



LUND UNIVERSITY

Nästa generations tumörbehandling?

Kap. II. 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. II. Pre-kirurgisk intermittent strålbehandling och immunterapi. *Acta Scientiarum Lundensia*, 2026-002.

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 II. 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. II. Pre-kirurgisk intermittent strålbehandling och immunterapi
Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013, Vol. 2026-002, pp. 1-26.

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 II. Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunterapi

ψ RIT

”Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy”

Kapitel II Pre-kirurgisk strålbehandling och immunterapi

2.1 Olika Fraktionerad Strålbehandling

Konventionell fraktionering (2 Gy/fr.)--Standardmetoden

Konventionell fraktionerad strålbehandling är standardmetoden med en absorberad dos kring 1,8–2 gray(Gy) en gång om dagen, 5 dagar i veckan, under flera veckor, för att effektivt döda cancerceller med upp emot 35-40 sessioner för att uppnå totala stråldoser i tumören kring 70-80 Gy. I mitten av behandlingen ges uppehåll så att friska vävnader får tid att reparera sig, vilket minimerar sena biverkningar.

Konventionell strålbehandling använder ett fast standardschema, i kontrast till följande mer flexibla metoder som hyperfraktionering eller hypofraktionering som syftar till att förkorta behandlingstiden eller förbättra resultaten.

Hyperfraktionering (< 1,8 Gy/fr.)

Hyperfraktionering är ett strålbehandlingsschema som ger minskad dos per fraktion till < 1,8 Gy som ofta ges med två dagliga behandlingar. Det innebär att normalvävnaden skonas förhållandevis mer än tumörvävnaden, och att fler fraktioner måste ges för att komma upp i en adekvat totaldos i tumören.

Måttlig hypofraktionering (2,6–3,4 Gy/fr.)

Måttlig hypofraktionering är ett strålbehandlingsschema som ger större doser (cirka 2,4–3,4 Gy) under färre sessioner (t.ex. 20–30) jämfört med konventionella metoder, vilket minskar behandlingstiden samtidigt som man strävar efter liknande eller bättre cancerkontroll, särskilt för prostatacancer, genom att utnyttja tumörens känslighet för högre doser. Det är numera en standardmetod, med 20 behandlingar vanligtvis till 60 Gy totalt i tumören vilket visar sig vara effektivt och säkert för lokaliserad prostatacancer och som ofta förbättrar patientens bekvämlighet och sjukvårdssystemets effektivitet.

Ultrahypofraktionering (>5 Gy/fr.)

Ultrahypofraktionering är en avancerad strålbehandlingsteknik som ger högre stråldoser per behandlingstillfälle (över 5 Gy), vilket avsevärt förkortar den totala behandlingstiden (t.ex. till 1–5 sessioner med 1-2 dagars intervall mellan fraktionerna) för cancer som prostata och bröst. UHRT-metoden erbjuder bekvämlighet, effektivitet och resulterar i långsiktiga behandlings resultat jämförbara med konventionella metoder, men ibland med mer akuta biverkningar, men med liknande sen toxicitet. Denna metod, som ofta använder SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*, eller stereotaktisk strålbehandling) vilket gynnar patienter genom snabbare återhämtning med höga nivåer av cancerkontroll, färre sjukhusbesök och potentiellt lägre kostnader för sjukvården.

Sammanfattningsvis visar en Svensk studie att Ultrahypofraktionerad strålbehandling med 6 Gy fraktioner ger varken bättre eller sämre överlevnad än konventionell fraktionerad strålbehandling för prostatacancer (Widmark et al., 2019).

Tidiga biverkningar är dock mer uttalade med ultrahypofraktionering jämfört med konventionell fraktionering medan sen toxicitet är likartad i båda behandlingsgrupperna.

Resultaten stödjer användningen av ultrahypofraktionering för strålbehandling av prostatacancer (Widmark et al., 2019).

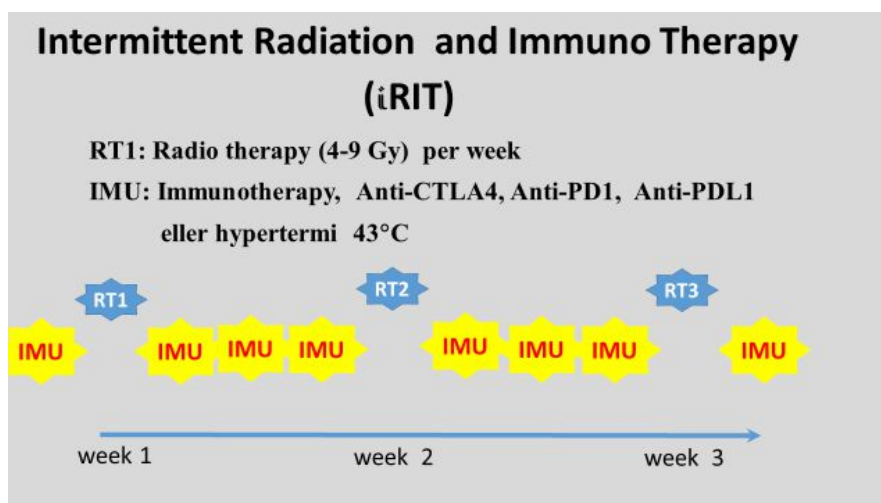
Intermittent Ultrahypofraktionering (4-9 Gy/fr), iRT

Intermittent Ultrahypofraktionering är en strålbehandlingsteknik som innebär en tidskillnad på mer än 2 dagar mellan strålfractionerna på 4-9 Gy som kan variera i antal från en till fem fraktioner. Tidsspannet som avser att gynna

Nästa generation av tumörbehandling?

strålningens immunbefrämjande egenskaper har i kliniska studier varit upp till en vecka (Koukourakis et al., 2023a).

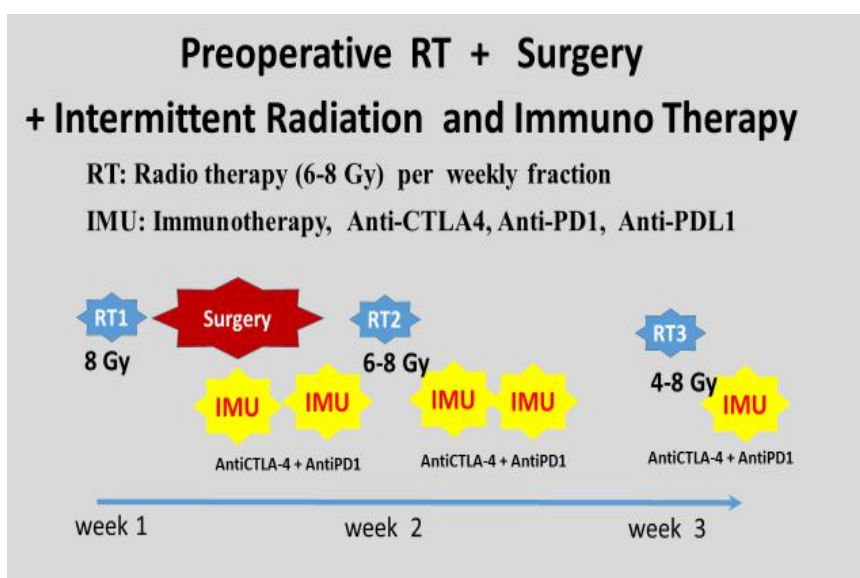
Inom tids spannet kan ytterligare terapi åtgärder appliceras tex immunterapi med immun checkpunkts hämmande läkemedel (ICI) eller andra immunstimulerande läkemedel. Även hypertermibehandling i kombination med intermittент strålterapi (iRHT) har visat sig vara framgångsrik (Notter et al., 2020).



Figur 2-1

Intermittent Ultrahypofraktioneradstrålbehandling kombinerad med immunterapi

I det här aktuella kapitlet behandlas bakgrunden till att kombinera intermittент strålterapi med kirurgi ca 1 vecka efter första strålfractionen och immunterapi i tidsintervallen mellan strålfractioner med succesivt reducerad dos per fraktion.



