



LUND UNIVERSITY

Nästa generation av tumörbehandling?

Kapitel III. Pre-Kirurgisk Strålbehandling av CNS Tumörer

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 generation av tumörbehandling? Kapitel III. Pre-Kirurgisk Strålbehandling av CNS Tumörer. *Acta Scientiarum Lundensia*, 2026-003.

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 generation av tumörbehandling?



**Nästa generation av tumörbehandling?
III. Pre-Kirurgisk Strålbehandling av CNS Tumörer**

Bertil RR Persson

Citation: Acta Scientiarum Lundensia ISSN 1651-5013)

Persson BRR (2026) Nästa generation av tumörbehandling?

Kapitel III. Pre-Kirurgisk Strålbehandling av CNS Tumörer

Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013, Vol. 2026-003, 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

LUND 2026

Kapitel III Pre-Kirurgisk Strålbehandling av CNS Tumörer

3.1 Personlig och riktad strålbehandling av hjärntumörer

Preoperativ strålbehandling används redan för behandling av hjärnmetastaser för att förbättra lokal kontroll och minska toxicitet. Genom att förbättra strålbehandlingens målinriktning minskar även risken för recidiv och återfall av Leptomeningeala sjukdomar.

Asher, och medarbetare presenterade 2014 resultat av klinisk prekirurgisk Neoadjuvant strålkirurgi för kirurgisk resektion av hjärnmetastaser som ett nytt behandlings-paradigm (Asher et al., 2014).

Områden med resekerade hjärnmetastaser (BM) strålbehandlas för att minska lokalt återfall. Även strålbehandling av hela hjärnan (WBRT) minskar risken för återfall, men orsakar potentiell toxicitet. Postoperativ stereotaktisk strålkirurgi (SRS) är en annan strategi, dock utan prospektiva data och med problematisk målavgränsning.

Däremot möjliggör strålbehandling som ges pre-operativt (*Neoadjuvant*, eller *NaSRS*) tydlig måldefinition och minskning av intraoperativ spridning av tumörceller.

Asher et al's behandling av resektabla hjärnmetastaser BM med pre-operativ neoadjuvant strålkirurgi (*NaSRS*) påbörjades 2005. Därefter genomfördes en prospektiv studie av 47 behandlade patienter med hjärnmetastaser. Patienterna strålbehandlades först med en mediandos på 14 Gy (12–18 Gy) och resekerades sedan en dag efter den pre-operativa strålbehandlingen.

Den totala överlevnaden var 78% efter 6 månader och 60% efter 12 månader.

Andelen kompletta remissioner var :

- 98 %, vid 6 månaders kontrollen
- 86 %, vid 12 månaders kontrollen
- 72 %, vid 24 månaders kontrollen.

Nästa generation av tumörbehandling?

Det fanns inga postoperativa biverkningar.

Sammanfattningsvis visar resultaten att Pre-kirurgisk Neoadjuvant strålkirurgi (NaSRS) kan utföras säkert och effektivt med utmärkta resultat utan dokumenterad strålningsnekros. Den lokala kontrollen var utmärkt även vid stora (>3 cm) lesioner (Asher et al., 2014).

Patel, och medarbetare presenterade 2016 en multi-institutions-jämförelse av pre-operativ och post-operativ stereotaktisk radiokirurgi för resektabla hjärnmetastaser (Patel et al., 2016).

Stereotaktisk radiokirurgi (SRS) är en allt vanligare modalitet som används vid kirurgi för resektbara hjärnmetastaser (BM). Journaler granskades mellan 2005 och 2013 vid två institutioner, för patienter som genomgick resektion av BM antingen med Pre-SRS eller Post-SRS enbart.

Pre-SRS och Post-SRS för resektad BM ger liknande gynnsamma frekvenser av lokalt recidiv, fjärrhjärnrecidiv och total överlevnad. Men Pre-SRS-kohorten uppvisar jämfört med Post-SRS signifikant lägre frekvenser av symptomatisk strålningsnekros och Leptomeningeal sjukdom (Patel et al., 2016).

Vetlova, och medarbetare rapporterade 2017 preliminära resultat från en klinisk studie av pre-operativ stereotaktisk strålkirurgi av hjärnmetastaser. (Vetlova et al., 2017).

Pre-operativ stereotaktisk strålkirurgi (pre-SRS) är ett nytt framsteg inom strategin för hantering av hjärnmetastaser (BM), och tillgängliga data visar fördelar med pre-SRS jämfört med postoperativ strålbehandling, inkluderande lägre andel lokal toxicitet, Leptomeningeal progression och en hög andel lokal kontroll.

Nitton patienter med hjärnmetastaser, varav 11 kvinnor och åtta män. med totalt 22 symptomatiska metastatiska lesioner, behandlades med pre-SRS. Åtta patienter hade mellan två och sju bencmrgmetastaser. Median-målvolymer för behandlade metastaser var 14 cm³ och medianen för den genomsnittliga targetdosen var 18 Gy.

Alla patienter tolererade pre-SRS väl, utan någon neurologisk försämring, och kirurgisk behandling genomfördes 24 timmar efter strålbehandling enligt

Nästa generation av tumörbehandling?

schemat. Magnet-resonansbilder (MR) erhållna två eller tre månader efter den kombinerade behandlingen visade inga tecken på förändringar i de perifokala vävnaderna efter strålbehandling (Vetlova et al., 2017).

Resultaten visar att Pre-operativ stereotaktisk strålbehandling av sekundära hjärntumörer har visat låga nivåer av strålningsinducerad toxicitet och lokal tumörprogression (Vetlova et al., 2017).

Diehl, och medarbetare rapporterade 2019 resultaten från ”*NepoMUC*”: en fas I-dos-eskalerings studie av neoadjuvant stereotaktisk strålkirurgi för intracerebrala metastaser från solida tumörer (Diehl et al., 2019).

Mer än 25 % av patienter med solida cancerformer utvecklar intracerebrala metastaser. Förutom kirurgi är strålbehandling (RT) en grundpelare i behandlingen av intracerebrala metastaser. Postoperativ fraktionerad stereotaktisk strålbehandling (FSRT) till resektions kaviteten vid intracerebrala metastaser är en behandling som utförs för att minska risken för lokalt återfall. Den postoperativa strålbehandlingen FSRT måste dock skjutas upp tills tillräcklig sårhäkning efter kirurgin har uppnåtts.

Pre-operativ stereotaktisk strålkirurgi (SRS) kan emellertid erbjuda fördelar jämfört med Post-kirurgisk i form av bättre målavgränsning och tidigare start av kombinations behandling.

Diehl et al. genomförde en klinisk studie för att söka den maximalt tolererade stråldosen (MTD) av pre-operativ neoadjuvant SRS för intracerebrala metastaser. En fas I-dosöknings studie genomfördes på 72 patienter med intracerebrala metastaser vid *Klinikum rechts der Isars*.

Studien genomfördes med 3 dosnivåer och 4 olika kohorter beroende på lesionsstorlek. Det primära effektmåttet är den absorberad dos för vilken inga biverkningar uppstår.

Tabell 3-1

Kohorter och i den aktuella studien Pre-kirurgiska strålbehandlings SRS-dosnivåer

Kohort	SRS Absorberad dos nivå (Gy)		
	I	II	III
Meastas storlek			
Lesion diam. < 1,0 cm	18	20	22
Lesion diam. 1,1-2,5 cm	16	18	20
Lesion diam. 2,6-3,0 cm	14	16	18
Lesion diam. 3,1-4,0 cm	12	14	16

Nästa generation av tumörbehandling?

