

Als tumoren het warm krijgen

Verhitting verzwakt kankercellen

Hyperthermie kan de behandeling van kanker aanzienlijk verbeteren maar onbekend maakt onbemind. Biomedicus Arlene Oei van het Amsterdam UMC zet zich in voor bredere acceptatie en toepassing van deze “zachte” behandeling.

Hyperthermie is een behandeling waarbij lokaal tumoren worden verwarmd boven lichaamstemperatuur, tot maximaal 43 graden. In de Nederlandse reguliere kankerzorg wordt hyperthermie mondjesmaat ingezet in combinatie met radiotherapie of chemotherapie.¹ Daarnaast wordt hyperthermie binnen de complementaire en orthomoleculaire praktijk toegepast als onderdeel van niet-toxische tumortherapie.

Oorsprong

Het idee van koorts of verhitting als therapeutisch middel gaat terug naar de oude Egyptenaren, die tumoren behandelden met infectieuze stoffen, zoals bacteriën of virussen, in de hoop hun groei te stoppen. In de 18e en 19e eeuw was het infecteren van tumoren de standaardbehandeling bij kanker wat soms resulteerde in “spontane” genezing.^{2,3,4}

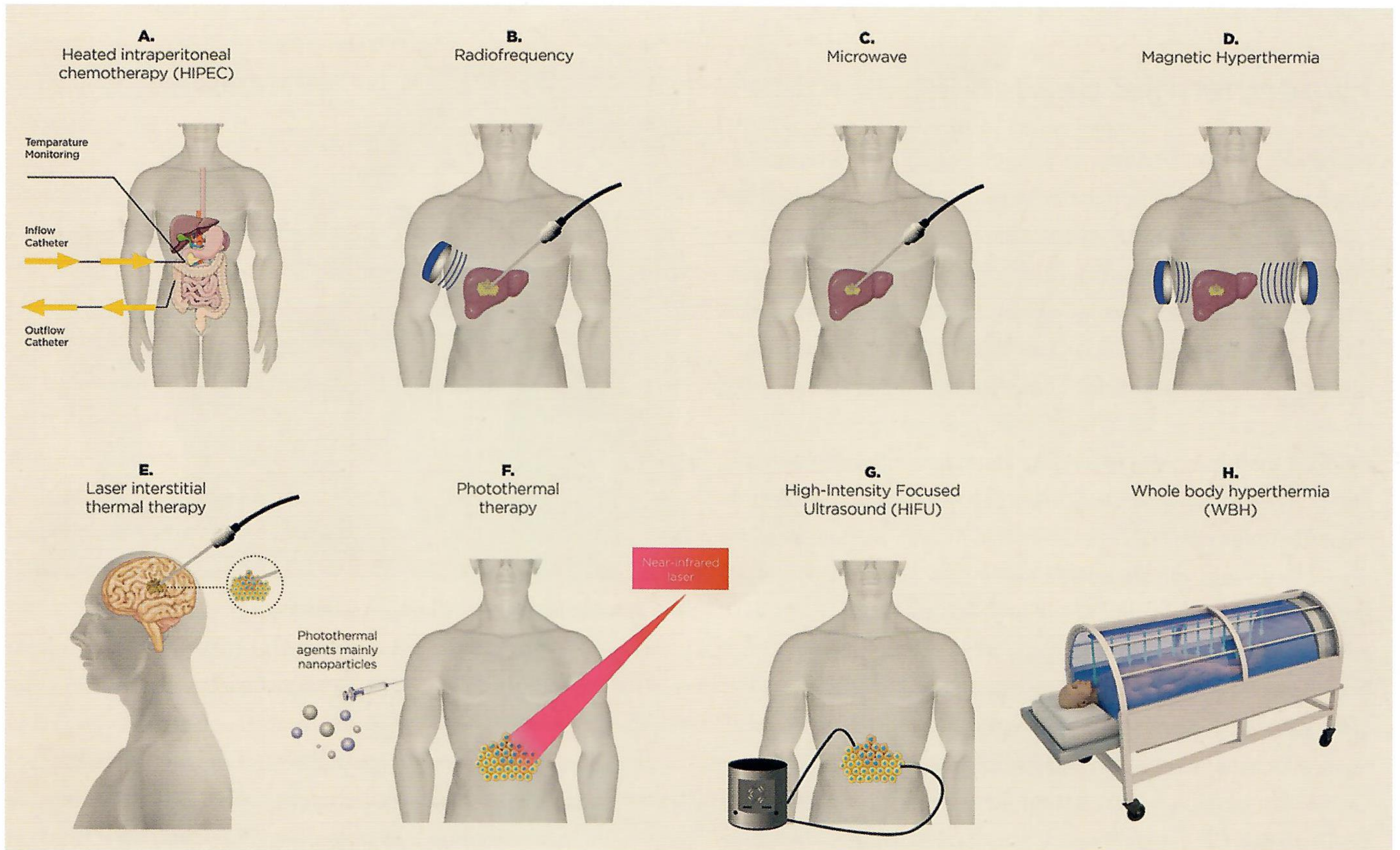
De Amerikaanse oncoloog William Coley (1862-1936) begon zijn patiënten te vaccineren of infecteren met een bacteriecocktail genaamd Coley's toxines en legde daarmee in feite het fundament voor de huidige immunotherapie, waarbij het immuunsysteem wordt aangespoord om kankercellen te vernietigen.⁵ Dergelijke infecties zorgden logischerwijs ook voor koorts in de patiënten, met andere woorden hyperthermie. Hoewel Coley bij sommige patiënten succes had, bleef bij anderen een gunstig resultaat