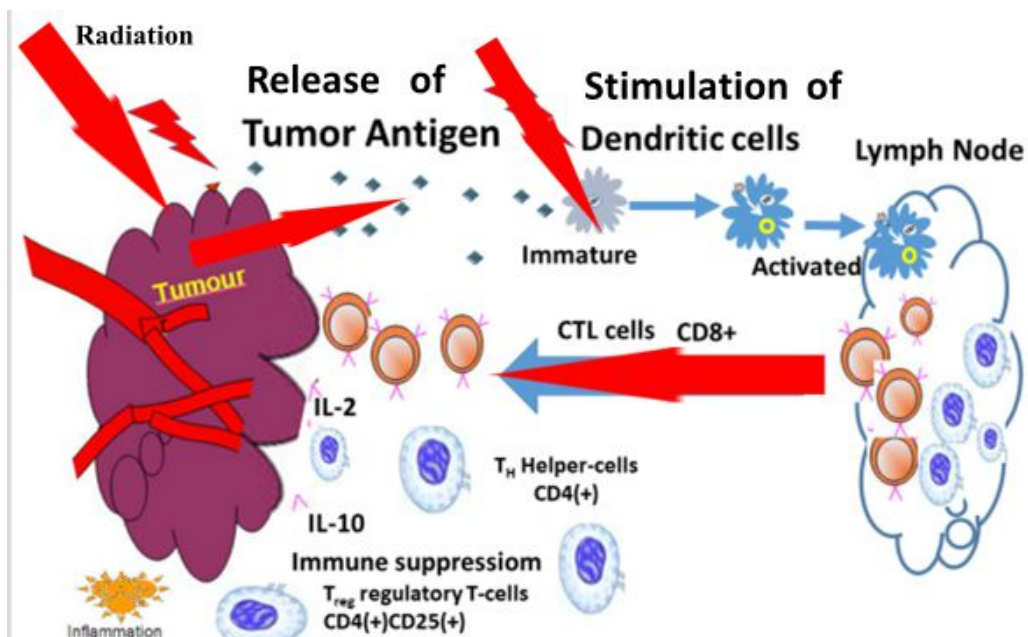
Figur 2-2

Preoperativ iRT 4-8 Gy + kirurgi följt av intermittент strålbehandling med en 6-8 Gy veckofraktion i kombination med anti-CTLA4+AntiPD1 immunterapi i tidsintervallen mellan de veckovisa strålfractionerna verkar vara en intressant studie för behandling av immunresistenta tumörer, recidiv och metastaser

2.2 Primära effekter av strålning på tumörmikromiljön

Joniserande strålning producerar och frisätter många olika immun-aktiva substanser från tumörceller :

- CDAMP = *Cell Death Associated Molecular Patterns*, vilka interagerar med Toll-liknande receptorer på naiva T-celler (TLR)
- HMGB1 = "*High Mobility Group1*" är ett kärnprotein
- Frisätter adenin-trifosfat ATP
- Stimulerar mognad av dendritiska celler
- DC- dendrit celler och
- T-celler med IFN γ -produktion ökar proliferation och tumörinfiltration av CTL = Cytotoxiska leukocyter (CD8+T-celler)



Figur 2-3 Primära effekter av strålning på tumörmikromiljön

Joniserande strålning producerar och frisätter antigen från tumörceller

CDAMP = Cell Death Associated Molecular Patterns,
vilka interagerar med Toll-liknande receptorer på naiva T-celler (TLR)

HMGB1 = "High Mobility Group1" ett kärnprotein

Frisätter adenin-trifosfat ATPS

Stimulerar mognad av

APC- Antigenpresenterade celler t.ex.

DC- dendritiska celler och

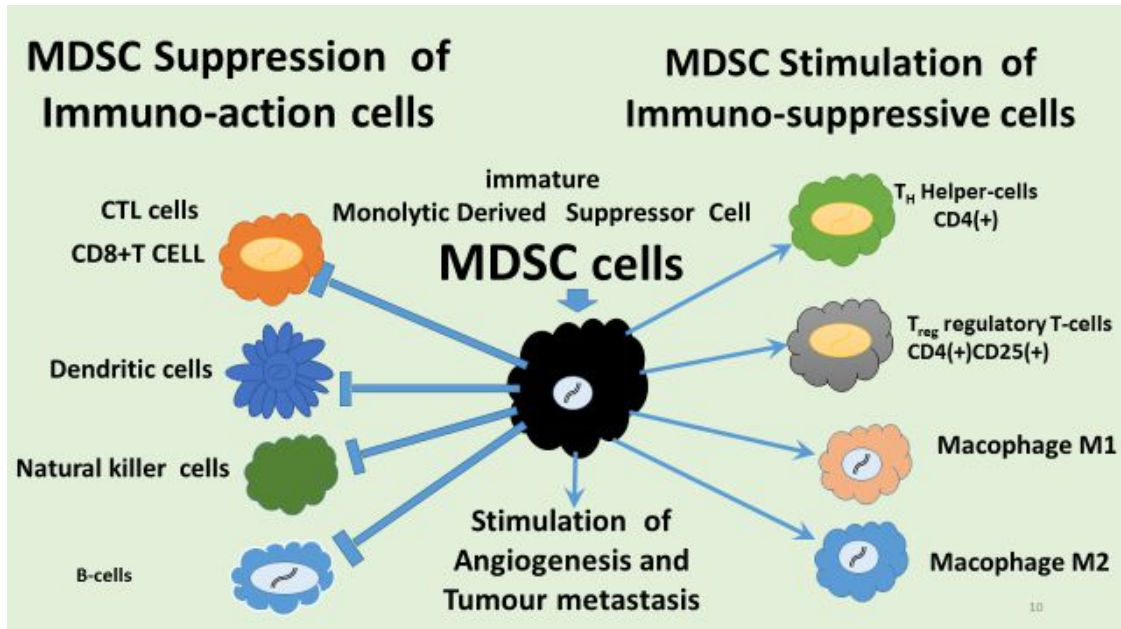
T-celler med IFN γ -produktion ökar proliferation och tumörinfiltration av

CTL = Cytotoxiska leukocyter (CD8+T-celler)

Vanligtvis överväger emellertid tumörens immunsuppressiva egenskaper, vilket ofta eliminerar effekten av T-cells Boost immunterapi.

Nästa generation av tumörbehandling?

Men intermittent strålbehandling (IRT) reducerar tumörens suppressiva egenskaper genom att redan den första strålfractionen på 8 Gy inaktiverar immunsuppressiva omogna monoklytiskt härledda suppressor celler, MDSC (*monocytic derived suppressor cells*).



Figur 2-4

MDSC-celler kan utöva en dubbel immunsuppressiv effekt med olika mekanismer på varierande immunceller. De producerar reaktiva syre/kväve-radikaler, uttrycker Argininas och undertrycker T-cellsaktivering genom olika vägar.

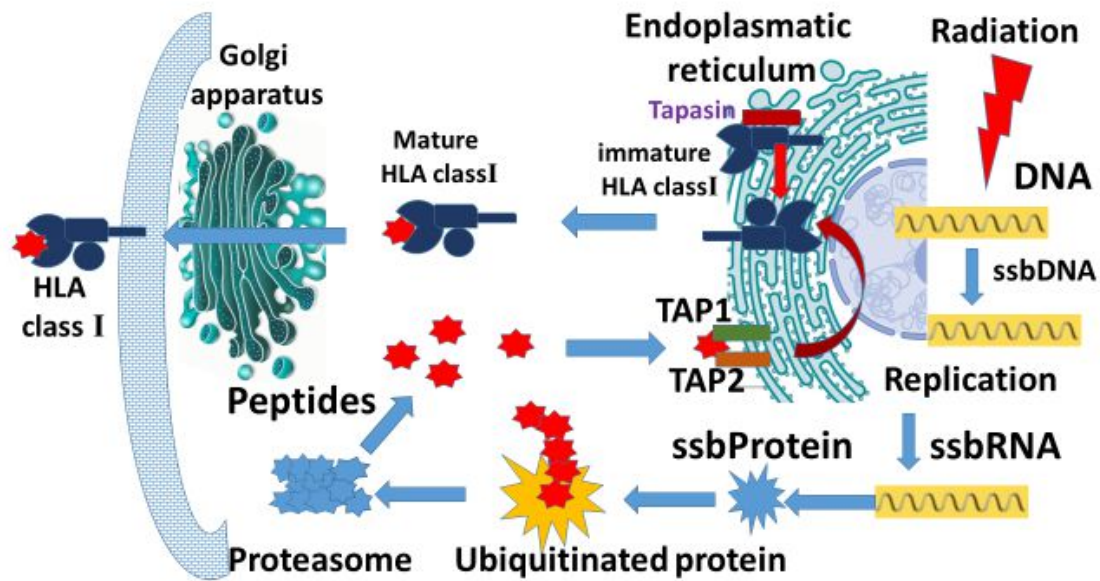
Strålningsinducerade neo-antigener

Strålsador på DNA t.ex. enkelsträngsbrott, (*single strand break*, ssb) som inte lagas korrekt kan leda till mutationer, vilka i sin tur kan producera förändrade proteinsekvenser som fungerar som nya antigen (neoantigen).

