



LUND UNIVERSITY

Nästa generations tumörbehandling

Kap. I. Prolog till Pre-kirurgisk intermittent strålbehandling och immunterapi.

Persson, Bertil R

Published in:
Acta Scientiarum Lundensia

2026

Document Version:
Förlagets slutgiltiga version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
Persson, B. R. (2026). Nästa generations tumörbehandling: Kap. I. Prolog till Pre-kirurgisk intermittent strålbehandling och immunterapi. . *Acta Scientiarum Lundensia*, 2026-001.

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



Nästa generations tumörbehandling?

**Kapitel I. Prolog till pre-kirurgisk intermittent
strålbehandling med immunterapi
 ψ RIT**

Bertil RR Persson

Citation: (Acta Scientiarum Lundensia ISSN 1651-5013)

Persson BRR (2026) "Nästa generations tumörbehandling?"

Kap. I. Prolog till Pre-kirurgisk intermittent strålbehandling och immunterapi.

Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013, Vol. 2026-001, pp. 1-16.

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 2026

Nästa generations tumörbehandling?

Kapitel 1. Prolog till Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunterapi

ψ RIT

”Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy”

Kapitel I Prolog till Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling i kombination med Immunterapi

1.1 Mikrovågs Hypertermi och strålbehandling 1980 – 1990

Som professor i Medicinsk Radiofysik och chef för Sjukhusfysiken vid Lunds universitetssjukhus var det nära samverkan med onkologi och strålterapi.

En av mina radiofysik 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 (Persson, 2025).

Med en speciell mikrovågs-applikator behandlades i en pre-klinisk studie tumörer implanterade på flanken av möss. Efter att det visat sig att tumörerna försvann hos möss som behandlats med en kombination av hypertermi och strålbehandling utvecklades metoden till behandling av patienter. Med en vågledare applikator ansluten till egen-utvecklad mikrovågs utrustning behandlades tumörer lokalt på patienter med bröstcancer recidiv (Nilsson and Persson, 1985, Nilsson et al., 1982).

I samarbete med docenten Torsten Landberg i Lund och doktranden onkologläkaren i Malmö Claes-Ebbe Lindholm startades en klinisk studie med hypertermi behandling av patienter med återkommande tumör på bröstkorgen s.k.

Nästa generation av tumörbehandling?

recidiv, vilka var svåra att behandla eftersom patienten redan fått full konventionell strålbehandling med total absorberad dos på ca. 60 Gy (Lindholm et al., 1982).

Till forskningens dag 1983 fick jag uppdraget att förevisa hypertermi-utrustningen för H.M. kung Carl XVI Gustav och H.M. drottning Silvia.



Figur 1-1

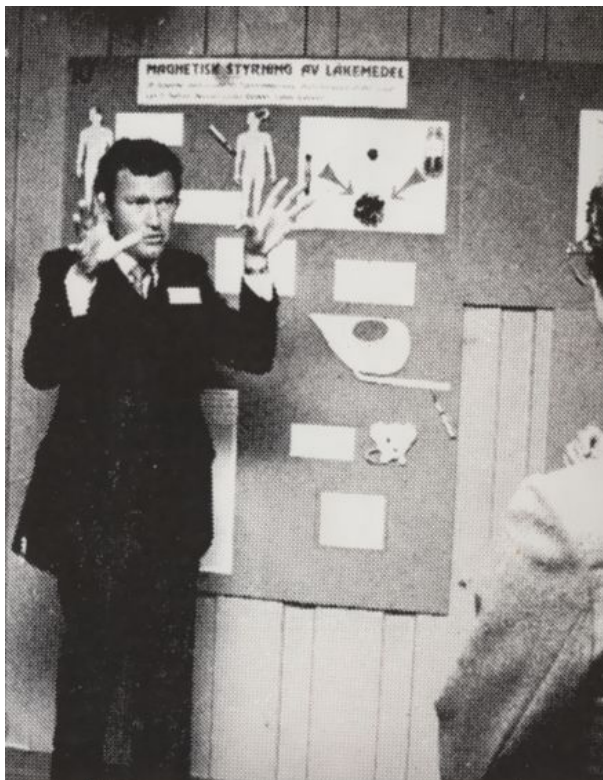
På Forskningens dag 1983, står jag vid min presentation inför H.M. kung Carl XVI Gustav.

Till höger i bild skymtar kontrollpanelen till vår egen-utvecklade hypertermi utrustning med IMSAI datorn.

