehouden. Wanneer de traditionele methoden van chirurgie, radiotherapie en chemo-hormonale therapie hebben gefaald, zijn er weinig andere opties beschikbaar.

PDT is naar voren gekomen als mogelijk de beste alternatieve behandeling voor patiënten in deze situatie. De basisbenadering maakt gebruik van een fotosensibilisator samen met laserlicht om de selectieve vernietiging van de metastasen in de borstwand te activeren (via necrose). Gunstige bevindingen uit een aantal kleine klinische onderzoeken bevestigen deze bewering. Hier is een korte samenvatting van de bevindingen uit twee van deze onderzoeken.
In de eerste studie werden 14 patiënten met de diagnose van meer dan 500 borstwandmetastasen behandeld met PDT. Alle ontvingen de fotosensibilisator Photofrin op off-label basis, als onderdeel van een PDT-regime met lage dosis met behulp van een diodelaser. De follow-upperiode was maximaal twee jaar. Alle patiënten vertoonden tekenen van tumorvernietiging (necrose) tijdens PDT. Negen van de 14 patiënten hadden een volledige respons, zelfs bij laesies die groter waren dan twee centimeter. De onderzoekers concludeerden dat deze lage dosis benadering van PDT “patiënten met progressie van de borstwand een behandelingsoptie biedt met een uitstekende klinische respons. Tot op heden is de reactie verlengd en biedt het een goede lokale controle. ”213

De tweede studie omvatte negen borstkankerpatiënten met meerdere uitzaaiingen naar de borstwand. In totaal werden 102 plaatsen op de borstwand behandeld met PDT nadat intensieve conventionele behandelingen hadden gefaald. Alle patiënten kregen PDT en werden gedurende ten minste zes maanden geobserveerd. Ondanks dat alle patiënten eerder een operatie, een volledige dosis straling en intensieve chemohormonale therapie hadden ondergaan, genazen laesies op de borstwand zonder littekens. Slechts één grote laesie (9 centimeter) duurde langer dan drie maanden om volledig te genezen na PDT. Totale eliminatie van de laesie (volledige respons) werd opgemerkt bij 89 procent van de laesies; bij de meeste laesies trad echter hergroei op. Slechts drie procent van de laesies reageerde niet op PDT.214
Drie andere kleine klinische onderzoeken lieten zeer vergelijkbare resultaten zien als die hierboven vermeld. In plaats van al hun bevindingen op te sommen, zullen we slechts een paar citaten opnemen uit de conclusies van elk onderzoek:

• “PDT is een effectieve behandeling voor recidief van de borstwand bij patiënten met borstkanker bij wie andere behandelingen hebben gefaald. PDT wordt ook goed verdragen, vooral in vergelijking met traditionele therapieën. " 215

• “PDT biedt een uitstekende lokale controlepercentage van recidief van de borstwand met minimale morbiditeit na het falen van multimodale behandelingen. De behandeling wordt in één sessie en poliklinisch gegeven. Bij patiënten die een gedeeltelijke respons kunnen registreren of een recidief hebben of de incidentie van verdere borstwandknobbeltjes na fotodynamische therapie, is de behandeling herhaalbaar. " 216

• "PDT biedt een minimaal invasieve, poliklinische behandelingsmodaliteit voor terugkerende borstkanker op de borstwand met weinig bijwerkingen, hoge patiënttevredenheid en met mogelijk herhaalde toepassing." 217

Naarmate meer onderzoeken zich opstapelen, zijn we ervan overtuigd dat er een positieve verschuiving zal plaatsvinden in de opvattingen van de oncologiegemeenschap over PDT en PIT als het gaat om de behandeling van borstkanker en in het bijzonder de behandeling van de meer geavanceerde, uitgezaaide manifestaties van deze ziekte. Wat bijzonder aantrekkelijk lijkt aan deze op licht gebaseerde therapieën, is dat ze op een zeer kosteneffectieve manier kunnen worden gebruikt in vergelijking met conventionele behandelingen, en dat ze in verband worden gebracht met zeer weinig bijwerkingen en complicaties.
Afgezien van een operatie is PDT eigenlijk de enige andere effectieve behandeling voor progressie van de borstwand bij borstkanker. Hoewel conventionele PDT al meer dan drie decennia klinisch wordt gebruikt, moet het om een aantal redenen nog het respect en de serieuze aandacht van de borstkankergemeenschap krijgen:

• Veel oncologen zijn gehecht aan het standaardbehandelingstrio van chirurgie, bestraling en chemotherapie - de belangrijkste focus van hun rigoureuze training - en zijn gewoon niet geïnteresseerd in een geheel nieuwe en andere manier om de ziekte te behandelen.