De förändrade proteinerna i cytoplasman märks med Ubiquitin och bryts ned av proteasomer till korta peptider. Peptiderna transporteras in i endoplasmatiskt retikulum (ER) via TAP-transportörer. I ER laddas peptiderna på MHC klass I-molekyler med hjälp av Tapasin. Det färdiga peptid-MHC-I-komplexet transporteras via Golgiapparaten och presenteras på cellens yta som peptid-MHC I-komplex.

MHC (*Major Histocompatibility Complex*) är en grupp proteiner avgörande för immunsystemet, hos människor kallas de HLA (*Human Leukocyte Antigen*), som återges i Figur 2-5

Nästa generation av tumörbehandling?



Figur 2-5

Vägen genom vilken strålningsproducerade intracellulära antigener bearbetas och hos människor presenteras av HLA (*Human Leukocyte Antigen*) klass I-molekyler. Proteiner som genetats an ssbRNA bryts ned av proteosomer för att bilda små peptider som transporteras av TAP-protein (*Transporter associated with antigen processing*) in i lumen i Endoplasmatiskt retikulum (ER) där Tapasin hjälper till att ladda optimala peptider på HLA klass I. Komplex av HLA klass I och peptider lämnar ER och rör sig genom Golgiapparaten till plasmamembranet där de känns igen av CD8+ T-celler (Cruz-Tapias et al., 2013).

HLA-klass I molekyler på tumörcellens yta presenterar peptider för cytotoxiska T-celler (CD8+) som dödar tumörcellerna s.k- immunogendöd .

Direkt stråldödade tumörcellet frigör extracellulära antigener som tas om hand av professionella antigenpresenterande celler (APC, t.ex. makrofager, dendritceller) genom endocytos/fagocytos. Dessa antigen bryts ned i endolysosomer till peptider. I endoplasmatiskt retikulum (ER) syntetiseras MHC klass II-molekyler som transporteras till endosomer. Där ersätts en inbindande "CLIP"-peptid med det exogena antigenet och transporteras till ytan som MHC II-peptidkomplexet vilket aktiverar CD4+ T-celler.

Vissa APC, främst Dendritceller, kan ta upp externa antigener och presentera dem på MHC klass I som aktiverar CD8+ T-celler,

2.3 Studier med Strålningsinducerade neo-antigener

Pilones och medarbetare beskrev 2015 effekten av att kombinera strålbehandling och immunkontrollpunktshämmare (Pilones et al., 2015).

Joniserande strålnings förmåga att orsaka celldöd och inflammatoriska reaktioner har varit känd sedan dess terapeutiska användning inom onkologi började för 100 år sedan. Det är dock först nyligen som denna egenskap hos strålning har uppmärksamats av tumörimmunologer som försöker inducera eller förbättra antitumör immunitet. Experimentella studier visar att en enskilda fraktion strålning främjar rekrytering och funktion av T-celler i tumörmikromiljön och kan omvandla en icke immunogen sk ”kall tumör” till en immunogen sk ”varm tumör” som svarar på immunterapi.

Denna egenskap hos strålning är nyckeln till dess synergi med antikroppar mot immunkontrollpunktshämmare, (*Immune Checkpoint Inhibitor*, ICI) som riktar sig mot hämmande receptorer på T-celler såsom cytotoxiskt T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) och programmerad celldöd-1, (PD-1). Immunterapi med ICI gynnar patienter med befintlig antitumör-immunitet men är ineffektiv hos patienter med tumörer som saknar spontana immunsvär.

Strålning inducerar emellertid specifika antitumör-T-celler som aktiveras av immunkontroll-punktshämmare. Härvid ökar inducerad immunogen celldöd samt befrämjande av rekrytering och funktion av T-celler i tumörmikromiljön. Detta skeende stöder hypotesen att strålning kan omvandla tumören till ett in situ individualiserat vaccin (Pilones et al., 2015).

Sharabi och medarbetare visade 2015 att stereotaktisk strålbehandling (XRT) förstärker antigenspecifika PD-1-medierade antitumörimmunsvär via korspresentation av tumörantigen (Sharabi et al., 2015).

De demonstrerade att stereotaktisk XRTs förmåga att inducera endogena antigenspecifika immunsvär när det kombineras med immunterapi med blockad mot kontrollpunkt PD-1. Med hjälp av SARRP (*Small Radiation Research Platform*) studerades utvecklingen av antigenspecifika T-cells- och B-cellsmedierade immunsvär i B16-OVA-melanom- eller 4T1-HA-bröstkarcinom tumörer efter bildstyrd stereotaktisk strålbehandling, XRT.

Immunstimulerande effekter av XRT ökade signifikant när XRT kombinerades med antingen anti-PD-1-behandling eller utarmning av regulatoriska T-celler (Treg), vilket resulterade i förbättrad lokal tumörkontroll.

Nästa generation av tumörbehandling?

Fenotypiska analyser av antigenspecifika CD8-T-celler visade att XRT ökade andelen antigen-effektor-T-celler (CTL) och effektorminnes-T-celler.

Mekanistiskt visades att XRT uppreglerar tumörassocierade antigen-MHC-komplex, förbättrar antigen-korspresentation i den dränerande lymfkörteln och ökar T-cellsinfiltration i tumörer.

Deras fynd visar XRT:s förmåga att initiera ett endogent antigenspecifikt immunsvaret och ger ytterligare en mekanistisk motivering för att kombinera strålning med PD-1-blockad i kliniken.

Sammantaget har deras resultat flera kliniska implikationer. För det första stöder dessa fynd tydligt att samtidig administrering av XRT med checkpoint-blockad immunterapi förbättrar lokal tumörkontroll.

Trenden mot ökad mängd T-reglerande celler i tumören efter enbart strålbehandling tyder på att strålbehandling bör kombineras med CTLA-4 hämmare som hämmar Treg's immunosuppression (Persson, 2025).

Dessutom tyder ökningen av antigenspecifika T-celler och anti-tumörantikroppar med samtidig XRT och anti-PD-1 immunterapi att kombinationen också potentiellt kan bidra till systemisk eller fjärrtumörkontroll via den så kallade Abscopal effekten.

Stereotaktisk UltraHypofraktionerad strålbehandling kan vara överlägsen konventionell fraktionerad strålbehandling genom att spara bestrålning av dränerande lymfkörtel(LN)-regioner. Deras data ger en preklinisk motivation för att utvärdera dessa frågor i prospektiva kliniska prövningar (Sharabi et al., 2015).

Maity och medarbetare presenterade 2018 resultaten av en klinisk fas I-studie (NCT02303990) med hypofraktionerad strålbehandling(HFRT) och *Pembrolizumab*(Anti-PD1) hos patienter med metastatiska solida tumörer (Maity et al., 2018).

Studien innefattade 24 patienter med mer än 2 lesioner som indelades i två grupper med 12 patienter vardera):

- (i) NSCLC/melanom som progredierade på tidigare anti-PD-1-behandling,
- (ii) andra cancertyper; anti-PD-1-naiva.

Inom varje grupp fick sex patienter 24 Gy (8 Gy × 3) och de andra sex patienterna fick 17 Gy×1 per lesion.

Nästa generation av tumörbehandling?