I vänster hand håller jag applikatorn för behandling av patienter.

Vid presentationen på forskningens dag 1983 deltog också neurokirurgen Leif G Salford som för både HM kungen och drottningen presenterade sin idé att behandla hjärntumörer (Gliom) med magnetiska partiklar laddade med cytostatika..

Nästa generation av tumörbehandling?



Figur 1-2

Bredvid mig vid presentationen på forskningens dag 1983 stod neuro- kirurgen Leif G Salford som för H.M. kungen och drottningen presenterade sin idé om att behandla hjärntumörer (Gliom) med magnetiska partiklar laddade med cytostatika.

Det visade sig att Leif och jag hade många gemensamma intressen och detta kungliga sammanträffande blev början till ett långt och fruktsamt forsknings samarbete.

1.2 “Brain Immune Gene Tumour Therapy” (BRIGTT).

Professorn i Neurokirurgi Leif G, Salford vid Lunds Universitet initierade vid millennium-skiftet en klinisk studie som på engelska benämndes: “Brain Immune Gene Tumour Therapy” (BRIGTT) (Salford et al., 2001a, Salford et al., 2002, Salford et al., 2001b, Salford et al., 2022).

En vaccinationsregim som förstärker effektor funktionerna hos aktiverade cytotoxiska T-celler (CTL) och samtidigt ökar antalet lymfoida celler antogs kunna ge en effektiv terapi mot hjärntumören malignt gliom (GBM).

Ett specifikt tumörvaccin framställdes baserat på tumörceller som extraherades ur tumörvävnad från de gliom-patienter Salford opererat. Efter separation av tumörcellerna, transfekterades de med ett Adenovirus som hade genetisk information för produktion av humant interferon-gamma (IFN γ). Med min medverkan bestrålades de transfekterade cellerna med gammastrålning så att tumörcellerna inte skulle kunna föröka sig efter att de administrerats till patienten.

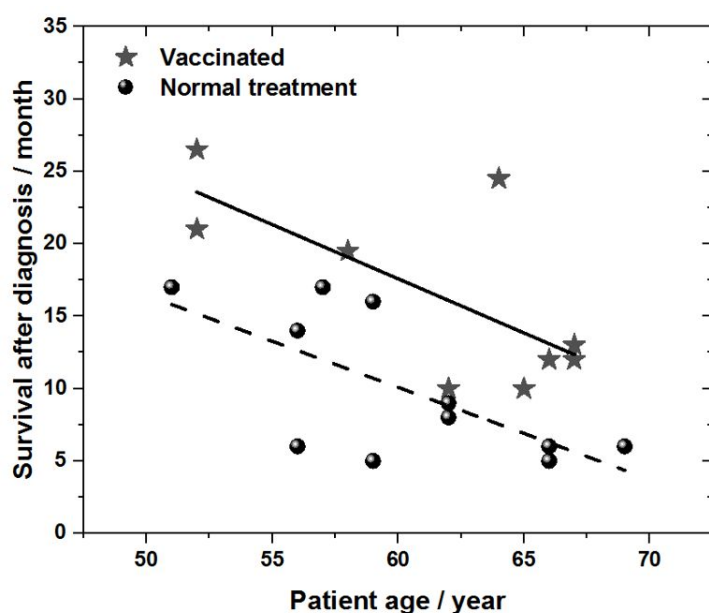
Nästa generation av tumörbehandling?

Efter bestrålningen undersöktes cellerna med avseende på graden av IFN γ -produktion, med hjälp av ELISA-mätningar (Baureus-Koch et al., 2004).

Till patienter som fått tumör recidiv administrerades de med sitt personliga tumörvaccin under huden på armen för aktivering av immun-systemet och produktion av specifikt aktiverade tumör dödande T-lymfocyter (CTL). Dessa passerar genom blod-hjärnbarriären in i hjärnparenkymet där de skulle eliminera både tumör recidiv och migrerande "gerilla"-celler i den omgivande hjärnan (Salford et al., 2001a, Salford et al., 2002, Salford et al., 2001b, Salford et al., 2022).

Den kliniska studien omfattade nio patienter, mellan 50 och 69 år, som tidigare programenligt behandlats med kirurgi och konventionell strålbehandling utan biverkningar eller toxicitet. De immuniserades mellan 8 och 14 gånger med sitt personliga tumörvaccin. Neurologisk status och livskvalitet var oförändrad under immunterapin. I studien ingick även en kontrollgrupp på elva gliom-patienter som endast primärt hade behandlats programenligt med kirurgi och standard strålbehandling.