Sekundära effektmått inkluderar: lokal kontrollfrekvens, överlevnad, immunologiska tumörkaraktistika, livskvalitet samt graden av sena kliniska, neurologiska och neurokognitiva toxiciteter (Diehl et al., 2019)

Sammanfattningsvis visar resultaten att Pre-kirurgisk strålbehandling SRS för intracerebrala metastaser erbjuder potentiella fördelar jämfört med post-kirurgisk strålbehandling till resektions-kaviteten.

Resultaten indikerar bättre definition av målvolymen med efterföljande högre effektivitet vid eliminering av tumörceller och lägre skador på omgivande frisk vävnad, dessutom kan systemisk kombinationsterapi påbörjas snabbare (Diehl et al., 2019).

Xu, och medarbetare presenterade 2019 en översikt av strålningsgenomik: integrering av patientens strålningsrespons med genomik för personlig och riktad strålbehandling (Xu et al., 2019).

Framgången med konventionell strålbehandling för cancerpatienter är beroende av förmågan att leverera en total tumördödande stråldos som kan utrota alla cancerceller inom den kliniska målvolymen. Stråldostoleransen hos omgivande friska vävnader blir dock den huvudsakliga dosbegränsande faktorn.

Negativa effekter på normal vävnad efter konventionell strålbehandling är vanliga och påverkar patienternas livskvalitet avsevärt. Sannolikheten för att utveckla dessa negativa effekter efter strålbehandling kan inte förutsägas enbart baserat på dosbegränsande fysikalisk-tekniska parametrar.

Det finns indikationer som tyder på att vissa vanliga genetiska varianter är associerade med låg strålbehandlingsrespons och risk för att utveckla negativa effekter.

Strålningsgenomik är ett område som studerar hela arvsmassan (genomet), inklusive DNA-sekvenser och deras funktioner i organismer. Området har utvecklats under senare år och undersöker sambandet mellan patientens genomdata och responsen på strålbehandling. Detta område syftar till att identifiera genetiska markörer som är kopplade till individuell strålkänslighet med potential att förutsäga risken för att utveckla negativa effekter på grund av strålbehandling med hjälp av patient-genom information. Det syftar också till att fastställa patienters relativa strålrespons med hjälp av deras genetiska information för en potentiell förutsägelse av patienters respons på strålbehandling.

Xu et al's översiktsartikel rapporterar om aktuella studier inom strålningsgenomik, som undersöker sambandet mellan genomiska data och patienters svar

Nästa generation av tumörbehandling?

på strålbehandling, inklusive undersökning av genetiska varianters roll i en individs predisposition för ökad strålbehandlingskänslighet eller radiorespons.

Potentialen för tidig förutsägelse av behandlingsrespons och patientresultat är avgörande för att cancerpatienter ska kunna fatta beslut om fortsättning, eskalering, avbrytande och/eller förändring av behandlingsalternativ för att maximera patientens överlevnad samtidigt som biverkningar minimeras och patienternas livskvalitet bibehålls (Xu et al., 2019).

Prabhu, och medarbetare presenterade 2021 "*PROPS-BM Multicenter Cohort Study*", vilken avser Pre-operativ radiokirurgi för resekteerade hjärnmetastaser (Prabhu et al., 2021).

PROPS-BM studien avser att utvärdera pre-operativa utfall och prognostiska faktorer från en stor multicenterkohort av Pre-operativ radiokirurgi för hjärnmetastaser.

I studien inkluderades 5 institutioner och 242 patienter med hjärnmetastaser (BM) från solida cancerformer som hade minst en lesion. Patienter med en median total tumörvolym på ca. 10 cm³ strålbehandlades pre-operativt med en enda strålfraction till en mediandos på 15 Gy och genomgick därpå en planerad resektion.

Frekvensen av lokalt återfall (LR) i kaviteten var vid ett år 15% och vid två år var den 18 %.

Frekvensen av radiografisk meningeal sjukdom (MD) efter ett och två år var 6,1 % respektive 7,6 % och alla grader av negativ strålningseffekt (ARE) var 4,7 % respektive 6,8 %. Den 2-åriga medianöverlevnads-frekvensen var 38,4 % och medianöverlevnaden (OS) var 16,9 månader.

Denna multicenterstudie med pre-operativ strålbehandling visar samma gynnsamma resultat som visats i tidigare studier, särskilt de låga frekvenserna av MD och ARE, utan tecken på komplikationer. En randomiserad studie mellan preoperativ och postoperativ SRS är dock motiverad och håller för närvarande på att utformas (Prabhu et al., 2021).

Hoyle, och medarbetare rapporterade 2025 resultaten från en klinisk fas 1-dosökningsstudie av pre-operativ *Stereotaktisk Radiokirurgi*(SRS) för hjärnmetastaser: som visar minskad Leptomeningeal sjukdom (Hoyle et al., 2025).

Pre-operativ stereotaktisk radiokirurgi (SRS) har föreslagits som en strategi för att minska nodulär Leptomeningeal sjukdom (nLMD) efter resektion av

Nästa generation av tumörbehandling?

hjärnmetastaser genom att strålbehandla före kirurgisk manipulation. Deras studie syftade till att fastställa säkerheten för pre-operativ SRS via en fas 1-dosökningsstudie och jämföra lokal kontroll och total överlevnad (OS) - mellan pre-operativa och post-operativa behandlingskohorter.

Fas 1-studien utvärderade säkerheten för pre-operativ SRS med en fraktion vid eskalerande doser (12 och 15 Gy) hos patienter med tumörer av storleken 2 till 6 cm (Hoyle et al., 2025).

Studien visar att pre-operativ stereotaktisk radiokirurgi (SRS) upp till 15 Gy är säker för tumörer med storlekar 2 till 6 cm och minskar nodulär Lepto-Meningeal sjukdom (nLMD) signifikant utan att kompromissa med lokal kontroll eller total överlevnad. Dessa fynd stöder att pre-operativ SRS är en användbar behandlings-strategi (Hoyle et al., 2025).

3.2 Preoperativ strålterapi av Glioblastom (POBIG)

Waqar och medarbetare presenterade 2023 ett protokoll avseende en fas I-studie av pre-operativ *strålbehandling av glioblastom* (POBIG) (Waqar et al., 2023).

Glioblastom är en höggradigt aggressiv tumör vars resultat inte har förändrats på årtionden. I den nuvarande behandlingsvägen fortsätter tumörtillväxten och patienten förblir obehandlad i flera veckor efter diagnos. Intensifierad initialbehandling kan rikta in sig på annars obehandlade tumörceller och förbättra behandlingsresultatet. POBIG-studien avser att utvärdera säkerheten och genomförbarheten av pre-operativ strålbehandling med en fraktion för nydiagnostiserat glioblastom, bedömd utifrån den maximalt tolererade dosen (MTD) och maximalt tolererade strålningsvolymen (MTIV).

POBIG är en öppen, dubbelcentrerad fas I-dos- och volymeskalerings studie som har fått etiskt godkännande. Patienter med en ny radiologisk diagnos av glioblastom kommer att få en enda fraktion pre-operativ strålbehandling från 6 till 14 Gy följt av standardbehandling bestående av maximal säker resektion och postoperativ kemo-radioterapi (60 Gy/30 fr) med samtidig och adjuvant *Temozolomid*.

Pre-operativ strålbehandling riktas mot den del av tumören som löper högst risk att kvarstå som postoperativ kvarvarande sjukdom (*hot-spot*). En del av tumören kommer att förbli obestrålad (*cold-spot*) och samplas separat för diagnostiska ändamål. Dos-volym-escalering kommer att vägledas av en

Nästa generation av tumörbehandling?