uit en de behandeling bracht serieuze risico's met zich mee. De werkzaamheid werd dan ook niet bewezen en de behandeling raakt in de vergetelheid.⁶ Wel was een zaadje geplant voor het idee dat koorts of verhitting iets in het lichaam teweeg kan brengen, wat kanker zou kunnen terugdringen.

Gevoeliger

In de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw kwam hyperthermie weer in beeld als behandeloptie. Tumorweefsel is doorgaans minder goed doorbloed dan gezond omliggend weefsel. De zuurstofarme delen van de tumor reageren vaak slecht op radiotherapie en chemotherapie. Door hyperthermie verbetert de bloed- en zuurstoftoevoer naar deze delen, waardoor radiotherapie en chemotherapie beter hun werk kunnen doen. De combinatie van radiotherapie of chemotherapie met hyperthermie is bewezen effectief tegen kanker en geeft minder ernstige bijwerkingen.

Dr. Arlene Oei is groepsleider Radiobiologie en Hyperthermie Onderzoek van het Amsterdam UMC, en doet onderzoek naar de effectiviteit van hyperthermie bij gynaecologische kankers. 'Bij eierstokkanker kunnen we na de operatie een warme buikspoeling met chemotherapie doen. Resultaten uit ons onderzoek laten zien dat toevoeging van hyperthermie duidelijk leidt tot een verminderde overleving van kankercellen. We weten inmiddels dat pa-



Hyperthermie: de techniek

Hyperthermie wordt binnen de reguliere zorg gebruikt in combinatie met chemotherapie en radiotherapie om de effectiviteit van deze behandelingen te verbeteren. De locatie van de tumor bepaalt welke hyperthermie-apparatuur wordt gebruikt. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen oppervlakkige (zoals in de borst) en diepgelegen tumoren (zoals baarmoederhalskanker). De opwarming gebeurt in apparatuur die werkt met infrarode of microgolven (net als in de magnetron). De verhitting gaat tot een temperatuur tussen 41°C en 43°C gedurende een uur. Een andere methode is fothermische therapie, waarbij licht wordt ingezet om tumoren op te warmen. In combinatie met nanodeeltjes die licht absorberen en omzetten in warmte, resulteert dit in een zeer gerichte behandeling.¹²