För gruppen av de patienter som immuniserades med sitt personliga vaccin blev den totala median-överlevnads tiden 488 dagar (16,1 månader) vilket var signifikant längre ($p < 0,05$) jämfört med 271 dagar (9,0 månader) hos patienterna i den matchade kontrollgruppen. De immuniserade patienternas överlevnadstid var också signifikant längre jämfört med alla GBM-patienter som tidigare behandlats på samma klinik i Lund under samma period och med andra kontrollgrupper inom samma ålderskohort (Salford et al., 2022).



Figur 1-3.

Överlevnad efter diagnos hos nio gliompatienter behandlade med vaccination efter tidigare behandlats med kirurgi och efterföljande standard strålbehandling samt med och 11 patienter som endast behandlades med kirurgi och efterföljande strålbehandling enbart (Salford et al., 2022)..

Regressionsformler:

Överlevnad vaccinerade = $62 - 0,75 \times \text{Ålder}(\text{år}); \text{månader}$

Överlevnad (endast normalt behandlade) (streckad linje)

= $46 - 0,64 \times \text{Ålder}(\text{år})$

Nästa generation av tumörbehandling?

Roszman och medarbetare visade emellertid att eliminering av alla gliomtumör celler inte sker ens då CNS-tumörer exponeras med stora populationer av T-lymfocyter (Roszman et al., 1991).

Detta väckte frågan om immunisering med tumörvaccin kunde kombineras med någon annan terapi. Närmast till hands låg strålterapi som vi tidigare framgångsrikt använt för behandling av bröstcancer-recidiv i kombination med hypertermi (Lindholm et al., 1982).

1.3 Strålning i kombination med Immunterapi med tumörvaccin

I Lund startade sålunda en studie av strålterapi kombinerad med vaccin av interferon-gamma utsöndrande syngena tumörceller. Försöken började år 2001 med den tumörmodell som använts vid den prekliniska forskning som låg till grund för Salfords kliniska BRIGTT-studie som refererats ovan (Persson et al., 2003).

Försök genomfördes med intracerebrala tumörer på 44st Fischer-344 råttor som inokulerats i hjärnan med 5000 N29 tumörceller. Råttorna arrangerades i 6 grupper som visas i Tabell 1-1.

Tabell 1-1

Djuren med intracerebrala tumörer arrangerades i följande grupper:

Gruppnummer	Behandling	Antal djur
B1	Kontroller utan behandling	6
B2	Strålning en fraktion 5 Gy	8
B3	Strålning en fraktion 15 Gy	8
B4	Immunisering med vaccin 3 gånger	6
B5	Strålning 5 Gy + Immunisering	8
B6	Strålning 15 Gy + Immunisering	8

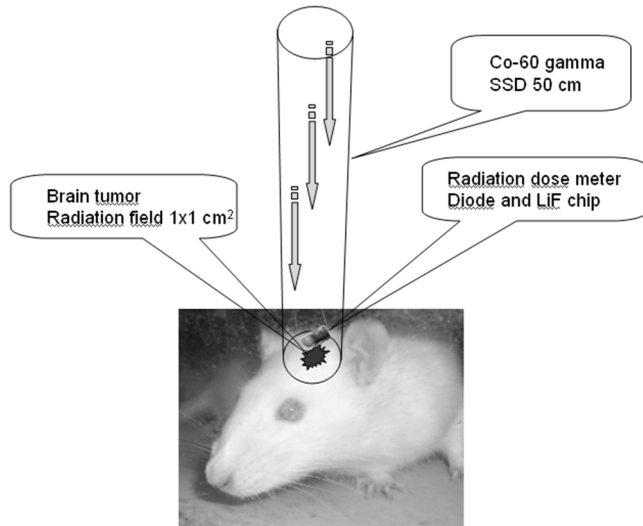
En vecka efter inokuleringen då djuren utvecklat intracerebrala tumörer bestrålades de med en enda fraktion, såsom visas i figur 1-4,. Den absorberad stråldosen var antingen 5 eller 15 Gy mätt med ett TLD-chip placerat bredvid tumören under en fältbolus.

Inom en timme efter strålbehandlingen skedde immunisering av djuren i grupperna B5 & B6 med i.p. injektion av tre miljoner strålsteriliserade (70 Gy)

Nästa generation av tumörbehandling?

syngena IFN γ -utsöndrande N29-celler. Vaccineringen av djuren upprepades även 14 och 28 dagar efter bestrålningen.