Continual Reassessment Method (CRM)-modell. Translationella möjligheter kommer att ges genom jämförelse av bestrålad och obestrålad primär glioblastomvävnad.

POBIG-avser att bidra till att fastställa strålbehandlingens roll i preoperativa modaliteter för glioblastom .

Studieregistrering NCT03582514 (clinicaltrials.gov) (Waqar et al., 2023).

Borst, och medarbetare presenterade 2025 interimresultat från POBIG-studien avseende neoadjuvan strålbehandling vid glioblastom (Borst et al., 2025).

Glioblastom IDH-vildtyp är en mycket infiltrativ och aggressiv hjärntumör, vilket gör fullständig kirurgisk resektion omöjlig. Prekliniska bevis tyder på att kirurgisk manipulation kan bidra till tumöråterfall genom att stimulera tumörens proliferativa och migrerande potential. Kliniska Neoadjuvanta metoder, där tumören behandlas i ostört tillstånd, är fortfarande i stort sett utforskade vid glioblastom.

POBIG-studien (NCT03582514) initierades för att bedöma genomförbarheten, säkerheten och den preliminära effekten av preoperativ strålbehandling vid glioblastom. Studien rekryterar patienter med hjälp av MR-baserade diagnostiska kriterier, vilket eliminerar behovet av biopsi före behandling. Studien följer en initial dosökning (8–14 Gy) följt av en bestrålad volymsökning (< 30 cm³, 30–60 cm³, >60 cm³).

En enskild högdos strålfraktion administreras pre-operativt, följt av standard postoperativ kemo-radioterapi (60 Gy i 30 fraktioner med samtidig *Temozolamide*). Efter varje kohort av tre patienter används en tre månaders observationsperiod för att övervaka biverkningar innan dos eller volym ökas. I initiala kohorter utfördes endast partiell tumörbestrålning för att möjliggöra jämförelse mellan bestrålad och icke-bestrålad vävnad för molekylära och patologiska analyser. Total överlevnad (OS) mäts från tidpunkten för pre-operativ behandling, med rekrytering av de planerade 18 patienterna som förväntas vara slutförda senast tredje kvartalet 2025. Denna rapport presenterar interimistiska resultat från de första tio patienterna som rekryterades mellan 2022 och 2024.

Nio hade histologiskt bekräftat glioblastom; en diagnostiserades med pilocytiskt astrocytom och exkluderades. Median-överlevnadstiden (OS) var 20,4 månader och sex patienter levde vid tidpunkten för analysen. Inga kirurgiska komplikationer observerades orsakade av pre-operativ strålbehandling.

Sju patienter (78 %) utvecklade nya kontrastförstärkande avvikelser, med en median debut-tid på 5,9 månader. Tre genomgick reoperation på grund av

Nästa generation av tumörbehandling?

misstänkt progression; patologin avslöjade reaktiv glios och inflammation utan entydig återfall.

Dessa fynd tyder på att preoperativ strålbehandling är genomförbar, och är inte är förknippad med ökade kirurgiska komplikationer och kan minska lokalt återfall. Men fortsatt utredning genom POBIG är dock motiverad.

Mansour, och medarbetare publicerade 2024 en översikt om hur man genom att låsa upp koden till molekylär och genetisk profilerings skulle kunna revolutionera glioblastombehandling (Mansour et al., 2024).

Glioblastom (GBM) är den mest aggressiva primära hjärncancerformen, kännetecknad av djupgående molekyler och cellulär heterogenitet, vilket bidrar till dess resistens mot konventionella terapier och dålig prognos. Trots multimodala behandlingar inklusive kirurgisk resektion, strålning och kemoterapi är medianöverlevnaden fortfarande cirka 15 månader.

Nya framsteg inom molekyler och genetisk profilering har visat på viktiga genetiska förändringar och molekylära sub-typer av GBM, såsom EGFR-amplifiering, PTEN- och ATRX-förlust, samt TP53-förändringar, vilka har betydande prognostiska och terapeutiska implikationer. Dessa upptäckter har sporrat utvecklingen av riktade terapier som syftar till att störa avvikande signalvägar som RTK/RAS/PI3K och TP53.

Behandlingsresistens är dock fortfarande en formidabel utmaning, driven av tumörheterogenitet, den komplexa tumörmikromiljön (TME) och inneboende adaptiva mekanismer. Framväxande terapeutiska metoder syftar till att ta itu med dessa utmaningar, inklusive användningen av immunterapier som immun-kontrollpunkts hämmare ICI och CAR T-cellsterapier, som riktar sig mot specifika tumörantigener, men möter hinder på grund av den immun-suppressiva TME.

Dessutom visar nya strategier som biopolymerbaserade interstitiella terapier, fokuserat ultraljud för att störa blod-hjärnbarriären och nanopartikelbaserade läkemedels leverans-system lovande resultat när det gäller att förbättra effekten och precisionen hos GBM-behandlingar.

Deras översikt belyser det föränderliga landskapet för GBM-terapi och betonar vikten av personlig medicinsk behandling genom molekylär profilering. Fortsatt forskning om GBM's biologi och utveckling av behandlingsmetoder med kombinationsterapier och andra innovativa metoder ger hopp om att förbättra patientresultaten.

Nästa generation av tumörbehandling?

Mansour, och medarbetare betonar att genom-baserade terapeutiska implikationer kräver bekämpning av den immunsuppressiva effekten i GBM's mikromiljö (TME).

Med hypo-fraktionerad strålterapi i kombination med CTLA-4 hämmare uppnås en effektiv dämpning av den immun-suppressiva effekten från MDSC och T_{reg} vilket ökat den Immunogena-tumörcell-Döden med PD1-hämmare som aktiverar effektor T-celler (CTL) (BRRP anm.)

Fernandez-Gil, och medarbetare rapporterade 2024 om effekter av pre-operativ strålbehandling i en preklinisk glioblastom modell (Fernandez-Gil et al., 2024).

Som redovisats i avsnitt 3.1 används Pre-operativ strålbehandling vid behandling av hjärnmetastaser och olika cancertyper. Fernandez-Gil et al's prekliniska modell syftar till att validera användningen av pre-operativ strålbehandling för behandling av Glioblastom, GBM.

Humana primära glioblastomceller, GBM1A, som tidigare transfeceterats med grönt fluorescerande protein (GFP) och Luciferas (Luc), odlades i komplett medium och inokulerades i hjärnan på immunsupprimerade honråttor (Charles River Laboratories, Wilmington, MA).

När tumören var väletablerad, randomiserades råttorna till fyra grupper

- Obestrålade obehandlade kontroller
- Obestrålade resekerade kontroller
- Postoperativ strålbehandling efter resektion och
- Pre-operativ strålbehandling före resektion.

I den postoperativa strålbehandlingen resekerades tumören efter 7 veckor och strålbehandling utfördes vecka 9. Hos den pre-operativa strålbehandlings gruppen bestrålades tumören 7 veckor efter den initiala glioblastomcellsinjektionen och kirurgisk resektion utfördes vecka 9.

Råtthjärnor bestrålades lokalt med 30 Gy, som Hypo-Fraktionerad i fem fraktioner à 6 Gy per dag 2 veckor före eller efter resektion av intrakraniella GBM.

Kaplan-Meier-analys fastställde överlevnad. Hematoxylin-eosin-färgning utfördes, och kärnstorlek och p21-senescens markör mättes i både resekerade och återkommande gnagartumörer. Immunohistokemi bedömde mikroglia-/makrofagmarkörer och RNA-seq analyserade förändringar i genuttryck i återkommande tumörer.