HFRT tolererades väl med *Pembrolizumab* med följande resultat,

- I Grupp (i) återupplivades ett systemiskt svar trots tidigare progression på enbart anti-PD-1-behandling.
- I Grupp (ii): upplevde en patient ett komplett svar och två hade förlängd stabil sjukdom

Deras studie öppnar för ytterligare studier för att undersöka hur strålbehandling modulerar upplivandet av immunsvaret med anti-PD-1-behandlingar och de underliggande mekanismerna för resistens. I slutändan krävs en randomiserad studie för att visa synergistiska fördelar med strålbehandling med checkpointblockad jämfört med enbart checkpointblockad (Maity et al., 2018).

Theelen, och medarbetare påvisade 2020 vid metastaserande icke-småcellig lungcancer svarar systemiskt vid kombinerad immunterapi med strålbehandling (Theelen et al., 2020).

Immunterapi har fått en säker plats i behandlingen av metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och har haft stor inverkan på prognosen för patienter som svarar på behandlingen. Tyvärr har inte alla NSCLC-patienter nytta av denna behandling. Flera immunförsvars mekanismer har postulerats, vilket förklarar misslyckandet av tumörimmunterapi. En bättre förståelse av dessa mekanismer hjälper oss att söka behandlings strategier för att övervinna resistens mot immunterapi.

Strålbehandling har immunmodulerande egenskaper som kan förstärka immunsvaret mot cancer genom att hantera ett antal av dessa tumörförsvarmekanismer. Deras översikt fokuserar på mekanismer för *off-target-effekter* av strålbehandling, den så kallade Abscopal effekten, genom att beskriva den nuvarande rollen för immuncheckpointhämmare (ICI) vid NSCLC, de möjliga orsakerna till dess misslyckanden och visa på hur strålbehandling kan motverka dessa mekanismer. Deras översikt presenterar prekliniska och kliniska data som stöder förstärkning av abscopala händelser genom strålbehandling i kombination med ICI immunterapi (Theelen et al., 2020).

Lussier, och medarbetare rapporterade 2021 att strålningsinducerade neoantigener breddar det immunterapeutiska fönstret för cancer med låg mutationsbelastning, så kallade "kalla" tumörer (Lussier et al., 2021).

Nästa generation av tumörbehandling?

Immun kontrollpunktsinhibitor ICI-terapier ICI-T är ett lovande framsteg inom cancerbehandling. Men eftersom inte alla tumörtyper svarar mot dessa behandlingar är det viktigt att hitta mekanismer som kommer att bredda användningsområdet. Generellt sett har tumörer med hög mutationsbelastning potential att uttrycka ett större antal muterade neoantigener. Eftersom neoantigener kan vara mål för skyddande adaptiv immunitet, är mycket muterade tumörer vanligtvis mer känsliga för immunterapi.

Extern strålterapi RT kan användas för att påverka immunsvaret genom genereringen av mutanta målceller :

- RT är en standardiserad cancerterapi,
- RT inducerar uttryck av mutanta proteiner och potentiellt mutanta neoantigener
- RT har visat sig samverka kliniskt med immunkontrollpunktsterapi (ICT),

Sålunda kan HFRT- antagas vara *Medlet* för att göra *kalla* tumörer *varma* och mottagliga för immuno kontrollpunkts terapi ICI-T,

För att studera om så är fallet använde **Lussier**, och medarbetare - sarkomcellinjer (KP-Kras G12D x p53 sarkom) som har visat sig vara dåligt antigena och nästan utan mutationer. De kontrolleras inte av ICI-T och inducerar inte ett skyddande antitumörminnessvar.

Efter en enda *in vitro* fraktion av 4- eller 9-Gy-bestrålning förvärvar KP-sarkomcellerna emellertid mutationella neoantigener och blir känsliga för ICI-T *in vivo* på ett T-cellsberoende sätt.

Deras fynd visar att det finns en tröskel-bestrålningsdos på 4 Gy som krävs för induktion av immunogenicitet.

Deras resultat visar att induktion av nya antigena mål i bestrålade tumörceller representerar en ytterligare mekanism som förklarar synergin mellan strålning och immunterapi (Lussier et al., 2021).

ICI-T medierad avvisning av bestrålade tumörceller var beroende av aktiviteten av både CD4+ och CD8+ T-celler och inducerade immunologiskt minne som var tumör cellspecifik och inte beroende av annan strålningsinducerad cellulär förändringar. Dessa fynd visar ett ”*proof of concept*” att en enkel fraktion icke-kurativ bestrålning >4 Gy har förmåga att sensibilisera dåligt immunogena tumörer genom, delvis, induktion av de novo-neo-antigenspecifika T-cellssvar.

Detta är den första dimensionen hos iRT som bidrar till förbättrad tumörcellsimmunogenicitet.

Nästa generation av tumörbehandling?

Deras data tyder på att, förutom neoantigengenerering som ett resultat av genomisk instabilitet, utveckling av cancer-neoantigener kan också bildas av effekterna av strålning på själva tumörcellerna. Specifikt har de visat att icke-kurativa doser av strålning (4-9 Gy) kan inducera mutationer i modertumören som kan fungera som MHC-I neopitoper. Dessa strålningsinducerade neoantigener framkallar cytolytiska tumörspecifika CD8⁺T-cellpopulationer och sensibiliserar icke-immunogena tumörer på ett T-cellsberoende sätt.

I framtiden kommer det att vara viktigt att bedöma hur bidraget från dessa nyligen härledda neoantigener ger synergier mellan icke-kurativ strålning och immunterapi i samband med strålningsinducerade förändringar i tumörens mikromiljö.

Strålbehandlingens varaktighet, tidpunkt och dos kommer att behöva vara noggrant övervägt när man riktar in sig på behandlingsinducerade mutationer i kombination med ICI. Neoantigen generation efter strålningsinducerad DNA-skada kräver cellproliferation som tar sin tid. Därför rekommenderas iRT i kombination med Immunterapi veckovisa upprepade Strålfractioner (4-9 Gy).

Detta är den andra dimensionen hos iRT som bidrar till förbättrad tumörcellsimmunogenicitet.

Deras resultat ökar möjligheten att använda strålning för att skapa immunterapeutiska möjligheter för behandlingen av tumörer med låg mutationsgrad som inte är immunogena vid diagnos (Lussier et al., 2021).

Man kan även överväga användningen av en strålfraction på 4-9 Gy före kirurgisk behandling för att uppnå systemisk effekt.

2.4 Klinisk Pre-kirurgisk strålbehandling

Verbus och medarbetare presenterade 2022 de första resultaten av klinisk pre-kirurgisk användning av strålningsboost för att öka effektiviteten av immun-kontrollpunktsblockad-terapi vid operabel bröstcancer (Verbus et al., 2022).

Immunkontrollpunktshämmare (ICI), såsom programmerade celldödsprotein-1 (PD-1)-receptorhämmare, utövar sina effekter genom att hämma celler i tumörmikromiljön (TME) med dessa immunkontrollpunkts-receptorer.

Deras presenterade kliniska resultat stöder användningen av strålbehandling (RT) "boost" (vanligtvis mer riktad och/eller med en högre absorberad dos per behandlingsfraktion) för att öka effekten av immunterapi genom att öka

Nästa generation av tumörbehandling?

populationen av CTL och minska den immunosuppressiva effekten hos tumörmikromiljön (TME).

Strålbehandling i kombination med *Pembrolizumab* (en PD-1 hämmare) som användes vid behandling av patienter med solida tumörer som tidigare inte svarat på ICI-behandling visade ett ökat svar efter behandlingen.

Denna behandlings strategi kringgår problemet med "kalla" tumörer med dålig immunogenicitet och möjliggör framgångsrik behandling för patienter som inte skulle ha svarat på endast ICI behandling.

Koukourakis och medarbetare diskuterade 2023 anti-tumörimmunitet och preoperativ radiovaccination som ett nytt koncept inom behandling av bröstcancer (Koukourakis et al., 2023b).