Djuren observerades dagligen med avseende på symtom av växande tumör och avlivades då de var starkt påverkade av växande tumör. Tumören resekterades och undersöktes histopatologiskt med avseende på infiltrerande lymfocyter.



Figur 1-4

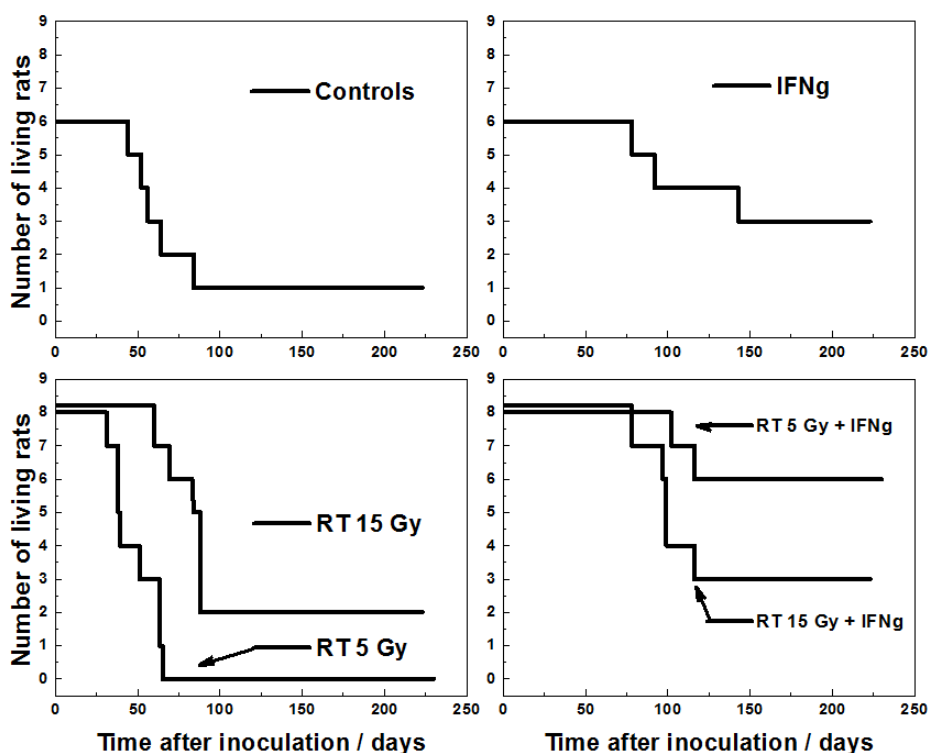
Bestrålning av Intracerebral rått-tumör med en strålnings fältstorlek kollimerad för att täcka hela hjärnan (1x1 cm²).

Med jonisationskammare och TLD-dos sensor mättes den adsorberade dosen till antingen 5 eller 15 Gy. Ett 5 mm tjockt ark av vävnadsekvivalent bolus placerades över huvudet för uppbyggnad av absorberad dos.

I **Figur 1-5** visas diagram av antal överlevnande efter inokuleringen (tid =0) av råttor i de olika grupperna med olika behandling och kontroller utan behandling.

- Av kontrollerna utan behandling överlevde en av 8, vilket var extremt ovanligt.
- Immunterapi utan strålning: 2 av 6 behandlade djur överlevde (ca 33%).
- Enbart strålbehandling en gång med 5 Gy resulterade inte i några överlevare,
- Strålbehandling med 15 Gy resulterade i att 2 av 8 djur överlevde (ca 25%).
- Immuniseringsterapi 3 gånger kombinerat med 15 Gy strålterapi resulterade i att fem av åtta överlevde (63%)
- Immuniseringsterapi kombinerat med 5 Gy resulterade i att sex av åtta behandlade djur överlevde (ca.75%).

Nästa generation av tumörbehandling?



Figur 1-5

Överlevnadsdiagram av antalet råttor med intracerebralt implanterade N29-tumörkontroller (övre till vänster), Immunisering med syngena N29-tumörceller (övre till höger); strålbehandling enbart (nedre till vänster) och en kombination av strålbehandling och immunisering (nedre höger (Persson et al., 2010)).

Strålbehandling med endast en fraktion strålning med 5 Gy kombinerat med immuniseringsterapi gav ett överraskande resultat som ingen annan tidigare behandlingsform av maligna gliom hade uppnått.