Nästa generation av tumörbehandling?

Kaplan-Meier överlevnadskurva visade en signifikant skillnad i överlevnad hos den pre-operativa RT-gruppen med 19 veckor jämfört med den postoperativa RT-gruppens 15 veckor, ($p < 0,05$). Obehandlade kontroller uppvisade en överlevnad på 6 veckor och kontroller som endast fick resektion visade en överlevnad på 7 veckor ($p < 0,001$).

Tid till återfall från resektion baserat på bioluminescens signal var 4 veckor i PostOP-gruppen och 12 veckor i PreOp-gruppen, $p < 0,001$.

Akoya multiplex-färgning på två mänskliga patienter från deras pågående kliniska fas I/IIa-studie fungerade som bevis på principen.

Medianöverlevnaden i pre-operativa strålbehandlingsgruppen var signifikant högre än i post-operativ-RT gruppen ($p < 0,05$).

Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) tydde på en mer proliferativ profil i pre-operativ RT-gruppen. Pre-operativ RT visade lägre rekrytering av makrofager/mikroglia i återkommande tumörer ($p < 0,01$) jämfört med post-operativ RT.

Akoya Multiplex-resultat indikerade TGF- β -ackumulering i cytoplasman hos TAM och CD4+ lymfocyt-dominans i postoperativa gruppen.

Deras prekliniska studie visar på genomförbarhet och längre total överlevnad med neoadjuvant strålbehandling före GBM-resektion i en däggdjursmodell.

Resultaten tyder på stark överlägsenhet hos pre-operativ strålbehandling jämfört med andra strål-strategier. Med ytterligare studier och prövningar för att bekräfta deras resultat kan detta bli ett paradigmskifte (Fernandez-Gil et al., 2024).

Fernandez-Gil studien visar att pre-operativ hypo-fraktionerad strålbehandling 5×6 Gy resulterar i jämfört med post-operativ strålbehandling fördubblad överlevnadstid men inga kompletta remissioner (Fernandez-Gil et al., 2024).

Liknande resultat har rapporterats med tumörvaccin, vilket indikerar att pre-kirurgisk strålbehandling genererar ett *in situ-vaccin* (Salford et al., 2022).

Med pre-operativ intermittent strålbehandling i kombination med immunterapi torde det bli möjligt att i likhet med vaccin-behandling uppnå ökad terapeutisk effekt och kompletta remissioner (BRRP anm.).

3.3 Pre-operativ strålterapi med immunterapi

Sharabi, och medarbetare visade 2015 att stereotaktisk strålbehandling förstärktes med antigenspecifika PD-1-medierade antitumör immunsvaret via korspresentation av tumörantigen (Sharabi et al., 2015).

De immunmodulerande effekterna av stereotaktisk strålbehandling (XRT) har fått stort intresse på senare tid, och det har förekommit flera rapporter om synergier mellan stereotaktisk strålbehandling (XRT) och immunterapi.

Ytterligare prekliniska studier behövs dock för att påvisa den antigenspecifika naturen hos strålningsinducerade immunsvaret och belysa potentiella mekanismer för synergier med immunterapi. De demonstrerar att stereotaktisk XRT har förmåga att inducera endogena antigenspecifika immunsvaret i kombination med immunterapi som blockerar PD-1-kontrollpunkt.

Med hjälp av SARRP (*Small Animal Radiation Research Platform*) resulterade bildstyrd stereotaktisk XRT som administrerades till B16-OVA-melanomalternativt 4T1-HA-bröstkarcinomtumörer i utvecklingen av antigen-specifika T-cells- och B-cellsmedierade immunsvaret.

Dessa immunstimulerande effekter av XRT ökade signifikant när XRT kombinerades antingen med anti-PD-1-behandling eller utarmning av regulatoriska T-celler (T_{reg}), vilket resulterade i förbättrad lokal tumörkontroll.

Fenotypiska analyser av antigenspecifika CD8⁺T-celler visade att XRT ökade andelen antigen-specifika T-celler och effektor-minnes-T-celler. Mekanistiskt fann de att XRT uppreglerar tumörassocierade antigen-MHC-komplex, förbättrar antigen-korspresentation i den dränerande lymfkörteln och ökar T-cellsinfiltration i tumörer (Sharabi et al., 2015).

Sharabi, och medarbetares fynd visar att stereotaktisk strålbehandling XRT har förmåga att initiera ett endogent antigenspecifikt immunsvaret som ger ytterligare motivation för att kombinera intermittent strålterapi med PD-1-blockad i kliniken (BRRP anm.).

Zhang och medarbetare presenterade 2022 en omfattande översikt av mekanismerna vid strålbehandling i kombination med immunterapi (Zhang et al., 2022).

Synen på enkel (intermittent) lokal strålbehandling (iRT) har förändrats dramatiskt under senare år, och det är nu allmänt accepterat att iRT kan provocera

Nästa generation av tumörbehandling?

fram ett systemiskt immunsvaret, vilket ger en stark grund för kombinationen av intermittent strålbehandling (iRT) och immunterapi (iRIT).

Det finns dock flera punkter att studera, såsom

- interaktionen mellan iRT och immunsystemet,
- identifiering av den bästa kombination med immunterapi iRIT,
- och mekanismen för att förstärka abscopal effekten

Dessa avgörande frågor diskuterar Zhang et al i detalj, såväl som kliniska prövningar för att försöka identifiera de bästa schemana för iRIT (Zhang et al., 2022)..

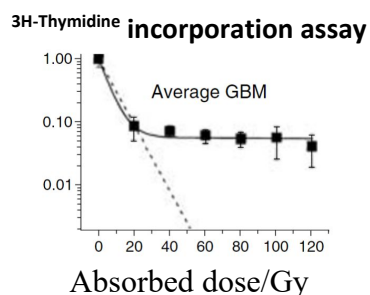
Sammantaget kan enkel intermittent strålterapi (iRT) betraktas som en utlösande faktor för systemiskt antitumörimmunsvaret, och i kombination med immunterapi (iRIT) användas både som en lokal och som systemisk behandling för patienter med metastatisk cancer (BRRP anm.).

3.4 Pre-operativ strålterapi med immunterapi av gliom

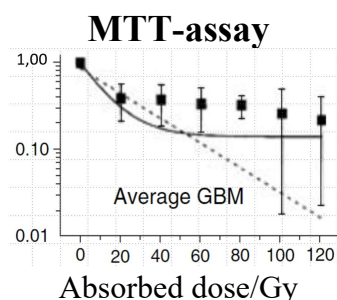
Catrin Baurèus-Koch, och medarbetare rapporterade 2004 resultat från strålsterilisering av odlade humana hjärntumörceller för klinisk tumör-immunoterapi (Baureus-Koch et al., 2004).

Syftet var att undersöka strålkänsligheten hos icke-transfekterade odlade humana gliomceller för att fastställa om intrakutant administrerade celler efter strålsterilisering är tillräckligt livskraftiga för att producera interferon-gamma. Cellkulturer etablerades från fem patienter som genomgått hjärntumörkirurgi. Genom karyotypning fann vi fyra maligna kulturer (tre glioblastoma multiforme (GBM), ett jättecellsgliom) och en kultur med normala celler.

Cellkulturer bestrålades med ^{137}Cs -gammastrålning vid absorberade dosnivåer på respektive 0, 20, 40, 60, 80, 100 och 120 Gy. Fraktioner av icke prolifererande celler undersöktes med ^3H -tymidin-inkorporerings assay och fraktionen av livskraftiga celler undersöktes med MTT-inkorporerings analys.



