



LUND UNIVERSITY

En berättelse om att kombinera Hypertermi med strålterapi.

Tillägnad minnet av pionjären i klinisk hypertermi MD PhD Claes-Ebbe Lindholm 2024

Persson, Bertil R

Published in:
Acta Scientiarum Lundensia

2025

Document Version:
Förlagets slutgiltiga version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Persson, B. R. (2025). En berättelse om att kombinera Hypertermi med strålterapi. Tillägnad minnet av pionjären i klinisk hypertermi MD PhD Claes-Ebbe Lindholm 2024 . *Acta Scientiarum Lundensia*, 2025(003), 1-21.

Total number of authors:
1

Creative Commons License:
Ospecificerad

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00



En Berättelse om att Kombinera Hypertermi med Strålterapi

**Tillägnad minnet av pionjären i klinisk hypertermi
MD PhD Claes-Ebbe Lindholm †2024**

Bertil RR Persson

Citation: (Acta Scientiarum Lundensia ISSN 1651-5013)

Persson BRR (2024) En berättelse om att kombinera Hypertermi med strålterapi.
Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013, Vol. 2025-003, pp. 1-21.

[ORCID http://orcid.org/0000-0002-5502-5972](http://orcid.org/0000-0002-5502-5972)

Correspondence to:

Bertil RR Persson PhD, MDh.c. Professor Emeritus
Lund University,
Medical Radiation Physics, 22 185 Lund, Sweden.

E-mail: Bertil_R.Persson@med.lu.se, BertilRRPersson@gmail.com

[ORCID http://orcid.org/0000-0002-5502-5972](http://orcid.org/0000-0002-5502-5972)

LUND 2025



Till minne av
MD, PhD Claes Ebbe Lindholm

Födelsedag: 23 juli 1937

Bortgången: 25 december 2024

Under tidigt 1980-tal medverkade onkologiläkaren Claes-Ebbe Lindholm i utvecklingen av tumörbehandling med mikrovågsinducerad hypertermi i kombination med strålterapi av ytliga bröstcancerrecidiv vid onkologiska klinikerna i både Malmö och Lund.

År 1995 sammanfattade Claes-Ebbe Lindholm och kollegor erfarenheterna av prognostiska faktorer för tumörsvar och hudskador vid kombinerad strålbehandling och hypertermi vid ytligt återkommande bröstcancer (Lindholm et al., 1995).

Prognostiska faktorer för fullständigt tumörsvar och akut hudskada vid kombinerad hypertermi och strålbehandling analyserades från patienter med återkommande bröstcancer i tidigare bestrålade områden. Strålbehandling gavs dagligen med 2 Gy till en total absorberad stråldos på 30 Gy efter 2 veckor eller 34,5 Gy efter 3 veckors behandling. Den fullständiga responsen (CR) hos 49 av 69 utvärderbara patienter var 71 %.

Det var ett enastående pionjärarbete som han utförde och som ligger till grund för en framtida revolutionerande kombination av hypertermi och ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling med Immunoterapi.

En verklig pionjär och en sann glädjespridare har lämnat barn med familjer, patienter, vänner och kolleger i stor sorg och saknad.

En berättelse om att kombinera Hypertermi med Strålterapi

Bertil RR Persson

Innehållsförteckning

Kapitel	Titel	Sida
	Sammanfattning	3 - 4
I	Hypertermi behandling av tumörer I Lund	5 – 7
II	Mikrovågs Hypertermi och strålbehandling 1980 – 1995	8 - 11
III	Hypertermi och strålbehandling efter Millienniumskiftet	12 – 14
IV	Kliniska försök med kombinerad Immuno-Strål-Terapi	15
V	Epilog	16 – 18

Sammanfattning:

Denna berättelse handlar om hur hypertermi (uppvärmning av tumörer) kan användas tillsammans med strålterapi för att förbättra behandlingsresultat vid cancer, särskilt återkommande bröstcancer. Det föreslås även nya kombinationsmetoder med immunoterapi för att ytterligare förstärka effekten och förbättra patienternas prognos.

Berättelsen är en hyllning till minnet av pionjären onkologiläkaren Claes-Ebbe Lindholm, som var en centralfigur i forskning och klinisk tillämpning av mikrovågs inducerad hypertermi i Skåne.

Hypertermi har använts för behandling av cancer redan på 1800-talet, men moderna metoder med mikrovågs inducerad hypertermi utvecklades under 1980-talet i Lund och Malmö.

Mikrovågsinducerad hypertermi kombinerades med strålterapi, vilket förbättrade tumörsvar och ökade chansen till remission. Kliniska studier i Lund och Malmö visade att denna kombinations behandling hade bättre effekt på ytliga tumörer än enbart strålterapi.

Trots de goda kliniska resultaten har emellertid ingen onkologisk klinik i Sverige fortsatt att använda metoden. I övriga Europa har emellertid ett fåtal onkologiska kliniker inkluderat hypertermibehandling i sin repertoar.

Fortsatt forskning efter Millenniumskiftet har visat att hypertermi påverkar tumörmiljön, bland annat genom att öka blodflödet, förbättra syresättning och förstärka strålbehandlingens effekt. Nyare studier har även visat att hypertermi kan aktivera immunsystemet, vilket kan bidra till bättre långtidsprognos.

Nyligen har en metod med vattenfiltrerad infraröd hypertermi (wIRA) i kombination med Hypo-Fraktionerad strålbehandling med 4 Gy en gång i veckan till en full dos på 20 Gy, visat goda resultat för patienter med återkommande bröstcancer.

Goda behandlingsresultat av ytligt återkommande bröstcancer har rapporterats vid kombinerad konventionell lågdos strålbehandling och mikrovågsinducerad hypertermi. Därför borde även mikrovågs inducerad hypertermi kunna övervägas i kombination med ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling (UHFRT).