Neoadjuvant kemoterapi (NACT) för vissa subtyper av bröstcancer (BC) ger betydande tumörregressionsfrekvenser och en överlevnadsfördel för patienter med ett komplett patologiskt svar. Kliniska och prekliniska studier har visat att immunrelaterade faktorer är ansvariga för bättre behandlingsresultat, och därför har neoadjuvant immunterapi (ICI) framträtt som ett sätt att ytterligare förbättra patienters överlevnad.

Medfödd immunologisk "kyla" hos specifika subtyper av bröst cancer, särskilt de luminala, hindrar dock effekten av immunterapi med immun-kontrollpunkts-hämmare (ICI-T). Behandlingsstrategier som syftar till att motverka denna immunologiska tröghet behövs därför. Dessutom har intermittent strålbehandling (iRT) visat sig ha ett betydande samspel med immunsystemet och främja antitumörimmunitet. Denna "radiovaccinationseffekt" skulle kunna utnyttjas vid neoadjuvant behandling av bröstcancer och avsevärt förstärka effekterna av redan etablerad klinisk praxis.

Moderna stereotaktiska bestrålningstekniker riktade mot primärtumören och involverade lymfkörtlar kan visa sig vara viktiga för kombination med ICI behandling

Koukourakis diskuterar kritiskt den biologiska logiken, klinisk erfarenhet och pågående forskning som ligger till grund för samspelet mellan neoadjuvant kemoterapi, antitumörimmunsvaret och den framväxande rollen för radioterapi som ett preoperativt tillägg med immunologiska terapeutiska implikationer vid bröstcancer (Koukourakis et al., 2023b).

Nästa generation av tumörbehandling?

Han ger en omfattande översikt av aktuella neoantigener och hur joniserande strålning interagerar med cellernas DNA och påverkar stimulering och produktion av ett flertal genprodukter (Koukourakis et al., 2023b):

Gensymbol Genens namn (Genomisk lokalisering)

Cellulär funktion Relevans för bestrålning

ICAM-1 Intercellulär adhesionsmolekyl-1 (19p13.2)

ICAM1 är en ligand för lymfocytfunktionsassocierade (LFA) antigener.

Strålningsexponering ökar uttrycket av ICAM-1 på tumörceller (33)

MHC/HLA klass I/II Huvudhistokompatibilitetskomplex I/II (6p21-p22)

Interagerar med T-cells receptormolekyler, såväl som mördar-immunoglobulin liknande receptorer som uttrycks på naturliga mördarceller och vissa T-celler.

Strålningsexponering ökar uttrycket av MHC klass I/II på tumörceller.

IFN γ Interferon-gamma (12q15)

IFN γ är ett cytokin som är avgörande för medfödd och adaptiv immunitet mot virala och intracellulära bakterieinfektioner och för tumörkontroll.

Strålningsexponering ökar IFN γ -produktionen.

LFA-3 (CD58) Lymfocytfunktionsassocierat antigen 3 (1 p13.1)

CD58-genen kodar för en CD2-receptor. Närvaron av dessa två antigener på motstående celler underlättar kontakter mellan hjälpar-T-lymfocyter och antigenpresenterande celler samt mellan cytolytiska effektorer och målceller.

Strålningsexponering ökar uttrycket av LFA-3 på tumörceller.

B7-1 (CD 80) B-lymfocyttaktiveringsantigen (3q13.3)

Ger en kostimulerande signal till T-celler genom att interagera med CD28 och CTLA4.

Strålningsexponering ökar uttrycket av B7-1 på antigen-presenterande celler.

CTLA-4 Cytotoxiskt T-lymfocyttantigen-4 (2q33.2)

CTLA-4 överför en hämmande signal till T-celler. Anti-CTLA-4-antikroppar inducerar effektiv antitumörimmunitet genom att inducera tumörspecifik T-cellsaktivering och undertrycka Treg-celler.

Strålningsexponering kan undertrycka nedregleringen av CD28 och uppregleringen av CTLA-4 på lymfocyter.

HMGB1 Hög mobilitetsgrupp box-1 (13q12.3)

Aktiverar antigenpresenterande celler och stimulerar antigenbearbetning och antigenpresentation till T-celler.

Strålningsexponering inducerar uttryck av HMGB1.

HSP70 Värmechockprotein 70

Aktiverar antigenpresenterande celler och stimulerar antigenbearbetning och antigenpresentation till T-celler.

Strålningsexponering ökar intracellulära och extracellulära HSP70-nivåer.

MHCA Major Histocompatibility Complex Class I Gene A (6p21.33). Aktiverar

naturliga mördarceller (NK), naturliga mördar-T-celler, $\gamma\delta$ T-celler och $\alpha\beta$ CD8+ T-celler (Cytotoxiska Lymfocyter CTL) via NKG2D-receptorn.

Strålningsexponering inducerar MHCA-uttryck

Nästa generation av tumörbehandling?

MICB *Major Histocompatibility Complex Class I Gene B* (6p21.33)

Aktiverar naturliga mördarceller (NK), naturliga mördar-T-celler (NKT), $\gamma\delta$ T-celler och $\alpha\beta$ CD8+ T-celler via NKG2D-receptorn.
Strålningsexponering inducerar MHCB-uttryck.

ULBP1-2-3 UL16-Binding Protein 2 (6q25.1)

Aktiverar naturliga mördarceller (NK), naturliga mördar-T-celler (NKT), $\gamma\delta$ T-celler och $\alpha\beta$ CD8+ T-celler via NKG2D-receptorn.
Strålningsexponering inducerar NKG2D-liganduttryck (ULBP1-2-3).

FASLG Fas-ligand (1q24.3)

Fas-FASLG-bindning inducerar kaspasaktivering och apoptos.
uppregerar Fas-liganduttryck i tumörceller.

PD-L1 (PDCD1LG1) Programmerad dödsligand 1 (9p24.1)

Hämmar antitumörfunktionen hos infiltrerande effektor-T-celler.
Strålningsexponering ökar PD-L1-uttryck på tumörceller

CALR Calreticulin (19p13.2)

Viktiga molekyler för sammansättning och cellyteuttryck av MHC klass 1-Molekyler.
Strålningsexponering ökar presentationen av calreticulin vid cellmembran.

FOXO3a Forkhead Box 03A; (6q21)

FOXO3a utlöser apoptos genom att inducera uttrycket av gener som är kritiska för celldöd, såsom TNFSF6-genen. Strålningsexponering ökar uttrycket och den nukleära lokaliseringen av FOXO3a

(Koukourakis et al., 2023b):

Huang och medarbetare visade 2025 att HFRT-strålbehandling kombinerad med Pembrolizumab inducerar systemiska antitumörimmunsvaret vid immunologiskt ”kall” icke-småcellig lungcancer (Huang et al., 2025).

De undersökte de immunstimulerande effekterna av strålbehandling med hjälp av multiomiska analyser av seriella vävnads- och blodbioprover. Studien omfattade 293 patienter med metastaserande icke-småcellig lungcancer i en klinisk fas 2-studie (NCT02492568) av stereotaktisk strålbehandling (SBRT) med 8 Gy dagliga fraktioner i 3 dagar följt av *Pembrolizumab* (Theelen et al., 2020).

Deltagare med immunologiskt *kalla* tumörer (låg tumörmutationsbörda av programmerad dödsligand PD1-uttryck eller Wnt-vägsmutationer) hade signifikant längre progressionsfri överlevnad i SBRT-gruppen.

Induktion av interferon-gamma, interferon-alfa och antigenbearbetnings- och presentations genuppsättningar berikades signifikant efter SBRT i icke-bestrålade tumörställen. Signifikanta expansioner av nya och redan existerande T-cellskloner under behandling noterades både lokalt i tumör och systemiskt i blodkompartiment, tillsammans med klonala neoantigenreaktiva autologa T-cellssvar hos deltagare med långsiktig överlevnad efter HFRT-strålbehandling kombinerad

Nästa generation av tumörbehandling?

med immunterapi. Dessa fynd stöder de systemiska immunmodulerande och antitumöreffekterna av HFRT-strålbehandling kombinerad med immunterapi och kan öppna ett terapeutiskt tillfälle att övervinna immunterapi resistens (Huang et al., 2025).

Shaitelman, och medarbetare rapporterade 2025 resultaten från en klinisk fas 2-studie av preoperativ strålbehandling för att framkalla kritiska immunstimulerande effekter - "*PRECISE*" (Shaitelman et al., 2025).