Figur 3-1a ^3H -tymidin-inkorporeringsassay



Figur 3-1b MTT-assay

Nästa generation av tumörbehandling?

I Figur 3-1 visas medelvärdena av data som erhöles från tre GBM-celkulturer anpassade till en exponentiell modell. Resultaten i Figur 3-1a visar att en viss andel celler i våra experiment fortsätter att proliferera efter att ha fått absorberade doser på mer än 30 Gy. De flesta modeller för cellöverlevnad tar inte hänsyn till denna andel celler, som fortfarande prolifererar även vid mycket höga värden (120 Gy) på den absorberade dosen. I vår modell lägger vi till en term δS till den traditionella ekvationen för cellöverlevnadsfraktionen S enligt följande:

$$S = ne^{-D/D_0} + \delta S$$

Där

- S är överlevnadsfraktionen,
- D_0 är den genomsnittliga absorberade dosen för vilken överlevnadsfraktionen $S=1/e=0,37$,
- D är den administrerade absorberade dosen,
- n är extrapoleringstalet vid $D=0$ som i vår modell kan tolkas som fraktionen subletala händelser och
- δS är extrapoleringstalet vid oändlig absorberad dos som kan tolkas som antingen ett metodologiskt osäkerhetstal eller en fraktion av höggradigt strålningsresistenta celler (stamceller?).

Medelvärdena för MTT-assyens experimentella parametrar var:

$$N = 0,86 \pm 0,10$$

$$D_0 = 12,4 \pm 3,2 \text{ Gy}$$

$$\delta S = 0,14 \pm 0,03$$

Proliferations hastigheten studerades genom inkorporering av ^3H -Tymidin. Medelvärdet av proliferationsdata erhållna från tre GBM-celkulturer anpassades till den exponentiella modellen gav

$$n = 0,943 \pm 0,005$$

$$D_0 = 5,8 \pm 0,5 \text{ Gy}$$

$$\delta S = 0,057 \pm 0,005$$

Ingen utväxt av plätterade celler observerades efter 4 veckor vid en absorberad dos på 100 Gy. Denna absorberade dos rekommenderas för bestrålning av 2×10^6 gliomceller för användning vid klinisk immunisering.

Nästa generation av tumörbehandling?

Vid konventionell strålbehandling med upp emot 80 Gy i tumören kan ca 5% vitala stamceller av tumören återstå, som inom ca 12 månader skulle kunna utveckla recidiv.

För att uppnå komplett remission krävs tydligen en alternativ behandlingsstrategi, som t.ex. intermittent strålterapi i kombination med immunoterapi (BRRP anm).

Weathers, och medarbetare rapporterade 2025 resultaten från en prospektiv fas I/II-studie med en enda behandlingsarm avseende förbättrad total överlevnad i en anti-PD-L1-behandlad kohort av nydiagnostiserade glioblastom patienter, och är associerad med distinkta immun-, mutations- och tarm-mikrobiom egenskaper (Weathers et al., 2025).

Deras fas I/II-studie (studienummer: NCT03174197) syftade till att utvärdera effekten av samtidig behandling med *Atezolizumab* (anti-PD-L1) och standardstrålbehandling och *Temozolomide* (TMZ) följt av adjuvant *Atezolizumab* och TMZ hos 60 nydiagnostiserade glioblastompatienter (GBM).

Samtidig användning av *Atezolizumab* (anti-PD-L1) med standard strålbehandling och *Temozolomide* TMZ var tolererbar och visade samma totala överlevnad som i tidigare publicerade studier för nydiagnostiserad GBM.

De utnyttjade genomiska, transkriptomiska och multiplexa immuno-fluorescerande metoder på tumörer, såväl som metagenomisk analys av avföringsprover för att identifiera korrelationer av differentiellt kliniskt utfall till standardbehandling plus anti-PD-L1 behandling.

Vid djupare undersökningar, med både oövervakade och övervakade analyser, observerades specifika molekyllära egenskaper som utmärkte patienter som uppnådde en längre överlevnad OS med anti-PD-L1-behandling (Weathers et al., 2025).

Samtidig användning av *Atezolizumab* (anti-PD-L1) med standard strålbehandling och TMZ var tolererbar, men visade total överlevnad i linje med andra publicerade studier för nydiagnostiserad GBM. Men högre totalöverlevnad observerades i en undergrupp med specifika molekyllära egenskaper.

Standardstrålbehandling och TMZ i kombination med enbart anti-PD-L1 verkar inte ge någon större effekt på överlevnaden hos patienter med nydiagnostiserad GBM (Weathers et al., 2025).

Nästa generation av tumörbehandling?

Zoi, och medarbetare presenterade 2025 en klinisk granskning av immunterapi för glioblastom med fokus på PD-1/PD-L1-hämmare (Zoi et al., 2025).

Glioblastom är den vanligaste och mest dödliga typen av tumör i centrala nervsystemet, med en genomsnittlig överlevnad på 15 månader efter första diagnos.

Immunkontrollpunktshämmare (ICI) har undersökts i stor utsträckning för sin förmåga att utnyttja immunsystemet för att bekämpa tumörer. Deras effekt varierar dock mycket beroende på tumörtyp. Vid glioblastom har PD-1/PD-L1-immunterapi undersökts i olika studier; den unika immunsuppressiva miljön i hjärnan. Närvaron av blod-hjärnbarriären samt den stora intratumoral heterogeniteten har dock begränsat dess effekt avsevärt. För att förbättra den kliniska effekten av ICI är det viktigt att fördjupa sig i de olika faktorer som påverkar svarsfrekvensen vid GBM.

Zoi, och medarbetare sammanfattar de vanligaste orsakerna till resistens mot anti-PD-1/PD-L1-immunterapi samt möjliga sätt att öka dess effekt, särskilt genom kombination med andra terapeutiska medel i preklinisk och klinisk miljö. Vidare ger de en inblick i de mest lovande metoderna för att modulera blod-hjärnbarriären, samt den växande rollen för molekyllär avbildning och radiogenomik inom detta område (Zoi et al., 2025).

Zoi, och medarbetare betonar också vikten av att bekämpa den immunsuppressiva effekten i GBM's mikromiljö (TME).

Med hypo-fraktionerad strålterapi i kombination med CTLA-4 hämmare uppnås en effektiv dämpning av den immunsuppressiva effekten från MDSC och T_{reg} vilket ökat den immunogena tumör-cellsdöden med PD1-hämmare aktiverade effektor T-celler (CTL). (BRRP anm.)