Fraktions-stråldoser upp till 8 Gy skulle kunna delas upp i tre moment, med halva fraktionsdosen före och halva dosen efter hypertermibehandlingen med upprepning en gång per vecka:

1 Strålbehandling (4-8 Gy)/2

2 Hypertermi 45 - 60 min till tumör-temperatur: 42 - 43°C

3 Strålbehandling (4-8 Gy)/2

Härigenom skulle man undvika frågan om hypertermi skall administreras före eller efter strålbehandlingen. Dessutom skulle man få stora möjligheter att individanpassa behandlingen efter tumörens storlek och respons genom att variera fraktions stråldos och antalet behandlingar till max 24 Gy fulldos.

Kliniska studier i Grekland av *Icke-småcellig lungcancer* och Huvud-hals *cancer* med *antiPD1-immunoterapi* i kombination med 2-3 fraktioner ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling med endast en strålfraction på 5-8 Gy per vecka visade höga objektiva svarsfrekvenser (>80 %) god tolerabiliteten och långvarig lokal kontroll.

Detta öppnar för framtida möjligheter att kombinera hypertermi, med ultra-hypo-fraktionerad strålterapi och immunoterapi.

1. Hypertermi behandling av tumörer i Lund

En dag någon gång i slutet av 1970-talet stod jag vid en experiment uppsättning för att med radioaktiva partiklar studera blodflödet i en tumör hos en råtta. Bredvid mig stod docenten i Kirurgi Lars-Olof Hafström (han kallades helt enkelt för LO) som just kommit hem från en studievistelse i Texas hos professor Giovanella (Sundqvist et al., 1978, Hafstrom et al., 1980b).

Där hade han fått insikt i hur man behandlade maligna melanom med hypertermi dvs uppvärmning till en kroppstemperatur ca 42-43°C i kombination med kemoterapi.

Hypertermi användes för tumörbehandling redan på 1800-talet då patienten injicerades med *Coley's toxin* som skulle bidra till tumörregress genom hög feber orsakad av den infektion den pyrogena substansen orsakade (Baronzio, 2006).

Westermarck presenterade år 1898 användningen av lokaliserad hypertermi i Sverige för att producera tumörregression hos patienter med Cervixcarcinom (Westermarck, 1898).

Warren presenterade 1935 uppmuntrande resultat från patienter med avancerad cancer som behandlats med en kombination av värme, inducerad med en pyrogen substans, i kombination med röntgenterapi. Av 32 patienter förbättrades 29 under 1 till 6 månader (Warren, 1935).

LO berättade att han i sin strävan att genomföra hypertermi-experiment i Lund försökte öka temperaturen i tumörer hos råttor med hjälp av en värmelampa. Råttorna blev emellertid svedda i öronen och någon vidare temperaturhöjning i blodet uppnåddes inte. Då föreslog jag att han skulle försöka att värma råttorna med mikrovågor vilket sjukgymnasterna använde för behandling av stela muskler.

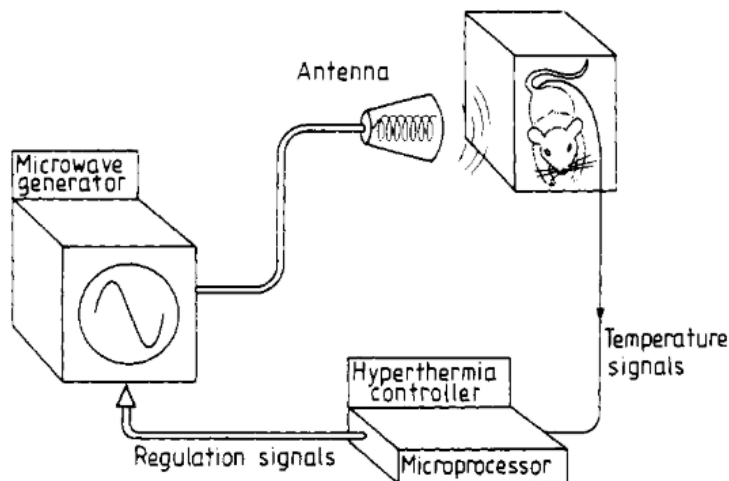
Vi skaffade en begagnad Siemens 2450 MHz mikrovågs utrustning för Fysioterapi och försökte att reglera uppvärmningen till önskad temperatur med ett termoelement och ett temperatur relä. Men det visade sig vara helt omöjligt att få det analoga elektriska reläet att fungera tillsammans med mikrovågorna.

Jag hade en doktorand Magnus Bolmsjö som tillsammans med professorn i Neurofysiologi David Ingvar studerade blodflödet i hjärnan med radioaktivt Xenon-133.

Magnus hobby var att knäpa ihop finurliga elektroniska apparater bl.a. för att reglera tändningen i bilmotorer. Jag rådfrågade honom om han hade någon idé om hur man skulle kunna reglera mikrovågsgeneratoren. Han drog sig till minnes att

han i en Amerikansk elektronik tidskrift hade läst något om en elektronik-byggsats till en digital anordning som eventuellt skulle kunna användas. Efter en tid kom så ett paket med en 4-bitars Z80-mikrodator som Magnus knåpade ihop med en termistor som sensor till en digital temperatur regulator.

Tillfälligtvis anordnade man på Lunds Tekniska Högskola (LTH) en kurs för programmering av just denna mikrodator. Vi anmälde oss omgående till kursen som egentligen riktade sig till ingenjörer vid olika Skånska företag. Vi lärde oss hur man skulle programmera trafikljus signaler med assembler skrivna med ASCII tecken. Ingenjörerna upplevde det mest som lekstuga och visade inte något större entusiasm för användningen av mikrodatorn. Magnus blev emellertid jätte entusiastisk och lyckades programmera mikrodatorn till att reglera mikrovågs generatorn så att den fungerade utan störningar. Dessvärre hade vi inte förstånd att patentera anordningen (Bolmsjo et al., 1982).