Resultaten presenterades vid "Society of Neuro Oncology" årsmöte 2003 i Keystone USA (Persson et al., 2003).

Persson, och medarbetarna, Catrin Bauréus-Koch, Gustav Grafström, Per Engström, Arne Brun, Bengt Widegren, och Leif G. Salford, presenterade 2003 den terapeutiska effekten av strålbehandling i kombination med immunisering med syngena IFN-gamma-utsöndrande tumörceller på N29- och N32-hjärntumörer implanterade subkutan på flanken eller i hjärnan hos Fischer 344-råttor (Persson et al., 2003).

Syftet var att studera den terapeutiska effekten av strålbehandling i kombination med intraperitoneala injektioner av syngena interferon-gamma-utsöndrande tumörceller för att förstärka immunreaktionerna mot N29- eller

Nästa generation av tumörbehandling?

N32-gliomtumörer implanterade antingen subkutant (endast N29) eller i hjärnan (Caudate Nucleus) hos Fischer 344-råttor (Persson et al., 2003).

Antalet djur i studien bedömdes emellertid vara alltför liten för att den skulle kunna användas i någon doktorsavhandling. Men några anslag för att styrka effekten av intermittent hypofraktionerad strålbehandling och fortsatta studier med upprepade fraktioner beviljades inte heller (Luk 4:24; Joh 4:44). Så resultaten hamnade i byrålådan!

Liknande observationer gjordes emellertid samtidigt av andra forskare.

Graf och medarbetare presenterade 2002 resultaten av immunisering genom s.c. injektion av bestrålade syngena tumörceller som inducerar lokalisering av T-celler (CTL) till Fischer-344-råttor med intrakraniella implanterade T9-glioblastom tumörer. Denna procedur medförde dock inte någon botande effekt utan verkade istället förstärka tumörprogression (Graf et al., 2002).

De fann emellertid att kombinationen av immunisering och strålnings-exponering i råttmodeller visade ett ökat terapeutiskt svar på T9-glioblastom, och att total remission av tumörer förekom hos nästan 50 % av djuren. (Graf et al., 2002). Dessutom utvecklade djuren gliomspecifik immunitet genom strålbehandling kombinerad med cellulär vaccination.

Samtidig administrering av cellulär immunisering och strålbehandling hämmade således tumören från att producera immunosuppressiva faktorer, vilket gynnade ett antitumörsvar (Graf et al., 2002).

Lumniczky och medarbetare rapporterade år 2002 att den terapeutiska effekten i en hjärn-tumörmodell för musgliom (GL261) ökar genom att kombinera cytokin-producerande cancercell-vacciner och lokal konventionell strålbehandling (Lumniczky et al., 2002).

Hjärntumör bärande möss med olika cytokinproducerande vacciner, framställda genom *in-vitro-transfektion* av GL261 musgliom-celler med olika adenovirala vektorer (IL-4, IL-6, IL-7, GM-CSF, TNF γ , LIF, LT). De vaccin som producerade IL-4 eller GM-CSF visade sig eliminera 20-40 % av tumörerna hos mössen.

Genom att kombinera lokal tumörbestrålning och vaccination med syngena tumörceller transfekterade med GM-CSF, IL-4, eller IL-12 vektorer eliminerades emellertid omkring 80-100 % av tumörerna hos de gliombärande mössen. Hög

Nästa generation av tumörbehandling?

effektivitet av kombinerad behandling bibehölls även under suboptimala förhållanden där ingen av modaliteterna ensamt botade någon av mössen (Lumniczky et al., 2002).

Dessa experimentella fynd i rått- och mus-modeller tyder på att vaccinationsterapi kan öppna en ny potential i den kliniska behandlingen av högggradigt gliom när den appliceras som adjuvans till befintliga behandlingsmodaliteter såsom strålterapi (Graf et al., 2002, Lumniczky et al., 2002).

Efter att jag 2005 blivit emeritus professor presenterades emellertid resultaten från Lunda studien i tidskriften "*Radiation Research*" med benäget bistånd från Silvia C. Formenti, och Sandra Demaria i USA som deltog i ESTRO mötet i Göteborg 2008. Där presenterade de resultaten av immunförmedlad hämning av bröstcancer metastaser med lokal strålbehandling kombinerad med CTLA-4-blockad, alternativt vaccination (Demaria et al., 2005, Newcomb et al., 2006, Persson et al., 2010).