Deras studie avsåg att undersöka om en pre-operativ strålbehandlings-boost var associerad med en signifikant förändring av tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) i tumörer med östrogenreceptor-positiva, HER2Neu-icke-amplifierade former av bröstcancer.

I studien deltog 20 patienter i en klinisk fas 2-studie som 6 till 8 dagar före operation fick strålbehandling med:

- En-fraktion, á 7,5 Gy/fraktion
- eller
- Fem-fraktioner, á 2 Gy/ fraktion, totalt 10 Gy

Procentuell stromala tumör infiltrerande lymfocyter (TIL) utvärderades på hematoxylin- och eosin-färgade prover. Kortsiktigt behandlingsresultat bedömdes baserat på tid till operation, toxicitet och kosmetisk effekt upp till 6 månader efter boost-strålbehandling.

Stromalt tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) ökade signifikant ($P = 0,0037$) från grad 3 till grad 5, vid 6 till 8 dagar efter avslutad boost-strålbehandling. Ingen nämnvärd toxicitet upplevdes upp till 6 månader efter boostbehandling.

Sammanlagt hade 94 % (16/17) patienter med 6-månaders uppföljande bedömning efter bröstkonservering god-utmärkt kosmetisk effekt enligt läkares bedömning.

I denna fas 2-studie resulterade preoperativ boostbehandling i en kortsiktig ökning av stromalt tumörinfiltrerande lymfocyter TIL med minimal toxicitet. Preoperativ bröststrålbehandling verkar vara säker och kan vara ett genomförbart sätt att förbättra tumörens immunogena mikromiljö.

Pre-operativ bröststrålbehandling med 1×7,5 Gy kombinerad med ICI-immunterapi borde ge ytterligare förbättrat behandlingsresultat för bröstcancer (BRRP ff. anm.).

Nästa generation av tumörbehandling?

Gaorav Gupta, University of North Carolina, presenterade den 11 december 2025 resultaten av den kliniska fasII-studien P-RAD vid San Antonio Breast Cancer Symposium i San Antonio USA (Gupta, 2025).

Preoperativ strålbehandling förbättrade T-cellsinfiltration (TCI) hos patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-negativ bröstcancer vid administrering i kombination med pembrolizumab (*Keytruda*) och kemoterapi, och ledde till förbättrade behandlingssvar före operation, enligt resultaten av den kliniska fas II-studien P-RAD som presenterades vid San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), som hölls 9-12 december 2025.

"Många patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer – den vanligaste typen av bröstcancer – upplever sena återfall, och det finns ett kritiskt behov av att förbättra resultaten för denna patientpopulation", säger presentatören Gaorav Gupta, MD, PhD, docent i strålbehandlingsonkologi och medledare för bröstcancerforskningsprogrammet vid University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center. "Immunterapi har visat tidiga tecken på lovande resultat, men nya strategier behövs för att göra den mer effektiv vid denna form av bröstcancer. Immunkontrollpunktshämmare är beroende av T-cellsinfiltration för att effektivt motverka cancer, och baserat på tidigare forskning som visade strålningsmedierad förbättrad T-cellsinfiltration, syftade vi till att testa detta vid bröstcancer."

I denna kliniska prövning inkluderade Gupta och kollegor från *Translational Breast Cancer Research Consortium* patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer som hade spridit sig till de regionala lymfkörtlarna. Medianåldern för patienterna var 49,5 år, med ett åldersintervall på 23 till 78 år. De randomiserade 51 patienter 1:1:1 enligt

- ingen strålning,
- en låg absorberad dos strålning (9 Gy) eller
- en hög absorberad dos strålning med 3 dagliga fraktioner á 8 Gy (totalt 24 Gy) tillsammans med Pembrolizumab innan kemoterapi påbörjades.

Alla patienter fortsatte med att få 12 veckor med Pembrolizumab och Paklitaxel, följt av fyra cykler med Pembrolizumab och Doxorubicin och β -cyklofosfamid.

Nästa generation av tumörbehandling?

Forskarna i studien bedömde två samverkande primära effektmått:

- T-cellsinfiltration vid tidpunkten för en biopsi tagen två veckor efter strålbehandling och
- Patologiskt komplett respons i lymfkörtlarna vid tidpunkten för definitiv kirurgi för att avlägsna cancer.
- Sekundära effektmått var patologiskt komplett respons (pCR) och kvarvarande cancerbörda.

Efter strålbehandling och immunterapi ökade andelen tumörer med den högsta kvartilen av T-cellsinfiltration hos de 49 patienter som kunde utvärderas beroende på stråldosen:

- 31 %, i 0 Gy
- 40 % i 9 Gy
- 53 % i 24 Gy-grupperna.

Median T-cellsinfiltration ökade för alla patienter efter att de fått behandling, vilket innebär att strålbehandling tillät fler T-celler att komma till och attackera tumören. Emellertid upplevde endast patienter i 24 Gy-gruppen en statistiskt signifikant förbättring av T-cellsinfiltration jämfört med obehandlade tumörer.

Gupta och kollegor observerade också dosberoende respons i lymfkörtlarna. För alla 48 utvärderbara patienter var andelen tumör som eliminerades från kirurgiskt borttagna lymfkörtlar 29 %, vilket visade en ökande trend med stråldosen: 24 % vid 0 Gy, 29 % vid 9 Gy och 33 % vid 24 Gy.

Sekundära effektmått. pCR och kvarvarande cancerbörda förbättrades också med ökade stråldoser. På grund av det begränsade antalet patienter uppnådde dock dessa skillnader i kirurgiska svarsfrekvenser inte statistisk signifikans.

Sammanfattningsvis säger **Gupta**:

"Pre-operativ strålbehandling är säker, exakt och allmänt tillgänglig för behandling av bröstcancer. Deras studie tyder på att strålbehandling skulle kunna användas på ett nytt sätt – för att 'prima' immunförsvaret och förstärka effekterna av immunterapi vid HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer",

"Vi fann tidiga bevis för att en fokuserad stråldos på 24 Gy given under tre dagar, i kombination med Pembrolizumab, kan öka immunförsvaret och kan förbättra reduceringen av tumör före operation. Dessa resultat lägger grunden för framtida kliniska prövningar som utforskar Pre-operativ strålbehandling för att förbättra långsiktiga resultat för bröstcancerpatienter" (Gupta, 2025).

Nästa generation av tumörbehandling?

Pre-operativ strålbehandling av bröstcancer med intermittent fraktionering (8 Gy per vecka) kombinerad med ICI-immunterapi (CTLA4 + PD1 hämmare) borde ge ytterligare förbättrade behandlingsresultat för bröstcancer med kompletta remissioner. En klinisk studie enligt ett sådant protokoll är ytterst önskvärd (BRRP ff. anm).

Gomà och medarbetare rapporterade i januari 2026 resultat från *YOUNGSTER-studien* avseende preoperativ strålbehandling vid bröstcancer i tidigt stadium, vilka visar på inducering av molekyler och immunmodulering (Gomà et al., 2026)

Effekten av preoperativ strålbehandling (RT) på bröstcancer i tidigt stadium är underutforskad men har potential att avsevärt förbättra resultaten och erbjuda nya terapeutiska strategier.

YOUNGSTER-studien syftade till att karakterisera de molekyler förändringar som induceras av preoperativ strålbehandling (RT) kombinerad med tillförsel av human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) till bröstcancer patienter med subtyper: luminal A, luminal B,

Denna explorativa studie inkluderade 20 patienter med bröstcancer i tidigt stadium som var lämpliga för bröstbevarande kirurgi och inte hade fått tidigare behandling. Biologiska förändringar utvärderades mellan baslinjeprovtagning, 3 till 5 dagar efter preoperativ strålbehandling RT och med kirurgiska prover.

Preoperativ strålbehandling (5 fraktioner med 2,67 Gy/fraktion måndag till fredag) administrerades, följt av en kärn-nålsbiopsi.