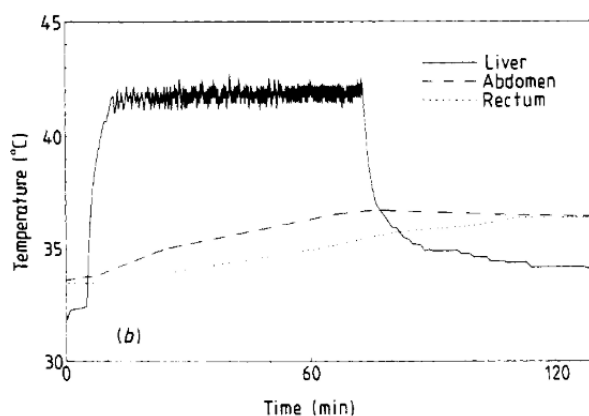


Figur 1

Blockschema över hypertermisystemet.

Kontroll enheten styr mikrovågs effekten för att hålla en konstant temperatur i djuret (Bolmsjo et al., 1982)

LO kunde nu genomföra sina rått-experiment med den anordning som visas i Figur 1.



Figur 2

Temperaturprofiler, systemisk hypertermi.

I abdomen och rectum hos en råtta. Temperaturen varierade mellan 41,5°C - 42°C i den hypertermi exponerade rattans lever (Bolmsjo et al., 1982).

LO utvecklade hypertermi metoden till en klinisk perfusions behandling av patienter med malignt melanom (Bagge et al., 2014, Rizell et al., 2008, Lindnér et al., 1999, Hafstrom and Naredi, 1997).

Ett flertal av LO's doktorander fortsatte med utveckling av hypertermi-metoden till behandling av levertumörer (Hafstrom et al., 1980a, Hafstrom et al., 1980b, Ryden et al., 1982, Bengmark et al., 1982, Hugander et al., 1983, Erichsen et al., 1985, Moller et al., 1995, Moller et al., 1996, Tranberg et al., 1996).

2. Mikrovågs Hypertermi och strålbehandling 1980 – 1995

I min egentliga profession inom medicinsk strålningsfysik var det en nära samverkan med strålterapi. Efter genomgången kirurgi och strålbehandling av bröstcancer fick en del patienter återkommande tumör på bröstkorgen s.k. recidiv, som var svåra att behandla eftersom patienten redan fått strålbehandling med full dos (ca. 60 Gy).

En annan av mina doktorander Per Nilsson visade tillsammans med onkolog läkaren Lisa Kjellén intresse att pröva om en kombination av mikrovågs inducerad hypertermi och lågdos strålbehandling (30 Gy) skulle kunna användas för behandling av bröstcancer recidiv.

Med en speciell mikrovågs-applikator behandlades tumörer implanterade på flanken av möss. Efter att det visat sig att tumörerna försvann hos några möss som behandlats med en kombination av hypertermi och strålbehandling utvecklades metoden till behandling av patienter.

För induktion av hypertermi i klinisk praxis i Lund utvecklade vi ett 2450 MHz mikrovågssystem, som började användas kliniskt i augusti 1980. Under 1982 utvecklades hypertermisystemet till att använda den mer djupverkande frekvensen 915 MHz, och år 1986 blev även 434 MHz tillgängligt.

Det digitala kontrollsystemet justerar temperaturen i vävnaden genom växelvis temperatur registrering och mikrovågs-bestrålning. Konventionella termistorsonder (diameter 0,6 mm), som placeras i vävnaden med intravenösa kanyler, användes för temperaturkontroll.

Med en vågledare applikator ansluten till mikrovågs utrustningen behandlades tumörer lokalt hos patienter med bröstcancer recidiv (Nilsson and Persson, 1985, Nilsson et al., 1982). Till forskningens dag 1983 fick jag uppdraget att förevisa hypertermi utrustningen för H.M. Konung Carl XVI Gustav och H.M. Drottning Silvia.



Figur 3

Forskningens dag i Lund 1983, vid min presentation av vår första hypertermi behandlings utrustning med IMSAI datorn för H.M. Konung Carl XVI Gustav.

I vänster hand håller jag patient applikatorn.

Magnus Bolmsjö bildade ett bolag *Lund Science AB* som tillverkade "Hyperthermia System 4000" vilket var ett 915 MHz system för hypertermi behandling av ytliga maligna tumörer, ner till ett djup av 3-4 cm.

Hypertermi system 4010 installerades och användes för tumörbehandling bl.a. vid de onkologiska klinikerna i både Malmö och Lund. Där genomfördes under 1980 och 90 talen framgångsrik behandling av bröstcancer-recidiv i kombination med strålbehandling (Lindholm et al., 1982a, Lindholm et al., 1983, Lindholm et al., 1985, Lindholm et al., 1982b).



Figur 4

Den första versionen av *Hyperthermia system 4000* med min far Arthur Persson som demopatient.



Figur 5

En modernare version av *Hyperthermia System 4010*.

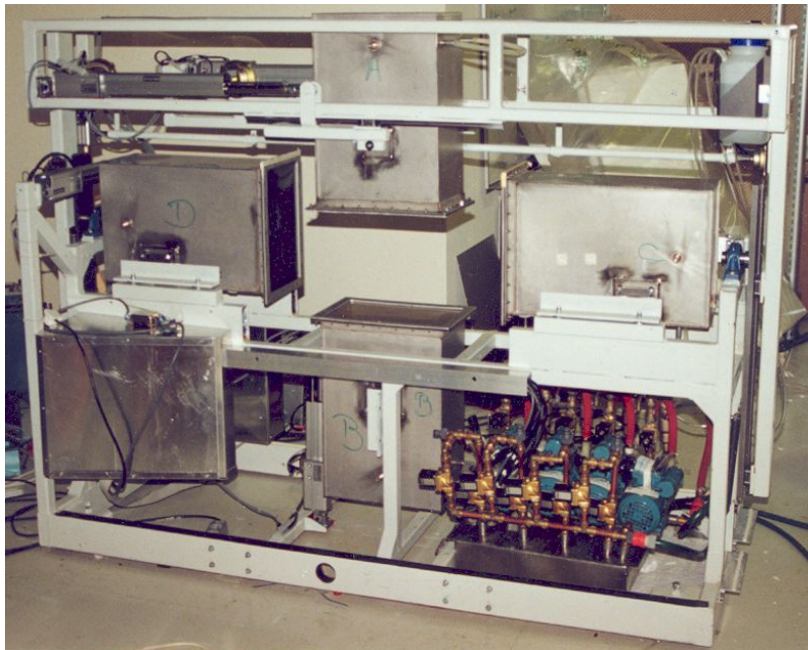
Från augusti 1980 till november 1984 behandlades i Lund och Malmö totalt 85 ytliga återkommande bröst tumörer, främst adenocarcinom (78 %), hos 38 patienter med antingen kombinerad lokal hypertermi, 41-45°C under 4 sessioner och lågdos strålbehandling, 30 Gy, eller enbart samma lågdos strålbehandling. Behandlingen gavs i två veckor. Hypertermi inducerades externt med 2450 MHz eller 915 MHz mikrovågor.