• Er zijn zorgen dat patiënten zonnebrand krijgen nadat ze de fotosensibilisator hebben gekregen, ook al kan deze bijwerking worden vermeden door de patiënt goed voor te lichten (en ook al kunnen de bijwerkingen van conventionele behandeling veel ingrijpender zijn dan zonnebrand!).

• Er kunnen zorgen zijn dat de fotosensibilisator niet specifiek genoeg is voor borsttumoren - een achterhaalde overtuiging, maar toch vaak geuit door sceptici en critici van PDT.

• De behandeling verschilt zo van de bestaande standaardbehandeling dat sommige oncologen zich zorgen kunnen maken over het feit dat ze een geheel nieuwe modaliteit moeten leren.

Er wordt nu onderzoek gedaan om te bepalen welke lichte toedieningsapparaten en lichte doseringsregimes optimaal kunnen zijn voor gebruik bij de behandeling van progressie van de borstwand van borstkanker. Als grotere klinische onderzoeken worden uitgevoerd en PDT zichzelf blijft bewijzen als een effectieve behandeling voor progressie van de borstwand bij borstkankerpatiënten, zouden deze benaderingen een nieuw therapeutisch paradigma moeten openen dat kan worden toegepast op andere situaties van borstkanker.

Voordat we dit hoofdstuk afsluiten, willen we de noodzaak benadrukken van het combineren van PDT (evenals PIT) met andere innovatieve strategieën die misschien een krachtige synergie zouden kunnen creëren en zo het behandelresultaat aanzienlijk zouden kunnen verbeteren. Misschien wel het beste voorbeeld hiervan is hyperbare zuurstoftherapie, of het afgeven van zuurstof onder hogere atmosferische druk door de patiënt in een onder druk staande kamer te laten zitten. Deze benadering kan de behandeling van veel solide tumoren verbeteren door middel van radiotherapie of chemotherapie. †

Hyperbare zuurstoftherapie is een relatief goedaardige behandeling met zeer weinig contra-indicaties, zelfs voor patiënten met actieve kankers. Gezien het feit dat de werkelijke effectiviteit van PDT gedeeltelijk afhangt van de beschikbaarheid van zuurstof, zou het gebruik van hyperbare zuurstof een zeer logische manier zijn om de op licht gebaseerde behandeling effectiever te maken, en misschien om de kansen te vergroten om zelfs enkele van de meest te overwinnen. dodelijke kankers waarmee we vandaag worden geconfronteerd.
Samenvattend, het gebruik van PDT en andere fotodynamische technologieën is nog steeds een werk in uitvoering, en het zal wat geduld en moed vergen voor de medische gemeenschap om deze krachtige technologie vollediger te omarmen.

Wij geloven dat er een sterke mogelijkheid is dat het combineren van PDT met hyperbare zuurstof, hyperthermie en verschillende voedings-kruidenstrategieën (zoals degene die we in het vorige hoofdstuk beschrijven) een nog effectievere manier zal blijken te zijn om vele soorten kanker te behandelen en te beheersen. . Deze meer integratieve, gerichte op licht gebaseerde benadering van kankergeneeskunde is zeker de golf van de toekomst. (Nogmaals, raadpleeg onze uitgebreide discussie over borstkanker in hoofdstuk 7 en leer hoe PDT kan worden geïntegreerd in een meer omvattende behandelingsaanpak.)

† Hyperbare zuurstoftherapie is ook gebruikt om het volgende te verminderen bij patiënten die radiotherapie ondergaan: stralingsletsel voor verwondingen aan zacht weefsel en bot; laryngeale radionecrose; stralingsreacties van de urineblaas en de darm; door straling geïnduceerde optische neuropathie; door straling geïnduceerde proctitis; en door straling veroorzaakte necrose van de hersenen.