Efter 2–8 veckor (i genomsnitt 4 veckor) behandlades patienterna efter strålbehandling med kirurgi

. Genuttryck analyserades med hjälp av en panel med 192 gener

- PAM50 (Prediction Analysis of Microarray 50) är en genexpressionsprofil som analyserar aktiviteten hos 50 gener för att klassificera bröstcancer i fyra huvudsakliga molekyler undertyper: Luminal A, Luminal B, HER2-anrikad och Basal-lik,

Immunhistokemi och färgning användes för:

- Ki67 (markör som finns i cellkärnan och uttrycks endast när celler prolifererar) och
- CD68 (markör för tumör associerade makrofager TAM),
- TIL tumörinfiltrerande lymfocyter
- gH2AX för bedömning av DNA-skador.

Nästa generation av tumörbehandling?

Prover tagna strax efter strålbehandling visade signifikant nedreglering av proliferationen (PAM50, Ki67), men en ökning av DNA-skada (γH2AX) och uppreglering av makrofag markörer CD68.

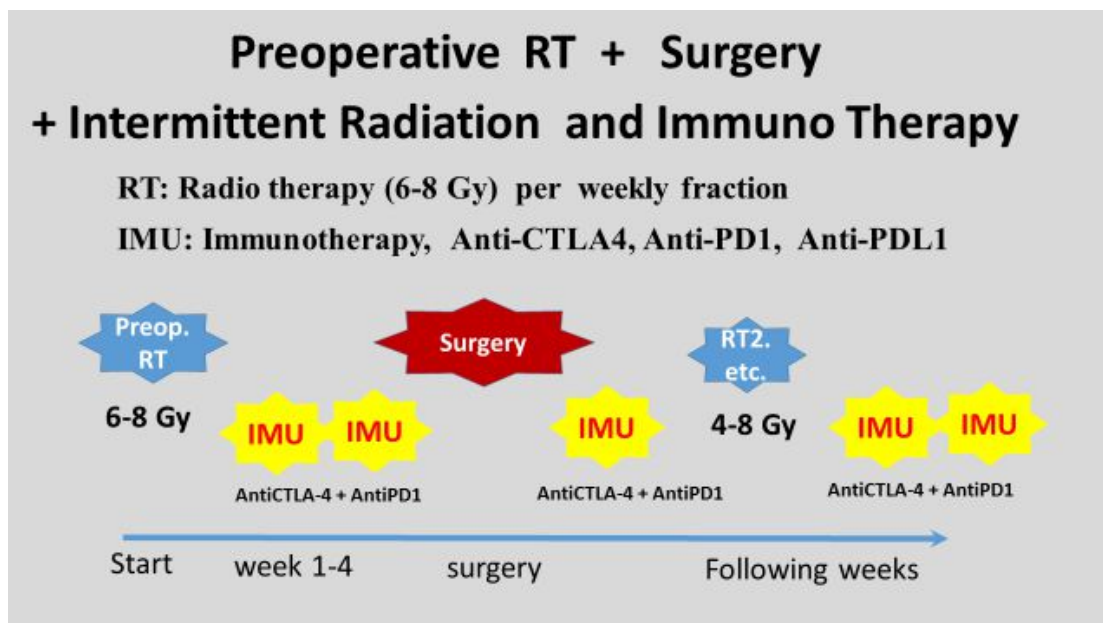
Prover tagna 2–8 veckor efter strålbehandling (n=13) visade signifikant uppreglering adaptiva immunmarkörer, tillsammans med en ökning av 14-gens immunglobulinsignatur. TIL visade en trendvis ökning som dock inte var statistiskt signifikant.

Sammanfattningsvis inducerar Preoperativ strålbehandling tidiga och sena biologiska förändringar i bröstcancer, med initiala effekter på proliferationsreduktion och DNA-skada inom några dagar, följt av adaptiv immunaktivering inom veckor. Strålbehandling kan fungera som en effektiv primer för immunterapi, särskilt för subtyper med högre risk, vilket stöder potentialen för kombinatoriska metoder vid behandling av bröstcancer.

Med intermittent strålbehandling (4-9 Gy) i kombination med prekirurgi. och/ immunterapi eller hypertermi har stor potential att avsevärt förbättra behandlings resultaten.

Med strålfractioner >10Gy ökar strålningens inducerad immunosuppression genom ökningen av *FOXO3a*, Forkhead och därmed immunsuppressiva regulatoriska T-celler Treg

- En optimal dosfraktionering för intermittent strålbehandling verkar vara omkring 6–8 Gy per fraktion.
- Tidsintervallen mellan strålfractionerna kan vara upp till en vecka men kan varieras efter behov och erfarenhet.
- Kombination med anti-CTLA4 + AntiPD1-immunterapi i tidsintervallen mellan de veckovisa strålfractionerna verkar vara en utmanande prövning för behandling av immunresistenta tumörer. Där:
 - Anti CTLA4 minskar immunosuppressionen av MDSC och Treg och
 - Anti PD1 stimulerar effekten av CD8+ T.celler.



Figur 2-5

Pre-operativ Intermittent strålbehandling i kombination med immunterapi har stor potential i kombination med kirurgi.

Preoperativ intermittent strålbehandling med 6–8 Gy borde vara optimalt för tumör kirurgi i kombination med immunterapi eller hypertermi (se kap 4)

Intermittenta strål-immuno terapins 3-dimensioner

Första Dimensionen: Stråldos

En strålboost på < 10 Gy genererar:

- neoantigen som stimulerar produktion av CD8+ T-celler (CTL). Se Fig. 2-5
 - IFN-typ1 som stimulerar CTL aktiviteten bildas vid dubbelsträngbrott i DNA
- Se Figur 3-1

Reduktion av MDSC celler dämpar tumörens immunosuppression, Se Figur 2-4

En Strålboost >10 Gy genererar kraftig celldöd och stimulerar bildningen immunosuppressiva Treg-celler.

Andra Dimensionen: Intermittenta tidsintervall

Ett tidsintervall mellan strålfraktioner upptill en vecka ger tid att utveckla produktionen av neoantigen som initieras av en strålboost.

Vid Pre-kirurgisk strålboost kan tidsintervallet behöva varieras.

Tredje Dimensionen: Immunostimulering

I tidsintervallen mellan strålfractionerna appliceras immunostimulerande moment t.ex.

- Tumörvaccin
- Immunkontrollpunkts hämmare typ anti-CTLA4, Anti-PD1, Anti-PDL1, eller andra Immunstimulerande läkemedel
- Hypertermi (Kap. 4)
- Dynamisk Elektro-Puls Terapi (Kap. 5)

Referenser

- Cruz-Tapias, P., Castiblanco, J. & Juan-Manue, A. 2013. Chapter 10 Major histocompatibility complex: Antigenprocessing and presentation. *In: ANAYA, J. M., SHOENFELD, Y., ROJAS-VILLARRAGA, A., & AL., E. (eds.) Autoimmunity: From Bench to Bedside.* Bogota (Colombia): : El Rosario University Press; 2013 Jul 18.
- Gomà, C., Mollà, M., Oses, G., Sanfeliu, E., Rodríguez-Hernández, A., González-Farré, B., Galván, P., Sirenko, V., Castillo, O., Blasco, P., Llop-Guevara, A., Serra, V., Ganau, S., Ubeda, B., Bargallo, X., Cases, C., Latorre-Musoll, A., Martinez-Sáez, O., Garcia-Fructuoso, I., Gomez-Bravo, R., Schettini, F., Adamo, B., Pascual, T., Vidal, M., Muñoz, M., Laplana, M., Cebrecos, I., Mension, E., Prat, A. & Braso-Maristany, F. 2026. "Preoperative Radiation Therapy-Induced Molecular and Immune Modulation in Early-Stage Breast Cancer: Results From the YOUNGSTER trial." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 124 (1):122-132. doi: 10.1016/j.ijrobp.2025.07.1443.
- Gupta, G. 2025. Preoperative Radiation May Improve Antitumor Immune Response in Most Common Form of Breast Cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).*
- Huang, J., Theelen, W., Belcaid, Z., Najjar, M., van der Geest, D., Singh, D., Cherry, C., Balan, A., White, J. R., Wehr, J., Karchin, R., Niknafs, N., van den Heuvel, M. M., Velculescu, V. E., Smith, K. N., Baas, P. & Anagnostou, V. 2025. "Combination of pembrolizumab and radiotherapy induces systemic antitumor immune responses in immunologically cold non-small cell lung cancer." *Nature Cancer*. doi: 10.1038/s43018-025-01018-w.
- Koukourakis, I. M., Giakzidis, A. G. & Koukourakis, M. I. 2023a. "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, I. M., Papadimitriou, M., Desse, D., Zygogianni, A. & Papadimitriou, C. 2023b. "Anti-Tumor Immunity and Preoperative Radiovaccination: Emerging New Concepts in the Treatment of Breast Cancer." *International Journal of Molecular Sciences* 24 (11):9310-9310. doi: 10.3390/ijms24119310.