Totalt 57 tumörer fick kombinerad behandling med en fullständig bot-frekvens på 46% (varaktighet 1-38 månader) och partiell svarsfrekvens på 30%.

Hos 18 patienter med 2-10 ytliga tumörer vardera användes 56 tumörer i en jämförande studie, där effekten av kombinerad hypertermi och lågdos-strålbehandling med 30 Gy jämfördes med enbart samma lågdos-strålbehandling, där patienterna var sina egna kontroller. Den totala svarsfrekvensen var 89% i den kombinerade gruppen respektive 50 % med enbart strålbehandling. Skillnaden i svarsfrekvens till förmån för den kombinerade behandlingen, är signifikant ($p=0,004$), och när man jämför endast fullständiga remissioner blir $p = 0,0027$.

Dessa resultat uppmuntrade till att utveckla hypertermibehandlingen ytterligare genom att använda flera applikatorer ifas och lägre frevens för att nå djupt sittande tumörer samt utveckla metoder för icke-invasiv temperatur övervakning.

I samarbete med Amsterdams universitet utvecklade Lund Science ett system med 70 MHz mikrovågor som kunde behandla djupt liggande tumörer (van Dijk et al., 1990).



Figur 6

En tidig version av Amsterdams behandlings-system med 70 MHz mikrovågor som kunde behandla djupt liggande tumörer med 4 stora applikatorer (van Dijk et al., 1990).

Förutom *Hypertermi system 4010* levererades också 70 MHz systemet till en Cancerklinik i Milano och till Påvens sjukhus i *San Giovanni Rotondo* på Italiens klack vid Egeiska havet.

Vid Universitetet i Madison Wisconsin USA bedrevs på 1980-talet den mest progressiva kliniska hypertermi forskningen och ansågs vara "*Hypertermis Mekka*". Jag åkte dit på sabbats ledighet 1985 och blev involverad i ett kontrollprogram för klinisk Hypertermi och reste runt i USA och kontrollerade funktion och standard på hypertermi utrustning vid olika kliniska institutioner, bland annat vid City of Hope kliniken i Kalifornien.

I Madison fokuserade man på helkroppss hypertermi där man modifierat en infravärmare till kliniskt bruk. Det var i princip en cylinder i rostfritt stål som upphettades till 60°C med elektriska kablar där patienten fördes in och värmdes till 42°C kroppstemperatur i kombination med kemoterapi (Robins et al., 1989).

Sammanfattning av de kliniska resultaten i Malmö och Lund

År 1995 sammanfattade Lindholm och kollegor erfarenheterna av prognostiska faktorer för tumörsvår och hudskador vid kombinerad strålbehandling och hypertermi vid ytligt återkommande bröstcancer (Lindholm et al., 1995).

Prognostiska faktorer för fullständigt tumörsvår och akut hudskada vid kombinerad hypertermi och strålbehandling analyserades hos patienter med återkommande bröstcancer i tidigare bestrålade områden. Strålbehandling gavs dagligen med en fraktion på 2 Gy till en total absorberad stråldos på 30 Gy på 2 veckor eller 34,5 Gy på 3 veckor.

- Schema A: Det första strålbehandlings schemat med applicerad värme två gånger i veckan under två veckor.
- Schema B: Det andra strålbehandlings schemat kombinerades med hypertermi antingen en eller två gånger i veckan, vilket resulterade i totalt tre värmebehandlingar, eller
- Schema C: med sex värmebehandlingar.

Hypertermi inducerades med mikrovågor (2450, 915 eller 434 MHz) via externa applikatorer och gavs alltid efter strålbehandling. Den fullständiga responsen (CR) var 71 % hos 49 av 69 utvärderbara patienter. Det fanns ingen signifikant skillnad i CR-frekvens mellan de tre hypertermiska regimerna. För varje schema var frekvenserna av kompletta remissioner (CR) för de olika behandlings scheman:

- Schema A: 74 % (14/19),
- Schema B: 65 % (15/23),
- Schema C: 74 % (20/27) . (Lindholm et al., 1995).

Trots det goda behandlingsresultatet bedömdes metoden som alltför resurskrävande så det blev ingen fortsättning på hypertermibehandling i kombination med strålbehandling i Sverige.

3. Hypertermi och strålbehandling efter Millenniumskiftet

Peeken, diskuterade år 2017 användningen av hypertermi i modern strålnings-onkologi (Peeken et al., 2017).

Förutom att förstärka effekten av strålning orsakar hypertermi förändringar i perfusion, syresättning, och hämning av DNA-reparationsmekanismer. Det finns också indikationer för immunstimulering och induktion av systemiska immunsvar.

Trots det ökande antalet gedigna kliniska studier har emellertid endast ett fåtal onkologiska kliniker inkluderat hypertermibehandling i sin repertoar. Under åren har dock rikliga prospektiva och randomiserade kliniska data dykt upp som visar en tydlig fördel med kombinerad hypertermi och strålbehandling för ytliga bröstcancer recidiv, livmoderhals-cancer eller cancer i huvud och hals regionen.