tiënten met baarmoederhalskanker bij wie de hyperthermie kort na de bestraling volgt, een veel hogere kans op overleving hebben dan patiënten waarbij er 80 minuten of meer tussen bestraling en hyperthermie zit: 51 procent in plaats van 27 procent. Er is genoeg bewijs voor hyperthermie in de vorm van onderzoek, zowel in het laboratorium, als uit klinische resultaten, dat laat zien dat het werkt bij verschillende tumortypes. Bij borstkanker onderzoeken we hoe verschillende bestralingsschema's in combinatie met hyperthermie het best gegeven kunnen worden. We gaan nu ook kijken naar de combinatie hyperthermie en immunotherapie bij ovariumkanker, wat ook veelbelovend is. Verder willen we onderzoeken of er een marker is waarmee we kunnen voorspellen wie het meeste baat heeft bij hyperthermie.'

Hyperthermie draagt bovendien bij aan de kwaliteit van leven voor de patiënt. In de Nederlandse RAD-CHOC-trial is al in 2016 aangetoond dat hyperthermie in combinatie met radiotherapie bij patiënten met gevorderde baarmoederhalskanker even goede resultaten geeft als radiotherapie met chemotherapie, maar dan zonder de beruchte bijwerkingen zoals haaruitval en misselijkheid.⁷ Oei: 'Er zijn daarnaast studies die laten zien dat de opname van cytostatica in de tumorcel bij hyperthermie 10 tot 100 keer hoger is. Dan kun je met een veel lagere dosis chemotherapie toe.'

Acceptatie

Toch wordt hyperthermie in Nederland behalve in het Amsterdam UMC, Erasmus MC en Instituut Verbeeten

Hyperthermie: de werking

De bloedtoevoer van tumoren is minder goed dan van gezond weefsel. In de kern van de tumor bevinden zich vaak slecht doorbloede en zuurstofarme gebieden die minder gevoelig zijn voor bestraling en chemotherapie. Door hyperthermie komt er meer zuurstof in deze delen terecht en kan de chemotherapie beter uit de bloedvaten lekken waardoor deze "chemoresistente gebieden" toch vatbaar worden voor chemotherapie. Dat vergroot de kans op tumorcel dood. Daarnaast verandert hyperthermie de micro-omgeving van een tumor wat óók tumorcel dood faciliteert en de effectiviteit van andere behandelingen verbetert. Hyperthermie vermindert verder het vermogen van tumorcellen om DNA-schade, die aangericht wordt door bestraling of chemotherapie, te repareren. Dit is een derde mechanisme dat de kans op tumorcel dood vergroot.

Naast deze effecten blijkt dat hyperthermie de afweer stimuleert, waardoor zowel het adaptieve als aangeboren immuunsysteem effectiever worden in het bestrijden van kankercellen.^{12,13}

Oei: 'In het lab zien we dat deze mechanismen op gang komen bij 42 graden Celsius gedurende minimaal een uur. Bij een lagere temperatuur of een kortere tijdsduur zien we suboptimale effecten, dus dat zijn verbeterpunten waar we aan gaan werken bij nieuwe klinische trials.'



Magnetische resonantiethermometrie

De rol van heatshockproteïnen (HSP's) bij kanker is saillant. HSP's zijn eiwitten die cellen produceren als reactie op verhitting, straling of chemotherapie. Ze beschermen (kanker) cellen tegen schade. Tegelijk verbeteren HSP's ook de reactie van het immuunsysteem op kankercellen. Kankercellen maken veel HSP's aan. De dubbelrol die HSP's spelen is zowel een uitdaging als een kans bij hyperthermie waar nog onderzoek naar wordt gedaan.¹²