Lunda studien blev även uppmärksammas vid "The *International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*" (BMEI 2008) i Sanya, Hainan, China (Persson et al., 2008).

1.4 Nästa generations tumörbehandling?

Nu efter 20 år har Intermittent-Hypo-fraktionerad Strålterapi med en fraktion per vecka i kombination både med hypertermi (iRHT) eller ICI-immunterapi (iRIT) framgångsrikt prövats kliniskt på patienter som efter genomgången konventionell terapi fått återkommande tumörer (dock inte gliom) (Notter et al., 2020, Koukourakis et al., 2023, Filippatos et al., 2023).

Denna prolog är kapitel 1 till "***Nästa generations tumörbehandling ?***" som följs av följande kapitel:

I kapitel 2 diskuteras Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunterapi ψ RIT

I kapitel 3 diskuteras Pre-Kirurgisk Strålbehandling och Immunterapi av tumörer i CNS.

Nästa generation av tumörbehandling?

I kapitel 4 diskuteras Intermittent Strålbehandling med Immunterapi och hypertermi

I kapitel 5 diskuteras dynamisk Elektro Puls Terapi med och utan strålterapi i kombination med immunterapi och hypertermi

I kapitel 6 Efterord och summering.

1.5 Referenser

- Baurès-Koch, C., Nyberg, G., Widegren, B., Salford, L.G. & Persson, B.R.R. 2004. Radiation sterilisation of cultured human brain tumour cells for clinical immune tumour therapy. *British Journal of Cancer*, 90, 48-54.
- Demaria, S., Kawashima, N., Yang, A. M., Devitt, M. L., Babb, J. S., Allison, J. P. & Formenti, S. C. 2005. - Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 Blockade in a Mouse Model of Breast Cancer". - *Clin Cancer Res*. 2005 Jan 15;11(2 Pt 1):728-34., - 728-34.
- 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, 5083.
- Graf, M. R., Prins, R. M., Hawkins, W. T. & Merchant, R. E. 2002. Irradiated tumor cell vaccine for treatment of an established glioma. I. Successful treatment with combined radiotherapy and cellular vaccination. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 51, 179-189.
- Koukourakis, I. M., Giaktzidis, 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, 3032-3041.
- Lindholm, C. E., Kjellèn, E., Landberg, T., Nilsson, P. & Persson, B. 1982. Microwave-induced hyperthermia and ionizing-radiation - preliminary clinical-results. *Acta Radiologica Oncology*, 21, 241-254.
- Lumniczky, K., Desaknai, S., Mangel, L., Szende, B., Hamada, H., Hidvegi, E. J. & Safrany, G. 2002. Local tumor irradiation augments the antitumor effect of cytokine-producing autologous cancer cell vaccines in a murine glioma model. *Cancer Gene Therapy*, 9, 44-52.
- Newcomb, E. W., Demaria, S., Lukyanov, Y., Shao, Y., Schnee, T., Kawashima, N., Lan, L., Dewyngaert, J. K., Zagzag, D., McBride, W. H. & Formenti, S. C. 2006. The combination of ionizing radiation and peripheral vaccination produces long-term survival of mice bearing established invasive GL261 gliomas. *Clin Cancer Res*, 12, 4730-7.

Nästa generation av tumörbehandling?