Nästa generation av tumörbehandling?

- Lussier, D. M., Alspach, E., Ward, J. P., Miceli, A. P., Runci, D., White, J. M., Mpoy, C., Arthur, C. D., Kohlmeier, H. N., Jacks, T., Artyomov, M. N., Rogers, B. E. & Schreiber, R. D. 2021. "Radiation-induced neoantigens broaden the immunotherapeutic window of cancers with low mutational loads." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118 (24):1-9.
- Maity, A., Mick, R., Huang, A. C., George, S. M., Farwell, M. D., Lukens, J. N., Berman, A. T., Mitchell, T. C., Bauml, J., Schuchter, L. M., O'Hara, M., Lin, L. L., Demichele, A., Christodouleas, J. P., Haas, N. B., Patsch, D. M., Hahn, S. M., Minn, A. J., Wherry, E. J. & Vonderheide, R. H. 2018. "A phase I trial of pembrolizumab with hypofractionated radiotherapy in patients with metastatic solid tumours." *Br J Cancer* 119 (10):1200-1207. doi: 10.1038/s41416-018-0281-9.
- 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.
- Persson, B.R.R. 2025. "Intermittent Radiation Therapy;III. Intermittent Radio Therapy & T_{reg}" *Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013*, 2025 (008):34.
- Pilones, K.A., Vanpouille-Box, C. & Demaria, S. 2015. "Combination of Radiotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors." *Seminars in Radiation Oncology* 25 (1):28-33. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.07.004.
- Shaitelman, S. F., Le-Petross, H., Raso, M. G., Swanson, D. M., Schalck, A. P., Contreras, A., Yang, F., Muruganandham, M., Zhao, G. Z., Sawakuchi, G. O., Kim, L. H., Batra, H., Smith, B. D., Stauder, M. C., Woodward, W. A., Reddy, J. P., Litton, J. K., Thompson, A., Bedrosian, I. & Mittendorf, E. A. 2025. "PRECISE: Preoperative Radiation Therapy to Elicit Critical Immune Stimulating Effects-A Phase 2 Clinical Trial." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 121 (1):90-96. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.08.008.
- Sharabi, A. B., Nirschl, C. J., Kochel, C. M., Nirschl, T. R., Francica, B. J., Velarde, E., Deweese, T. L. & Drake, C. G. 2015. "Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1-Mediated Antitumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen." *Cancer Immunol Res* 3 (4):345-55. doi: 10.1158/2326-6066.Cir-14-0196.
- Theelen, W., de Jong, M. C. & Baas, P. 2020. "Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: The potential of the abscopal effect." *Lung Cancer* 142:106-113. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.02.015.
- Verbus, E. A., Rossi, A. J., Clark, A. S., Taunk, N. K., Nayak, A., Hernandez, J. M. & Tchou, J. C. 2022. "Preoperative Use of a Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer." *Annals of Surgical Oncology* 29 (3):1530-1532. doi: 10.1245/s10434-021-10987-y.
- Widmark, A., Gunnlaugsson, A., Beckman, L., Thellenberg-Karlsson, C., Hoyer, M., Lagerlund, M., Kindblom, J., Ginman, C., Johansson, B., Björnlinder, K., Seke, M., Agrup, M., Fransson, P., Tavelin, B., Norman, D., Zackrisson, B., Anderson, H., Kjellén, E., Franzén, L. & Nilsson, P. 2019. "Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial." *Lancet* 394 (10196):385-395. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31131-6.

Sammanfattning Kapitel 2

Presentation av ett nytt tumör-behandlingskoncept med ”**Pre-kirurgisk intermittent ultrahypofraktionerad strålbehandling**” (PSiRT) ”**kombinerad med immunterapi**” (PSiRIT), särskilt immunkontrollpunktshämmare (anti-CTLA4 och anti-PD-1).

Intermittent ultrahypofraktionerad strålbehandling innebär:

- Optimal absorberad dos 6–8 Gy per fraktion
- Doser >10 Gy kan öka immunosuppressiva mekanismer (Treg-aktivering).
- Tidsintervall på upp till en vecka mellan fraktionerna
- Möjlighet att lägga till annan behandling tex immunterapi i intervallet mellan strålfractionerna

Intermittent Strålbehandling påverkar tumörmikromiljön genom att:

- Producera DNA-skador och mutationer som producerar nya tumörspecifika antigen (**neoantigen**) som omvandlar den bestrålade tumören till ett ”**in situ-vaccin**”.
Neoantigenutveckling kräver tid och därför är **intermittenta tidsintervall mellan strålfractionerna biologiskt motiverade**
- Frisätta immunstimulerande signaler (**tex** CDAMP, HMGB1, ATP, Typ 1-interferon)
- Aktivering av dendritceller
- Ökad produktion och infiltration av CD8+ cytotoxiska T-celler i tumören
- Minska immunosuppressionen genom Inaktivering av MDSC (myeloida suppressorceller) och minskad Treg-dominans vid doser <10Gy

Kliniska och prekliniska studier studier som stöder konceptet:

- **Lungcancer (NSCLC) med** Kombination SBRT + Pembrolizumab ger förbättrad progressionsfri överlevnad med systemiska (abskopala) effekter och aktivering av interferonsignaturer
- **Bröstcancer (flera studier 2022–2026) med** pre-operativ strålboost 3×8 Gy ger ökad T-cellsinfiltration (TIL), minskad tumörcells proliferation, induction av DNA-skador ökning av adaptiva immunmarkörer samt visar låg toxicitet
Den kliniska YOUNGSTER-studien (2026) visade tidiga effekter som ger stöd för pre-operaativ strålbehandling som immunologisk primer

Sammanfattning av de tre dimensionerna i Intermittent Strål-Immunterapi

1 Stråldos

- 4–9 Gy genererar neoantigener, aktiverar CD8+ T-celler och minskar immunosuppression
- Vid >10 Gy ökar immunosuppression av Treg

2 Tidsintervall

- Upp till en vecka mellan strålfractioner
- Ger tid för neoantigenutveckling
- Möjliggör immunterapi mellan strålfractionerna

3 Immunostimulering

- Tidsintervallen ger möjlighet till ICI imunterapi (Anti-CTLA4, Anti-PD-1, Anti-PD-L1), eller andra immunmodulerande metoder såsom Tumörvaccin eller Hypertermi

Nästa generation av tumörbehandling?

Slutsats

Intermittent pre-kirurgisk strålbehandling (PSiRIT) med måttliga ultrahypofraktioner (6–8 Gy) i kombination med immunterapi kan:

- Producera DNA-skador som omvandlar den bestrålade tumören till ett **"in situ-vaccin"**
- Göra kalla tumörer immunogena
- Övervinna immunterapiresistens
- Skapa systemisk antitumöreffekt
- Förbättra kirurgiska resultat
- Potentiellt öka andelen kompletta remissioner

Konceptet PSiRIT som bygger på både strålningens samverkan med biologiska mekanismer och med erfarenhet i växande mängd kliniska data, kan PSiRIT bli nästa generations tumörbehandling.

Nästa generation av tumörbehandling?



Rolf Bertil Ragnar PERSSON, PhD, MDh.c.

Född : Oktober 12, 1938 i Malmö.

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 kombinerades sålunda med strålterapi av Fischer 344 råttor med N29 gliom tumörer inokulerades i hjärnan 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" ψRIT

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.

Edterord och sammanfattning

ASL 2026-006 PSIEPT

Nästa generation av tumörbehandling?