slechts mondjesmaat toegepast. Oei is president-elect bij de Society for Thermal Medicine en zet zich in voor bredere acceptatie en toepassing van hyperthermie. 'Ik maak me er sterk voor dat patiënten goed worden geïnformeerd over de mogelijkheid van hyperthermie als behandeling. Dat doe ik concreet door te schrijven voor Stichting Olijf, de patiëntenorganisatie voor vrouwen met gynaecologische kanker. Dat hyperthermie bij diverse tumortypes al sinds de jaren tachtig kan worden toegepast, maar in veel gevallen niet wordt gegeven, steekt me enorm. De kosten zijn niet het probleem: hyperthermie kan enorm besparen op het gebruik van dure medicatie zoals chemotherapie of immunotherapie. We moeten hier echt iets aan doen. Met meer onderzoek kunnen we evidence-based protocollen en richtlijnen ontwikkelen. Dat zal de toepassing van hyperthermie versnellen.'

In de strijd om erkenning van hyperthermie ervaart Oei de "alternatieve" reputatie van hyperthermie soms als handicap. Oei: 'Als je googelt op hyperthermie, krijg je ook links met hyperthermie als alternatieve behandeling.

Dat maakt het lastig om serieus te worden genomen. Het is erg belangrijk om te benadrukken dat hyperthermie als stand alone therapie niet effectief is bij kanker en in één muizenstudie zelfs tot uitzaaiingen leidde. Het is zeer belangrijk om hyperthermie op correcte wijze te geven in combinatie met radiotherapie of chemotherapie.'

Stand alone

Michaël Bachrach is directeur van het Centrum voor Hyperthermie in Amsterdam, dat al sinds 2007 kankerpatiënten aanvullend behandelt. Bachrach erkent dat hyperthermie als stand alone therapie minder onderbouwd is. Zijn centrum staat open voor de samenwerking met reguliere oncologen om de behandeling van kankerpatiënten te optimaliseren, maar loopt ook tegen gebrek aan belangstelling aan, terwijl er geavanceerde apparatuur staat opgesteld. 'We krijgen enerzijds een publiek dat verder zoekt als ze de diagnose kanker krijgen. Anderzijds krijgen we patiënten die zich helemaal afsluiten voor de reguliere behandeling. Dat is niet goed. We nemen de

tijd voor deze patiënten en als we uitvoerig het hoe en waarom uitleggen, vinden ze soms toch de weg naar de oncoloog terug.’

Schuifdeuren

Bachrach denkt dat thermotherapie “tussen de schuifdeuren blijft steken” omdat er in Nederland te weinig apparatuur en faciliteiten zijn. ‘En de indicaties moeten worden opgebroken. Er zijn zo’n 26 gerandomiseerde studies die laten zien dat hyperthermie toegevoegde waarde heeft naast chemo- of radiotherapie en tegenwoordig ook immunotherapie. Dat is veel breder dan wat we nu in Nederland doen. We gaan hier niet verder dan baarmoederhals- en teruggekeerde borstkanker. Terwijl internationaal bijvoorbeeld ook alvleesklierkanker of slokdarmkanker wordt behandeld met hyperthermie als aanvulling. Als patiënten dat ontdekken is het vaak de reden dat ze op eigen initiatief bij ons aankloppen.’

Ook Bachrach vindt het frustrerend dat hyperthermie niet doorbreekt. ‘Het is lastig om aan te geven waaraan dat ligt. Er worden al jarenlang prachtige studies gedaan, maar het wordt niet breed uitgerold. Als wij de deur openen voor samenwerking met de reguliere zorg, wordt ie aan de andere kant vaak keihard dichtgesmeten. We hebben wel oncologen die patiënten doorverwijzen naar ons centrum, maar die doen dat niet openlijk.’

Conclusie

Hyperthermie is een waardevolle aanvulling op radiotherapie en chemotherapie. Wetenschappers hebben hard gewerkt aan de onderbouwing ervan die laat zien dat hyperthermie de behandelresultaten bij kanker aanzienlijk kan verbeteren, terwijl minder sprake is van bijwerkingen.