- Nilsson, P. & Persson, B. 1985. Computer controlled microwave system for clinical hyperthermia. *Physics in Medicine and Biology*, 30, 283-292-292.
- Nilsson, P., Persson, B., Kjellén, E., Lindholm, C. E. & Landberg, T. 1982. Technique for microwave-induced hyperthermia in superficial human-tumors. *Acta Radiologica Oncology*, 21, 235-239.
- 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, 606.
- Persson, B. R. R. 2025. A story about combining Hyperthermia with radiotherapy. *Acta Scientiarum Lundensia*, ISSN 1651-5013,, 2025, 1-22.
- Persson, B. R. R., Bauréus Koch, C., Grafström, G., Engström, P. E., Widegren, B. & Salford, L.G. 2003. Therapeutic effect of radiation therapy combined with immunization by syngeneic IFN-gamma secreting tumor cells on N29 and N32 brain tumors implanted either subcutaneously on the flank or in the brain of Fischer-344 rats. . *Neuro Oncology*, 5, 305.
- Persson, B. R. R., Koch, C. B., Grafstrom, G., Ceberg, C., Af Rosenschold, P. M., Nittby, H., Widegren, B. & Salford, L. G. 2010. Radiation Immunomodulatory Gene Tumor Therapy of Rats with Intracerebral Glioma Tumors. *Radiation Research*, 173, 433-440.
- Persson, B. R. R., Koch, C. B., Grafström, G., Ceberg, C., Af Rosenschöld, P. M., Widegren, B. & Salford, L. G. 2008. Survival of rats with N29 brain tumours after irradiation with 5 or 15 Gy and immunization with IFN-gamma secreting tumour cells. *Bmei 2008: Proceedings of the International Conference on Biomedical Engineering and Informatics, Vol 2*, 243-247.
- Roszman, T., Elliot, L. & Brooks, W. 1991. Modulation of T-cell function by gliomas. *Immunol Today*, 370.
- Salford, L., G., Siesjö, P., Skagerberg, G., Rydelius, A., Blennow, C., Lilja, Å., Persson, B. R. R., Strömlad, S., Visse, E. & Widegren, B. 2022. A Story of Immunization with Autologous IFN- γ Secreting Glioma Cells in Patients with Glioblastoma Multiforme is Safe and Prolongs Both Overall and Progress Free Survival. In: AMIT, A. & DAULAT SINGH, K. (eds.) *Glioblastoma*. Rijeka: IntechOpen.
- Salford, L. G., Group, BRIGGT. & Persson, B. R. R. 2001a. Brain Immuno-Gene Tumour Therapy- Translational Research from laboratory to clinical use. In: Foundation, L. K. S. (ed.) *3rd National Telemedicine Education Symposium*. Shantou, China: Shantou University Medical College China.
- Salford, L. G., Siesjö, P., Skagerberg, G., Persson, B. R. R., Visse, E., Larsson, E. M., Englund, E. & Widegren, B. 2002. A-32 Clinical Immunization with autologous glioma cells transduced with human interferon- γ gene. *Neuro-Oncology*, 4.
- Salford, L. G., Siesjö, P., Skagerberg, G., Persson, B. R. R., Larsson, E.-M., Lindvall, M., Visse, E. & Widegren, B. 2001b. Search for effective therapy against glioblastoma multiforme - clinical immunisation with autologous glioma cells transduced with the human Interferon- γ gene. *The 2nd International Mt. BANDAI Symposium for Neuroscience 2001*. Yatsuyamada Koriyama-City, Fukushima 936-8563 Japan: Southern Yohoku Research Institute for Neurosciences.

Nästa generation av tumörbehandling?

Sammanfattning av Kapitel I

Kapitel I är en historisk och vetenskaplig prolog till konceptet **Intermittent Strålbehandling med Immunterapi (iRIT)** baserad på tidiga försök med kombinationer av strålbehandling på 1980-talet med hypertermi på patienter och 2001 med tumörvaccination vid gliom på råttor.

Hypertermi och strålbehandling (1980–1990) visade att effekten av strålbehandling kan förstärkas genom kombination med hypertermi.

Vid millennieskiftet startades den kliniska studien: **BRIGTT (Brain Immune Gene Tumour Therapy)** Tumörceller från opererade gliompatienter isolerades och transfekterades med en gen för **interferon-gamma (IFN- γ)**. Cellerna bestrålades för att förhindra vidare celledelning och användes för att vaccinera patienterna upprepade gånger med sina egna modifierade tumörceller. Studien visade att immunterapi med vaccin kan förlänga överlevnaden vid glioblastom, men att den inte ensamt eliminerar tumören helt.

Eftersom immunterapi ensamt inte var tillräcklig undersöktes kombinationer med strålbehandling i samma råttmodell som använts vid utvecklingen av BRIGTT vaccinet.

Råttor med intracerebrala gliom behandlades med en kombination av strålning + vaccin

Vikket resulterade i:

~75 % överlevnad med 5 Gy strålning + immunisering:

~63 % överlevnad med 15 Gy strålning + immunisering:

Det mest överraskande fyndet var att **en enda låg stråldos (5 Gy) i kombinerad med vaccination gav bäst effekt.**

Detta tyder på att strålning kan:

- Minska tumörens immunhämmande mekanismer
- Göra tumören mer immunologiskt synlig genom bildning av neoantigen
- Samverka med T-cellsaktivering typ vaccinering med egna tumörceller

Liknande resultat rapporterades samtidigt av andra forskargrupper i rått- och musmodeller.