Sammanfattningsvis menade Peeken att i samband med riktad systemisk terapi och förbättrad kemoterapi för mikrometastaserande sjukdom kan hypertermibehandling för lokal kontroll få klinisk betydelse (Peeken et al., 2017).

Notter och medarbetare presenterade 2020 en utvärdering av terapeutiska resultat av kombinerad infraröd inducerad (wIRA) hypertermi och hypofraktionerad återbestrålning vid behandling av lokala bröstcancer recidiv (Notter et al., 2020).

Med applicering av kontaktfri, termografikontrollerad vattenfiltrerad infraröd yttlig hypertermi, omedelbart följt av hypofraktionerad lågdos återbestrålning, bestående av 4 Gy en gång i veckan upp till totalt dos på 20Gy, uppnåddes höga totala svarsfrekvenser av kompletta remissioner även i stora tumörer.

Effektiv tumörkontroll hos patienter som lider av icke-operabla lokalt återkommande bröstcancer (LRBC) i förut bestrålade områden med tidigare totaldoser på 60–66 Gy kan med framgång återbehandlas med lågdos bestrålning i kombination med yttlig hypertermi.

Jämförbarhet av kliniska data mellan olika kombinerade behandlingsscheman för hypertermi (HT) i kombination med radioterapi (RT) hämmas emellertid av de mycket individuella egenskaperna hos återkommande bröstcancer (LRBC).

Tumörstorleken som varierar allt från mikroskopiskt små lesioner till storskalig cancer *en cuirasse*, beskrivs som en av de viktigaste prognostiska faktorerna. Men i kliniska studier och analyser av LRBC har tumörstorlek hittills rapporterats på ett mycket heterogent sätt. Därför utvecklade Notter en enkel

genomförbar storleks klassificering för utvärdering av de 201 patienter som ingick i studien.

Storlek klassificeringen visar sig vara väl genomförbar och möjliggör bedömning av fördelar och begränsningar av kombinationen HT+RT vid behandlingen av olika tumörstorlekar. Den förbättrar även jämförbarheten av data och stratifieringen av prognosgrupper, vilket hjälper till att styra beslutet mellan kurativ och palliativ avsikt med behandlingen.

Med hjälp av denna klassificering, resulterar den retrospektiva analysen av 201 patienter som behandlats med kontaktfri, termografi kontrollerad wIRA-HT omedelbart följt av hypofraktionerad RT under 5 veckor med 4 Gy, en gång per vecka i en hög klinisk total svarsfrekvens och en tillfredsställande lokal kontrollfrekvens även i stora tumörer av LRBC. Låg toxicitet möjliggör upprepade återbestrålningar vid nya recidiv.

Tumörsvarsfrekvensen av kompletta remissioner (CR-frekvensen) minskade med ökande tumörutbredning:

76 % i rKlass I, tumör utbredning $< 100 \text{ cm}^2$

61 % i rKlass II tumör utbredning $> 100 \text{ cm}^2$

36 % i rKlass III. II + tumör på kontralateral bröstvägg eller bukvägg

1 CR i rklass IV. III + tumör på ryggen.

På motsvarande sätt svarade partiella tumörsvarsfrekvensen (PR-frekvensen) med tumörstorleken.

Den objektiva tumörsvarsfrekvensen OR(CR + PR) var

100 % i rKlass I,

97 % i rKlass II,

97 % i rKlass III

85 % i rKlass IV. (Notter et al., 2020)

Van Dieren och medarbetare presenterade 2024 en systematisk genomgång av immunologiska synergier för att förstärka strålningsinducerade abskopala effekter med kombinerad strålbehandling och hypertermi (Van Dieren et al., 2024).

Den abskopala effekten är ett systemiskt immunsvaret som kännetecknas av metastasregression på platser långt från den bestrålade lesionen. Deras systematiska översikt syftar till att utforska de immunologiska verkningsmekanismerna som ligger till grund för den abskopala effekten och att undersöka

hur hypertermi (HT) kan öka chanserna att strålbehandling (RT) utlöser systemiska antitumörimmunsvär.

Deras recension indikerar att HT och RT har både komplementära och synergistiska immunologiska effekter. Båda metoderna utlöser frisättning av farosignaler (DAMP), vilket främjar cytokin- och kemokin-sekretion, som medför ökad T-cellsinfiltration i tumören och underlättar celldöd.

Båda behandlingarna uppreglerar extracellulärt *Heat Shock Protein* HSP70, som kan förstärka DAMP's igenkänning av makrofager och Dendritceller DC, vilket leder till starkare tumörantigen presentation och CTL-medierat immunsvär.

Dessutom kan den kombinerade ökningen av celladhesionsmolekyler (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, L-selektin) förbättra leukocytadhesionen till tumörer, förbättra lymfocyt trafiken och öka systemiska antitumöreffekter.

Dessutom orsakar HT vasodilatation och förbättrar blodflödet, vilket kan förstärka Abskopal effekten. De föreslår kombinationen av lokal strålbehandling med omfattande helkroppshypertermi för att optimalt förbättra chanserna att utlösa den abskopala effekten som medieras av immunsystemet (Van Dieren et al., 2024).

Även om tumör och dess mikromiljö (TME) är mycket immunosuppressiva. på grund av utsöndringen av TGF- β och närvaron av MDSC, M2-typ makrofager och T_{regs}, indikerar den kombinerade metoden reduktion av immunosuppressionen.

Därför borde förmågan att göra den immunosuppressiva TME mer immunstimulerande utforskas ytterligare. Studier är motiverade för att bekräfta att den immunologiska potentialen hos kombinerad HT + RT, erbjuder hopp om innovativa cancerbehandlingar (Van Dieren et al., 2024).

IV Kliniska försök med kombinerad Immuno-Strål-Terapi

Persson presenterade 2025 en berättelse om att kombinera immunterapi med ultrahypofraktionerad strålbehandling i "*Acta Scientiarum Lundensia*" (Persson, 2025).