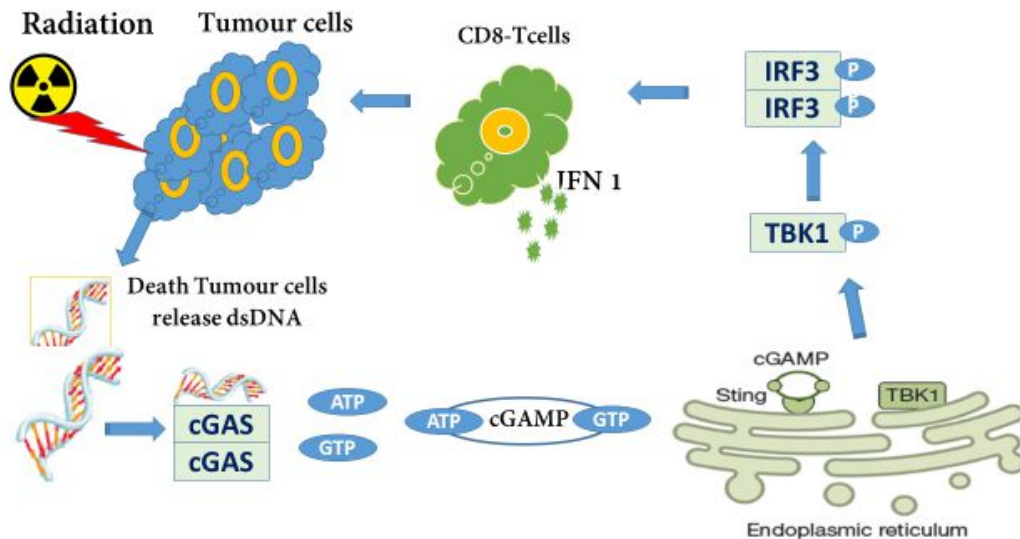
De Martino, och medarbetare rapporterade 2025 att långvarig immunitet genereras i murina GBM-modeller med bestrålat glioblastom i kombination med dubbel blockad av PD-1 och CTLA-4 (De Martino et al., 2025).

Glioblastom (GBM) återkommer dock ofta, vilket tyder på att konventionell strålbehandling inte fungerar tillfullo vid denna sjukdom. Förutom resterande stamceller kan en möjlig förklaring vara bristen på immunstimulering då standard strålbehandlingsregim används mot GBM. Hypo-Fraktionerad strålbehandling

Nästa generation av tumörbehandling?

(RT) kan emellertid frigöra pro-inflammatoriska signaler för att sätta igång ett antitumörimmunsvaret (Sharabi et al., 2015, Goffart et al., 2017).

De Martino, och medarbetare testade förmågan hos några alternativa strålfractionerings schema att framkalla typ I-interferon (IFN-I)-svar, och undersökte dess synergi med immunterapi (IT) för att utlösa antitumörimmunitet mot GBM.



Figur 3-2

Strålbehandling av tumörceller aktiverar cGAMP-syntasvägen via den cytoplasmiska DNA-sensorn cGAS och stimulerar IFN-gener (STING) vilket effektivt aktiverar CD8⁺T-celler (Cytotoxiska T-Lymfocyter, CTL)

Förkortningar i figuren

- AMP Adenosinmonofosfat;
- GMP Guanosinmonofosfat;
- cGAMP, cykliskt GMP-AMP;
- cGAS, cykliskt GMP-AMP-syntas;
- dsDNA, dubbelsträngat deoxiribonukleinsyra;
- IFN-1, typ I-interferon;
- IRF3, interferonreglerande faktor;
- P, fosfatgrupp;
- TBK1, TANK-bindande kinas 1.

(Gu et al., 2025)

Strålbehandling av tumörceller inducerar DNA-skador i, vilket leder till dubbelsträngsbrott (dsDNA). Under reparation av dsDNA-brott bildas instabila mikrokärnstrukturer, vilket frigör avvikande dsDNA i cytoplasman. Detta främmande dsDNA känns igen av den cytoplasmiska DNA-sensorn cGAS, som katalyserar syntesen av budbäraren cGAMP med hjälp av ATP och GTP. Cykliskt GMP-AMP (cGAMP) translokerar sedan till det endoplasmiska retikulumet och binder där till proteinet STING (*Stimulator of interferon genes*), vilket aktiverar

Nästa generation av tumörbehandling?

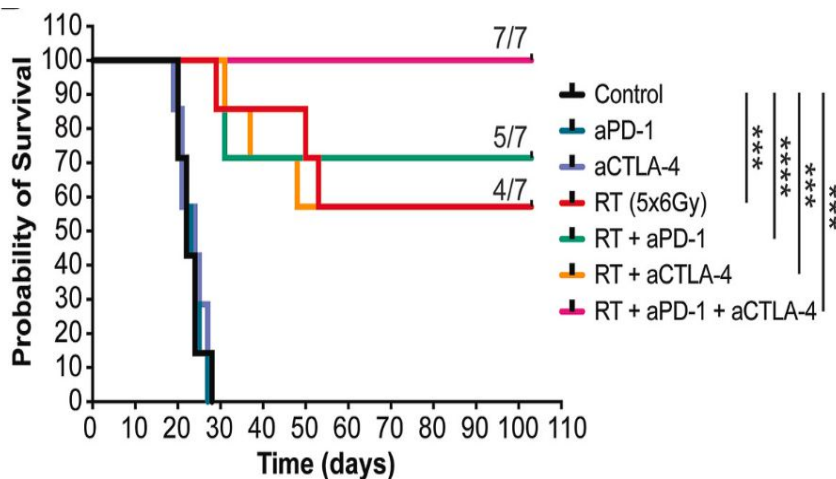
signalvägen kärnfaktor-kB (TBK1) till IFN-1 regulatorisk faktor-3 (IRF3). Denna aktivering inducerar produktion av typ-1 Interferon (IFN-1) och andra inflammatoriska faktorer, vilket effektivt aktiverar CD8⁺T-celler (Cytotoxiska T-Lymfocyter, CTL) och förstärker deras cytotoxicitet mot tumörceller. De Martino, och medarbetare bestrålade *in vitro* tre murina GBM-modeller

- dels med en enda fraktions bestrålning av 20 Gy
- dels med 3 dagliga strålfractioner av 3×8 Gy (totalt 24 Gy)
- dels med 5 dagliga fraktioner av 5×6 Gy (totalt 30 Gy).

Scheman med fraktionerad strålning visade sig vara de mest effektiva i att generera dubbelsträngbrott i DNA, som i sin tur frisätter IFN-I-relaterade cytokiner som aktiverar aktiverar CD8⁺T-celler (Cytotoxisk T-Lymfocyt, CTL) och förstärker deras cytotoxicitet mot tumörceller.

Jämförelse av olika strålningsregimer *in vivo* visade att 5 × 6 Gy ger bäst kontroll av GBM i de tre testade GBM-modellerna. Tillägg av anti-PD1 eller anti-CTLA4 var för sig som ett immunogent tillägg till bestrålning förlängde dock inte överlevnaden hos mössen.

Däremot främjades expansionen av CD8⁺T-celler hos bestrålade möss av immunogent tillägg med gemensam blockad med PD-1 plus CTLA4 vilket förmedlade immunologiskt minne mot GBM (De Martino et al., 2025).



Figur 3-3

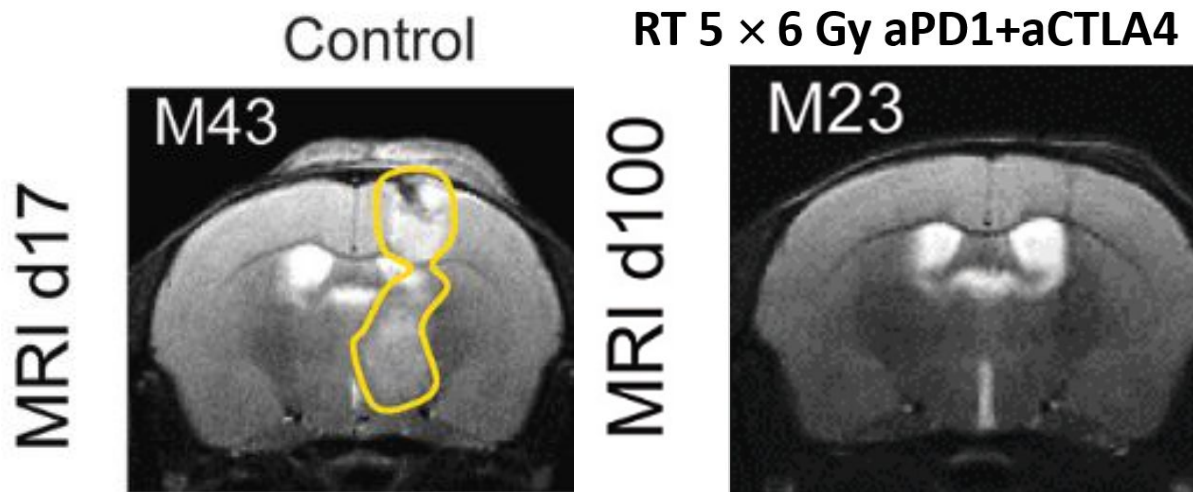
Överlevnadsdiagram för kontroller och de tre olika bestrålnings scheman i murina GBM-modeller