Trots lovande resultat fick forskningen inget fortsatt ekonomiskt stöd och modellen utvecklades inte vidare i Lund

Dock har nu under senaste åren (2020-2023) andras kliniska studier visat framgång med: **Intermittent hypo-fraktionerad strålbehandling** i kombination med immunterapi (t.ex. PD-1-hämmare) och i kombination med hypertermi. Detta stärker hypotesen att kombinationen intermittent strålbehandling i kombination med immunterapi representerar en ny behandlingsgeneration. –

Prologen visar hur flera decenniers forskning kring intermittent strålbehandling i kombination med hypertermi och immunterapi leder till frågan om detta - särskilt i pre-kirurgiskt sammanhang (**PSIRIT**) , är

Nästa generations tumörbehandling?

Nästa generation av tumörbehandling?



Rolf Bertil Ragnar PERSSON, PhD, MDh.c.

Född : Oktober 12, 1938 i Malmö, Hagagatan 9

1970 Filosofie doktor PhD

2004 Medicine hedersdoktor MD h.c.

1980-2005 professor i medicinsk strålnings fysik

2005 – Professor emeritus vid Lunds Universitet

Publicerat: >400 vetenskapliga arbeten,

>20 omfattande rapporter och böcker

Handledare för 40 disputerade doktorer vid de Matematisk Naturvetenskapliga och Medicinska fakulteterna i Lund

Denna berättelse har sitt ursprung i min presentation av vår utrustning för mikrovågs-inducerad hypertermibehandling av bröstcancer-recidiv vid forskningens dag 1983 i Lund då HM kung Carl XVI Gustaf, sammanförde mig med professor MDr Leif G Salford.

Strax innan vid millenniumskiftet initierade Leif Salford en klinisk studie "*Brain Immune Gene Tumour Therapy*" (BRIGTT). Ett specifikt tumörvaccin framställdes baserat på tumörceller som extraherades ur tumörvävnad från den gliom-patient han tidigare opererat. Min medverkan bidrog till strål-sterilisering av vaccinet innan det tillfördes patienterna. Överlevnadstiden hos de med vaccin behandlade patienterna förlängdes men inga tillfrisknade helt.

I försök att förbättra vaccinations effekten utnyttjandes tidigare kliniska erfarenheter från kombinationen av strålbehandling med hypertermi samt den tumörmodell som använts vid den prekliniska tumör-immunologiska forskning som låg till grund för Salfords kliniska vaccinations studie med maligna gliom.

Vaccin-behandlingen av Fischer 344 råttor med N29 gliom tumörer inokulerade i hjärnan kombinerades sålunda med strålterapi och resultaten visade att:

- **Enbart strålbehandling en gång med 5 Gy resulterade inte i några överlevare.**
- **Däremot om immunterapi med 3 omgångar vaccin kombinerades med endast en fraktion á 5 Gy strålterapi, så överlevde sex av åtta behandlade djur (ca.75%).**

Detta oväntat positiva resultat för en tidigare obotlig tumör sporrade till att försöka verka för en ny tumör behandlings regim med Intermittent strålbehandling i endast några låg-dos fraktioner i kombination med immunterapi. Strax efter att resultaten 2003 presenterats vid en Neuro Onkologisk kongress i USA, gick jag i pension och projektet fick därefter inga resurser att utvecklas vidare.

Nu efter 20 år rapporteras det emellertid om kliniska studier som visar att Intermittent strålbehandling med 3×8 Gy boost före kirurgi i kombination med immunterapi ger goda resultat vid behandling av icke immunogena sk kalla tumörer tex bröstcancer. Liknande resultat erhöll vi i Lund med mikrovågs inducerad hypertermi på 1980-90 talet

Kanske blir nästa generations tumörbehandling:

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunterapi eller Hypertermi

"Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy" Ψ RIT

Nästa generation av tumörbehandling

ψ RIT

”Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy”

Kapitel I.

Prolog till Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunterapi

ASL 2026-001 Prolog PSIRT

Kapitel II.

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunterapi

ASL 2026-002 PSIRIT

Kapitel III.

CNS: Pre-Kirurgisk Strålbehandling och Immunterapi

ASL 2026-003 Brain iRIT

Kapitel IV.

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med hypertermi

ASL 2026-004 PSIRHT

Kapitel V.

Pre-Kirurgisk Intermittent Elektrisk Puls Terapi

ASL 2026-005 PSIEPT

Kapitel VI.

Efterord

ASL 2026-006 PSIEPT

Nästa generation av tumörbehandling?