I prekliniska djurmodeller kan kombinerad strålbehandling och CTLA-4-blockad inducera tumörregression och minska metastaser (t.ex. lungmetastaser).

Hypofraktionerad strålbehandling (t.ex. 8 Gy×3 fraktioner) är särskilt effektiv för att inducera abскопala effekter, som involverar immunsvaret även utanför strålningsfältet (Formenti, 2017). Mekanismer som cGAS-STING-vägen och enzymet Trex1 påverkar immunsvaret mot strålning.

PD1 blockad i kombination med Ultra-Hypo-fraktionerad strålning (8 Gy × 3) ökar antitumörimmuniteten och abскопala effekter. Kombinationen aktiverar T-celler och minskar immunsuppressiva myeloid-härledda suppressorceller (MDSC). Dendritiska cellvacciner kan förbättra immunsvaret, men deras kliniska effekt är fortfarande begränsad.

Kliniska prövningar med PD1 blockad i kombination med konventionell strålbehandling visar emellertid inga signifikanta förbättringar i progressionsfri överlevnad (Lee et al., 2021). Effekten av strålning på tumördränerande lymfkörtlar tros även påverka immunterapins effektivitet negativt (Koukourakis and Giatromanolaki, 2022).

Hypo-Fraktionerad strålbehandling där färre men högre fraktions doser av strålning används, jämfördes med konventionell fraktionering för olika cancerformer:

Kliniska studier av Ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling, med endast en 8 Gy-fraktion per vecka, kan emellertid potentiellt förstärka effekten av immunterapi genom att minska tumörens immunsuppressiva miljö och stimulera antitumörimmunitet.

Kombinationsbehandling av Huvud- och hals cancer med *Nivolumab* och 2-3 fraktioner ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling visade höga objektiva svarsfrekvenser (80 %) och god tolerabilitet (Koukourakis et al., 2023).

Kombinationsbehandling av Icke-småcellig lungcancer med Ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling kombinerad med antiPD1-immunoterapi gav en objektiv svarsfrekvens på 81,8 % och långvarig lokal kontroll (Filippatos et al., 2023).

V. Epilog

Notter och medarbetare presenterade 2020 en utvärdering av terapeutiska resultat av kontaktfri, termografi kontrollerad vattenfiltrerad infraröd-ytlig hypertermi (45 - 60 min till tumör temperatur: 42 - 43°C), omedelbart följt av hypo-fraktionerad återbestrålning, bestående av en 4 Gy fraktion strålning. Detta upprepades fyra gånger en gång i veckan upp till en totalt dos på 20 Gy, resulterade i höga totala svarsfrekvenser även i stora tumörer (Notter et al., 2020).

Goda behandlingsresultat av av ytligt återkommande bröstcancer har även rapporterats vid kombinerad konventionell lågdos strålbehandling och mikrovågsinducerad hypertermi (Lindholm et al., 1995). Därför borde även mikrovågs inducerad hypertermi kunna övervägas i kombination med ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling (UHFRT).

Vid ökad fraktions-stråldos upp till 8 Gy skulle behandlingen kunna delas upp i tre moment med halva fraktionsdosen före och halva dosen efter hypertermibehandlingen en gång per vecka:

- 1 Strålbehandling (4-8 Gy)/2
- 2 Hypertermi 45 - 60 min till tumör-temperatur: 42 - 43°C
- 3 Strålbehandling (4-8 Gy)/2

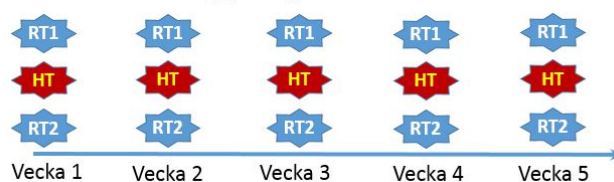
Härigenom skulle man undvika frågan om hypertermi skall administreras före eller efter strålbehandlingen. Dessutom skulle man få stora möjligheter att individanpassa behandlingen efter tumörens storlek och respons genom att variera fraktions stråldos och antalet behandlingar till max fulldos 24 Gy.

Studier är motiverade för att bekräfta om den immunologiska potentialen hos kombinerad mikrovågsinducerad HT+UHFRT, kan användas rutinmässigt vid cancer-behandlingar.

RT1: Strålbehandling (4-8 Gy)/2

HT: Hypertermi 45 - 60 min till tumörtemperatur: 42 - 43°C

RT2: Strålbehandling (4-8 Gy)/2



Figur 7

Mikrovågsinducerad hypertermi i kombination med ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling med uppdelning av fraktions-stråldos (4-8 Gy per fraktion i tre moment med halva fraktionsdosen före och halva dosen efter hypertermi behandlingen en gång per vecka upp till en total stråldos på max 24 Gy.

För patienter med begränsade alternativ med recidiv efter tidigare behandlingar, visar återbehandling med Ultra-Hypo-fraktionerad strålbehandling lovande resultat i kombination med antiPD1-immunterapi (Koukourakis et al., 2023). Den ökade tolerabiliteten och förbättrade immunförsvaret stödjer ytterligare studier för behandlingsprotokoll med mikrovågsinducerad hypertermi (Persson, 2025).

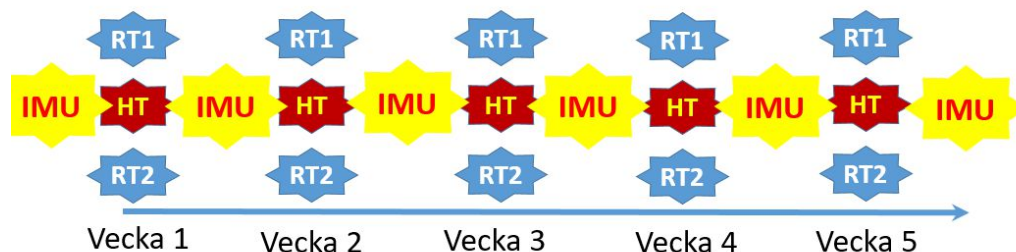
Med en kombination av regional mikrovågs inducerad hypertermi och Ultra-hypo-fraktionerad strål-behandling, bestående av 4-8 Gy en gång i veckan i kombination antiPD1-immunoterapi borde resultera i ännu bättre svars frekvens även med begränsad antiPD1-behandling för att reducera immunrelaterade biverkningar (irAE).