BRONNEN:

1. KWF, <https://www.kwf.nl/onderzoek/dit-onderzoek-maken-we-mogelijk/betere-behandelresultaten-met-hyperthermie>
2. Kucerova P, Cervinkova M (2016). “Spontaneous regression of tumour and the role of microbial infection – possibilities for cancer treatment”. *Anticancer Drugs*. 27(4): 269-77
3. Jessy T (2011). “Immunity over inability: The spontaneous regression of cancer”. *J Nat Sci Biol Med*. 2(1):43-9
4. Kienle GS (2012). Fever in Cancer Treatment: Coley’s Therapy and Epidemiologic Observations. *Glob Adv Health Med*. 1(1):92-100
5. Thotathil Z, Jameson MB (2007). Early experience with novel immunomodulators for cancer treatment”. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 16(9):1391-403.
6. What is Coley’s toxins treatment for cancer? *Cancer Research UK*. 22 August 2012
7. Lutgens LC, Koper PC, Jobsen JJ, van der Steen-Banasik EM, Creutzberg CL, van den Berg HA, Ottevanger PB, van Rhoon GC, van Doorn HC, Houben R, van der Zee J. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol*. 2016 Sep;120(3):378-382
8. Biełkowska-Tokarczyk A, Manda-Handzlik A, Gawrychowski K, Demkow U, Małeckı M. The Activity of Vitamin C Against Ovarian Cancer Cells Is

Hyperthermie, vitamine C en niet-toxische tumorthherapie

Hyperthermie wordt naast de reguliere behandeling ook ingezet binnen de niet-toxische kankertherapie. Zelfstandige behandelcentra voeren naast gerichte hyperthermie (tot 41 graden Celsius) ook whole body hyperthermie uit, waarbij het lichaam in een milde koortstoestand wordt gebracht (tot 39,5 graden Celsius). Dit wordt gedaan door het inbrengen van verwarmde vloeistoffen via een infuus of met een infrarode warmtedeken. Op zichzelf is deze behandeling niet effectief gebleken.⁹ Vaak wordt hyperthermie gecombineerd met vitamine C-infusen. De werkzaamheid daarvan is – behalve in celculturen – niet aangetoond.⁸

De combinatie van chemo met hyperthermie en vitamine C bij niet-kleincellige longkanker heeft recent wél een klinische studie opgeleverd met gunstige uitkomsten. In een groep van 97 longkankerpatiënten (stadium IIIb en IV) werd de helft behandeld met standaardchemotherapie, de andere helft kreeg naast chemotherapie 25 keer gedurende acht weken hyperthermie en vitamine C. Alle patiënten werden gedurende een periode van 24 maanden gevolgd. De hyperthermiegroep bleef langer kankervrij (3 maanden versus 1,85 maanden) en de totale overlevingstijd was 9,4 versus 5,6 maanden. Daarnaast was hun kwaliteit van leven aanzienlijk beter.^{10,11}

Enhanced by Hyperthermia. *Anticancer Res*. 2022 Nov;42(11):5365-5383

9. Lassche, G.; Crezee, J.; Van Herpen, C.M.L. Whole-body hyperthermia in combination with systemic therapy in advanced solid malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2019, 139, 67-74
10. Ou J, Zhu X, Lu Y, Zhao C, Zhang H, Wang X, et al. The safety and pharmacokinetics of high dose intravenous ascorbic acid synergy with modulated electrohyperthermia in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:412
11. Ou J, Zhu X, Chen P, Du Y, Lu Y, Peng X, et al. A randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer. *J Adv Res*. 2020;24:175
12. Abreu MM, Chocron AF Smadja DM and (2025) From cold to hot: mechanisms of hyperthermia in modulating tumor immunology for enhanced immunotherapy. *Front. Immunol*. 16:1487296
13. Bala VM, Lampropoulou DI, Grammatikaki S, Kouloulas V, Lagopati N, Aravantinos G, Gazouli M. Nanoparticle-Mediated Hyperthermia and Cytotoxicity Mechanisms in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 25;25(1):296