(De Martino et al., 2025) (med tillåtelse)

Sammantaget visar deras studie att hypo-fraktionerad strålbehandling kombinerad med endast en immunogen substans inte är tillräcklig för att utveckla ett tillräckligt starkt antitumörimmunsvaret i GBM-möss. Däremot lyckas hypo-fraktionerad strålbehandling (5×6 Gy) i kombination med två immunogena substanser (anti-CTLA4 + anti-PD1) att övervinna

Nästa generation av tumörbehandling?

immunsuppression av GBM och ge 100% kompletta remissioner (De Martino et al., 2025).



Figur 3-4

MRI image on day 17

MRI image day 100

Post-tumör cell implantation

(De Martino et al., 2025)

De Martino, och medarbetare visade att det hos bestrålad GBM krävs blockad av både PD-1 för expansionen av proliferativa T-celler och CTLA4 för en effektiv dämpning av den immunsuppressiva effekten från MDSC och Treg. De rapporterar om komplett remission hos GBM bestrålad med 5 fraktioner med 6 Gy per daglig fraktion i kombination med PD-1 och CTLA-4, vilket motiverar för planering av kliniska försök.

Preoperativ iRT med 8 Gy + kirurgi i kombination med anti-CTLA4 + AntiPD1-immunterapi följt av intermittent strålbehandling med en veckovis 6 Gy-fraktion mellan fem veckovisa strålfractioner och immunterapi i tidsintervallen, eller med det antal fraktioner och strålfractionsdos som förväntas ge komplett remission.

Detta verkar vara en intressant studie även för behandling av immunresistenta sk. ”kalla” tumörer (BRRP anm.)

Sammanfattning

Flera kliniska studier av Pre-operativ strålbehandling vid hjärnmetastaser visar positiva resultat med pre-operativ stereotaktisk radiokirurgi (SRS) som kan ges säkert före tumör-resektion.

Pre-operativ strålbehandling ger lika eller bättre tumörkontroll jämfört med postoperativ strålbehandling.

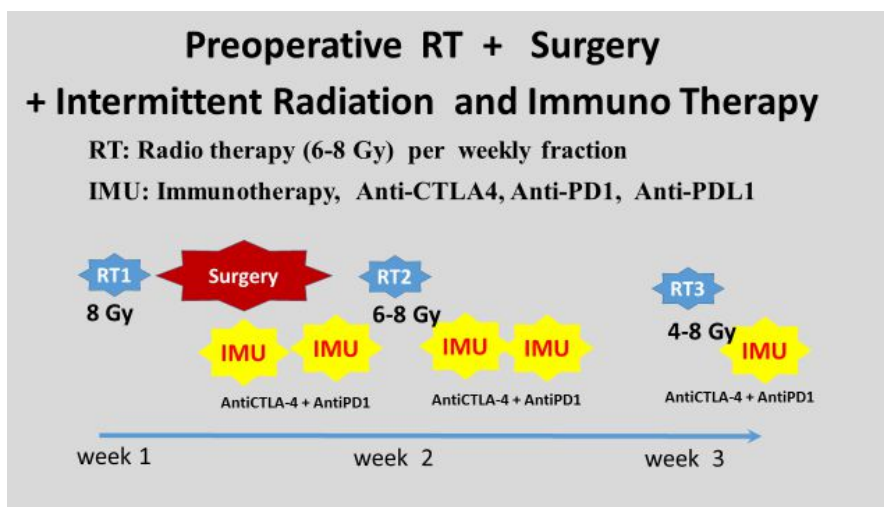
Pre-operativ strålbehandling vid glioblastom i kombination med immunterapi

Strålbehandling kan stimulera immunförsvaret genom att frigöra tumörantigen som aktiverar T-celler(CTL) och skapar ett systemiskt antitumörsvär.

Prekliniska studier i kombination med immunterapier som PD-1-hämmare och CTLA-4-hämmare skulle kunna förstärka denna effekt och ge kompletta remissioner.

Sammanfattningsvis kan strålbehandling av hjärntumörer med 5x6 Gy före kirurgi, särskilt när den kombineras med molekylär diagnostik och immunterapi, vara säkrare och effektivare än dagens standard där konventionell strålbehandling ges efter operationen,

Forskningen tyder på att denna strategi kan bli ett nytt behandlingsparadigm, men randomiserade kliniska studier behövs för att stadfästa metoden.



Figur 3-5

Förslag till intermittenta strålbehandling i kombination med immunterapi för behandling av immunresistenta sk."kalla" tumörer (BRRP anm.).

Referenser

- Asher, A. L., Burri, S. H., Wiggins, W. F., Kelly, R. P., Boltes, M. O., Mehrlich, M., Norton, H. J. & Fraser, R. W. 2014. "A New Treatment Paradigm: Neoadjuvant Radiosurgery Before Surgical Resection of Brain Metastases With Analysis of Local Tumor Recurrence." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 88 (4):899-906. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.013.
- Baureus-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 (1):48-54.
- Borst, G., Roncaroli, F., Parikh, S., Waqar, M., Akkari, L., Bailey, M., Colaco, R., Cooper, R., Djoukhar, I., Forte, G., Golby, c., Jackson, R., Karabatsou, K., Maye, h., McBain, C., O'leary, C., Patel, K., Wesseling, P., Whitehurst, P., Wood, j., Coope, D. & D'Urso, P. 2025. "Ctni-20. Neoadjuvant Radiotherapy In Glioblastoma Idh-Wildtype: Interim Results From The Pobig (Preoperative Brain Irradiation In Glioblastoma) Study." *Neuro-Oncology* 27 (Supplement_5):v129-v130. doi: 10.1093/neuonc/noaf201.0517.
- De Martino, M., Daviaud, C., Lira, M. C., Hernandez-Zirofsky, K. & Vanpouille-Box, C. 2025. "Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 generates long-lasting immunity against irradiated glioblastoma." *Cancer Letters* 628:217856. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217856>.
- Diehl, C. D., Shiban, E., Straube, C., Gempt, J., Wilkens, J. J., Oechsner, M., Kessel, C., Zimmer, C., Wiestler, B., Meyer, B. & Combs, S. E. 2019. "Neoadjuvant stereotactic radiosurgery for intracerebral metastases of solid tumors (NepoMUC): a phase I dose escalation trial." *Cancer Commun (Lond)* 39 (1):73. doi: 10.1186/s40880-019-0416-2.
- Fernandez-Gil, B. I., Schiapparelli, P., Navarro-Garcia de Llano, J. P., Otamendi-Lopez, A., Ulloa-Navas, M. J., Michaelides, L., Vazquez-Ramos, C. A., Herchko, S. M., Murray, M. E., Cherukuri, Y., Asmann, Y. W., Trifiletti, D. M. & Quiñones-Hinojosa, A. 2024. "Effects of PreOperative radiotherapy in a preclinical glioblastoma model: a paradigm-shift approach." *J Neurooncol* 169 (3):633-646. doi: 10.1007/s11060-024-04765-5.
- Goffart, N., Lombard, A., Lallemand, F., Kroonen, J., Nassen, J., Di Valentin, E., Berendsen, S., Dedobbeleer, M., Willems, E., Robe, P., Bours, V., Martin, D., Martinive, P., Maquet, P. & Rogister, B. 2017. "CXCL12 mediates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone." *Neuro-Oncology* 19 (1):66-77. doi: 10.1093/neuonc/now136.
- Gu, Y. Q., Peng, Y. J. & Li, X. F. 2025. "Radiation therapy in the era of precision medicine: a narrative review." *Chinese Clinical Oncology*. doi: 10.21037/cco-25-59.
- Hoyle, J. M., Markert, J. M., Riley, K. O., Willey, C. D., Marcrom, S. R., Popple, R. A., Bredel, M. & Fiveash, J. B. 2025. "Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: A Phase 1 Dose Escalation Study Demonstrating Reduced Leptomeningeal Disease." *Adv Radiat Oncol* 10 (11):101882. doi: 10.1016/j.adro.2025.101882.
- Mansour, M. A., Kamer-Eldawla, A. M., Malaeb, R. W., Aboelhassan, R., Nabawi, D. H., Aziz, M. M. & Mostafa, H. N. 2024. "Unlocking the code: The role of molecular and genetic profiling in revolutionizing glioblastoma treatment." *Cancer Treatment and Research Communications* 43. doi: 10.1016/j.ctarc.2025.100881.