RT1: Strålbehandling (4-8 Gy)/2

HT: Hypertermi 45 - 60 min till tumörtemperatur: 42 - 43°C

RT2: Strålbehandling (4-8 Gy)/2

I MU: Immunoterapi med antiPD1 , vaccin eller annat



Figur 8

Mikrovågsinducerad hypertermi i kombination med ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling med uppdelning av fraktions-stråldos (4-8 Gy per fraktion i tre moment med halva fraktionsdosen före och halva dosen efter hypertermibehandlingen en gång per vecka i kombination med t. ex. antiPD1-immunterapi (IMU) till en fulldos på max 24 Gy.

Även om antiPD1-immunoterapi tolereras väl, har den en unik biverkningsprofil med immunrelaterade biverkningar (irAE). Biverkningar av immunoterapi observeras oftast i huden, mag-tarmkanalen, levern, lungorna och endokrina systemen. Mindre vanliga biverkningar kan inkludera neurologisk, hematologisk, hjärt-, okulär eller reumatologisk inblandning (Barquín-García et al., 2019).

Andra kliniskt verifierade Immunoterapi-regimer (IMU) kan därför också övervägas såsom Tumör- och Dendrit-vaccin eller annat (Persson, 2025).

Referenser

- Bagge, R. O., Mattsson, J. & Hafström, L. 2014. "Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities - Long-term follow-up of a randomised trial." *International Journal of Hyperthermia* 30 (5):295-298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
- Baronzio, G. F. 2006. "Introduction". *Hyperthermia In Cancer Treatment: A Primer*. . MedicalIntelligence Unit. Berlin: : Springer.
- Barquín-García, A., Molina-Cerrillo, J., Garrido, P., Garcia-Palos, D., Carrato, A. & Alonso-Gordoa, T. 2019. "New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects?" *European journal of internal medicine* 66:1-8. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.020.
- Bengmark, S., Hafstrom, L., Jeppsson, B., Jonsson, P. E., Nagasue, N., Persson, B., Sundquist, K., Szelecszky, M. & Tranberg, K. 1982. "New principles in liver surgery." *Zentralblatt Fur Chirurgie* 107 (12):689-696.
- Bolmsjo, M., Hafstrom, L., Hugander, A., Jonsson, P. E. & Persson, B. 1982. "Experimental set-up for studies of microwave-induced hyperthermia in rats." *Physics in Medicine and Biology* 27 (3):397-406. doi: 10.1088/0031-9155/27/3/006.
- Erichsen, C., Bolmsjo, M., Hugander, A. & Jonsson, P. E. 1985. "Blockage of the hepatic-artery blood-flow by biodegradable microspheres (spherex) combined with local hyperthermia in the treatment of experimental liver-tumors in rats." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 109 (1):38-41. doi: 10.1007/bf01884252.
- Filippatos, K., Koukourakis, I. M., Anevlavis, S., Giaktzidis, A. & Koukourakis, M. I. 2023. "Ultra-Hypofractionated Re-Irradiation with Anti-PD-1 Immunotherapy for Locoregionally Recurrent (after Radical Chemo-Radiotherapy) Non-Small Cell Lung Cancer." *Cancers* 15 (20):5083. doi: 10.3390/cancers15205083.
- Formenti, S. C. 2017. "Optimizing Dose Per Fraction: A New Chapter in the Story of the Abscopal Effect?" *International journal of radiation oncology, biology, physics* 99 (3):677-679. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.028.
- Hafstrom, L. & Naredi, P. 1998. Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia TNF α and melphalan.: Swedish experience. Workshop on Research and Clinical Application of Isolated Liver Perfusion for Hepatic Tumors, Feb 28-Mar 01 1997 Hannover, Germany. 120-126.
- Hafstrom, L., Nobin, A., Persson, B. & Sundqvist, K. 1980a. "Effects of catecholamines on cardiovascular-response and blood-flow distribution to normal tissue and liver-tumors in rats." *Cancer Research* 40 (2):481-485.
- Hafstrom, L., Persson, B. & Sundqvist, K. 1980b. "Influence of vasoactive drugs on blood-flow in subcutaneous tumors - an experimental-study in rats." *Journal of Surgical Oncology* 14 (4):359-366. doi: 10.1002/jso.2930140410.

- Hugander, A., Erichsen, C., Jonsson, P. E. & Bolmsjo, M. 1983. "Local hyperthermia in combination with hepatic-artery occlusion by degradable starch microspheres in rats with liver-tumors." *Strahlentherapie* 159 (6):374-375.
- Koukourakis, I. M., Giakzidis, A. G. & Koukourakis, M. I. 2023. "Anti-PD-1 immunotherapy with dose-adjusted ultra-hypofractionated re-irradiation in patients with locoregionally recurrent head and neck cancer." *Clinical and Translational Oncology* 25 (10):3032-3041. doi: 10.1007/s12094-023-03172-y.
- Koukourakis, M. I. & Giatromanolaki, A. 2022. "Tumor draining lymph nodes, immune response, and radiotherapy: Towards a revisal of therapeutic principles." *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* 1877 (3). doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188704.
- Lee, N. Y., Dunn, L. A., Ferris, R. L., Psyrris, A., Haddad, R. I., Tahara, M., Bourhis, J., Harrington, K., Chang, P. M. H., Lin, J. C., Razaq, M. A., Teixeira, M. M., Lövey, J., Chamois, J., Rueda, A., Hu, C., Dvorkin, M. V., De Beukelaer, S., Pavlov, D., Thurm, H. & Cohen, E. 2021. "Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 22 (4):450-462-462. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3.
- Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Mercke, C., Nilsson, P. & Persson, B. 1982a. "Local ionizing-radiation with and without microwave induced hyperthermia in superficial malignant-tumors in brain." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 157:145-146.
- Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Nilsson, P., Hertzman, S. & Persson, B. 1983. "Microwave-induced hyperthermia and ionizing-radiation - technique and preliminary clinical-results." *Strahlentherapie* 159 (6):379-379.
- Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Nilsson, P., Hertzman, S. & Persson, B. 1985. "Microwave-induced hyperthermia and ionizing-radiation - clinical-results." *Strahlentherapie* 161 (9):543-543.
- Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Nilsson, P. & Persson, B. 1982b. "Microwave-induced hyperthermia and ionizing-radiation - preliminary clinical-results." *Acta Radiologica Oncology* 21 (4):241-254. doi: 10.3109/02841868209134013.
- Lindholm, C. E., Kjellen, E., Nilsson, P., Weber, L. & Hill, S. 1995. "Prognostic factors for tumor response and skin damage to combined radiotherapy and hyperthermia in superficial recurrent breast carcinomas." *International Journal of Hyperthermia* 11 (3):337-355. doi: 10.3109/02656739509022470.
- Lindner, P., Fjälling, M., Hafström, L., Kierulff-Nielsen, H., Mattsson, J., Scherstén, T., Rizell, M. & Naredi, P. 1999. "Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumour necrosis factor alpha and melphalan." *European Journal of Surgical Oncology* 25 (2):179-185. doi: 10.1053/ejso.1998.0623.
- Moller, P. H., Lindberg, L., Henriksson, P. H., Persson, B. R. R. & Tranberg, K. G. 1996. "Temperature control and light penetration in a feedback interstitial laser thermotherapy system." *International Journal of Hyperthermia* 12 (1):49-63. doi: 10.3109/02656739609023689.
- Moller, P. H., Lindberg, L., Henriksson, P. H., Persson, R. R. & Tranberg, K. G. 1995. "Interstitial laser thermotherapy: Comparison between bare fibre and sapphire probe." *Lasers in Medical Science* 10 (3):193-200. doi: 10.1007/bf02133331.

- Nilsson, P. & Persson, B. 1985. "Computer controlled microwave system for clinical hyperthermia." *Physics in Medicine and Biology* 30 (4):283-292-292. doi: 10.1088/0031-9155/30/4/001.
- Nilsson, P., Persson, B., Kjellen, E., Lindholm, C. E. & Landberg, T. 1982. "Technique for microwave-induced hyperthermia in superficial human tumours." *Acta Oncologica* 21 (4):235-23. doi: 10.3109/02841868209134012.
- Notter, M., Thomsen, A. R., Nitsche, M., Hermann, R. M., Wolff, H. A., Habl, G., Münch, K., Grosu, A.-L. & Vaupel, P. 2020. "Combined wIRA-Hyperthermia and Hypofractionated Re-Irradiation in the Treatment of Locally Recurrent Breast Cancer: Evaluation of Therapeutic Outcome Based on a Novel Size Classification." *Cancers* 12 (3):606. doi: 10.3390/cancers12030606.
- Peeken, J. C., Vaupel, P. & Combs, S. E. 2017. "Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?" *Frontiers in Oncology* 7. doi: 10.3389/fonc.2017.00132.
- Persson, B., R, R. 2025. "A Story of Combining Immunotherapy with Ultra-Hypo-Fractionated Radiation Therapy. ." *Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013*, 2025 (001):1-62.
- Rizell, M., Mattson, J., Cahlin, C., Hafström, L., Lindner, P. & Olausson, M. 2008. "Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma." *Melanoma Research* 18 (2):120-126. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282f8e3c9.
- Robins, H. I., Hugander, A. & Cohen, J. D. 1989. "Whole-body hyperthermia in the treatment of neoplastic disease." *Radiologic Clinics of North America* 27 (3):603-610.
- Ryden, S., Strand, S. E., Palmer, J., Stenram, U., Hafstrom, L. & Persson, B. 1982. "A scintillation camera technique for measurements of the reticuloendothelial function - comparison of different methods for measuring res function." *European Journal of Nuclear Medicine* 7 (1):16-21. doi: 10.1007/bf00275239.
- Sundqvist, K., Hafstrom, L. & Persson, B. 1978. "Measurements of total and regional tumor blood-flow and organ blood-flow using Tc-99m) labeled microspheres - experimental-study in rats." *European Surgical Research* 10 (6):433-443. doi: 10.1159/000128035.
- Tranberg, K. G., Moller, P. H., Hannesson, P. & Stenram, U. 1996. "Interstitial laser treatment of malignant tumours: Initial experience." *European Journal of Surgical Oncology* 22 (1):47-54. doi: 10.1016/s0748-7983(96)91451-1.
- Van Dieren, L., Quisenberts, T., Licata, M., Beddok, A., Lellouch, A. G., Ysebaert, D., Saldien, V., Peeters, M. & Gorbashieva, I. 2024. "Combined Radiotherapy and Hyperthermia: A Systematic Review of Immunological Synergies for Amplifying Radiation-Induced Abscopal Effects." *Cancers* 16 (21). doi: 10.3390/cancers16213656.
- van Dijk, J. D., Schneider, C., van Os, R., Blank, L. E. & Gonzalez, D. G. 1990. "Results of deep body hyperthermia with large waveguide radiators,." *Adv. Exp. Med. Biol*, 267:315-319.
- Warren, S. 1935. "Preliminary Study of Effect of Artificial Fever upon Hopeless Tumor Cases. ,." *American Journal of Roentgenology*, 33.
- Westermarck, F. 1898. "Über die Behandlung des Ulcerirrendes Cervixcarcinoms. MittelKonstanter Wärme (in german)." *ZBL Gynakol*. 22: .