Nästa generation av tumörbehandling?

- Patel, K. R., Burri, S. H., Asher, A. L., Crocker, I. R., Fraser, R. W., Zhang, C., Chen, Z., Kandula, S., Zhong, J., Press, R. H., Olson, J. J., Oyesiku, N. M., Wait, S. D., Curran, W. J., Shu, H. K. & Prabhu, R. S. 2016. "Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis." *Neurosurgery* 79 (2):279-85. doi: 10.1227/neu.0000000000001096.
- Prabhu, R. S., Dhakal, R., Vaslow, Z. K., Dan, T., Mishra, M. V., Murphy, E. S., Patel, T. R., Asher, A. L., Yang, K., Manning, M. A., Stern, J. D., Patel, A. R., Wardak, Z., Woodworth, G. F., Chao, S. T., Mohammadi, A. & Burri, S. H. 2021. "Preoperative Radiosurgery for Resected Brain Metastases: The PROPS-BM Multicenter Cohort Study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 111 (3):764-772. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.124.
- Salford, L., G., Peter, S., Gunnar, S., Anna, R., Catharina, B., Åsa, L., Bertil Rolf Ragnar, P., Susanne, S., Edward, V. & Bengt, W. 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.
- 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.
- Waqar, M., Roncaroli, F., Djoukhar, I., Akkari, L., O'Leary, C., Hewitt, L., Forte, G., Jackson, R., Hessen, E., Withington, L., Beasley, W., Richardson, J., Golby, C., Whitehurst, P., Colaco, R., Bailey, M., Karabatsou, K., D'Urso, P. I., McBain, C., Coope, D. J. & Borst, G. R. 2023. "Study protocol: PreOperative Brain Irradiation in Glioblastoma (POBIG) – A phase I trial." *Clinical and Translational Radiation Oncology* 39:100585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100585>.
- Weathers, S. P., Li, X., Zhu, H., Damania, A. V., Knafl, M., McKinley, B., Lin, H., Harrison, R. A., Majd, N. K., O'Brien, B. J. & al., e. 2025. "Improved overall survival in an anti-PD-L1 treated cohort of newly diagnosed glioblastoma patients is associated with distinct immune, mutation, and gut microbiome features: A single arm prospective phase I/II trial. ." *Nat. Commun.* 16.
- Vetlova, E., Golbin, D. A., Golanov, A. V., Potapov, A. A., Banov, S. M., Antipina, N., Kostjuchenko, V. V., Usachev, D. Y., Belyaev, A. Y. & Goryaynov, S. 2017. "Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results." *Cureus* 9 (12):e1987. doi: 10.7759/cureus.1987.
- Xu, L., Osei, B. & Osei, E. 2019. "A review of radiation genomics: integrating patient radiation response with genomics for personalised and targeted radiation therapy." *Journal of Radiotherapy in Practice* 18 (2):198-209. doi: 10.1017/s1460396918000547.
- Zhang, Z., Liu, X., Chen, D. & Yu, J. 2022. "Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment." *Signal Transduct Target Ther* 7 (1):258. doi: 10.1038/s41392-022-01102-y.
- Zoi, V., Galani, V., Sioka, C., Alexiou, G. A. & Kyritsis, A. P. 2025. "Immunotherapy for Glioblastoma: A Focus on PD-1/PD-L1 Inhibitors." *Cancers (Basel)* 17 (23). doi: 10.3390/cancers17233777.

Nästa generation av tumörbehandling?

Nästa generation av tumörbehandling?



Rolf Bertil Ragnar PERSSON, PhD, MDh.c.

Född : 12 Oktober, 1938, uppväxt på Hagagatan 9 i Malmö.

1970 Filosofie doktor PhD

2004 Medicine hedersdoktor MD h.c.

1980-2005 professor i medicinsk strålningsfysik

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 utvecklingen av mikrovågsinducerad hypertermibehandling av bröstcancerecidiv 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 han extraherade ur tumörvävnad från den gliompatient han tidigare opererat. Min medverkan bidrog till stråltertilisering av vaccinet innan det tillfördes patienterna. Överlevnadstiden hos de med vaccin behandlade patienterna förlängdes, men inga tillfrisknade helt.

I försöket att förbättra vaccinationseffekten, utnyttjande tidigare erfarenheter från kombinationen av strålbehandling med hypertermi. I försöken användes samma tumörmodell som använts vid den prekliniska tumörimmunologiska forskningen som låg till grund för Salfords kliniska vaccinationsstudie med maligna gliom.

Vaccin-behandlingen kombinerades 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 immunoterapi med 3 omgångar av vaccin kombinerades med endast en fraktion av 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 tumörbehandlingsregim med intermittent strålbehandling i endast några lågdosfraktioner i kombination med immunoterapi. 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 har det emellertid rapporterats om kliniska studier som visar att intermittent strålbehandling med 8 Gy boost före kirurgi i kombination med immunoterapi ger goda resultat vid behandling av icke-immunogena sk kalla tumörer t.ex. bröstcancer.

Liknande resultat erhöll vi i Lund med mikrovågs inducerad hypertermi på 1980-90 talet.

Kanske blir nästa generation av tumörbehandling:

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunoterapi eller Hypertermi

"Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy" ψ RIT

Nästa generation av tumörbehandling

”Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy”

Kapitel I.

Prolog till Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunoterapi

ASL 2026-001 Prolog PSIRT

Kapitel II.

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Immunoterapi

ASL 2026-002 PSIRIT

Kapitel III.

Pre-Kirurgisk Strålbehandling och Immunoterapi av CNS tumörer

ASL 2026-003 Brain iRIT

Kapitel IV.

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med immuno-adjuvant hypertermi

ASL 2026-004 PSIRHT

Kapitel V.

Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling med Elektrisk Puls Terapi

ASL 2026-005 PSIEPT

Nästa generation av tumörbehandling?