LUND UNIVERSITY

# Nästa generation av tumörbehandling?

## Kap. IV. Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling och immunoadjuvant hypertermi

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? Kap. IV. Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling och immunoadjuvant hypertermi. *Acta Scientiarum Lundensia*, *2026*(004).

*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

Download date: 18. Nov. 2026

# *Nästa generation av tumörbehandling?*

## IV. Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling och hypertermi

**Bertil RR Persson**

**Citation: (Acta Scientiarum Lundensia** ISSN 1651-5013**)**

Persson BRR (2026) Nästa generation av tumörbehandling?
Kap. IV. Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling och immunoadjuvant hypertermi.
Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013, Vol. 2026-004, pp. 1-24.

**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

**LUND 2026**

# Nästa generation av tumörbehandling?

## IV. Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling och immunoadjuvant hypertermi

# Kapitel IV
# Pre-kirurgisk Strålbehandling och Immunoadjuvant Hypertermi

## 4.1 Kombinations strålbehandling med Hypertermi

### Klinisk erfarenhet av hypertermi i Lund

Hittills har kombinerad behandling med lågdos (30Gy) konventionell strål-behandling och hypertermi tillämpats på cirka 100 patienter i Malmö och Lund. Vid behandlingstillfället hade dessa patienter ytliga, lokala återfall av tumörer eller metastaser, trots tidigare etablerad behandling.

Den totala absorberade stråldosen på 30 Gy (10 fraktioner à 3 Gy per dag) och mikrovågs-hypertermibehandling med 41–44 °C under 45 minuter, har varit densamma för varje behandling.

I de fall där patienterna har haft mer än en ytlig tumör behandlades vanligtvis den minsta tumören endast med strålbehandling, enligt samma fraktionerings-scheman som vid den kombinerade behandlingen (Lindholm et al., 1982a)

Från augusti 1980 till november 1984 behandlades 85 utvärderbara ytliga recidiv av maligna tumörer, främst adenokarcinom (78 %), hos 38 patienter. Behandlingen gavs i två veckor, med antingen kombinerad lokal hypertermi, 41–45 °C i fyra sessioner, och lågdosstrålbehandling, 30,0 Gy (CRE = 13,1), eller enbart samma lågdos-strålbehandling. Hypertermi inducerades alltid strax efter strålbehandlingen externt med mikrovågor på 2450 MHz eller 915 MHz.

Totalt 57 tumörer fick kombinerad behandling med ett komplett svar (CR) på 46 % respektive ett partiellt svar (PR) på 30 % (duration 1–38 månader).

Hos 18 patienter med 2–10 ytliga tumörer vardera användes 56 tumörer i en jämförande studie som jämförde effekten av kombinerad hypertermi och lågdos

strålbehandling jämfört med enbart samma lågdos strålbehandling. Patienterna var deras egna kontrollpersoner. Den totala svarsfrekvensen var 89 respektive 50 % i de två behandlingsgrupperna. Skillnaden i svarsfrekvens är signifikant (p = 0,0039) till fördel för den kombinerade behandlingen, och detta observeras även när man jämför endast fullständiga remissioner (p = 0,0027). Multipel logistisk regression visade att följande faktorer hade prognostisk betydelse

• tidsintervallet mellan den tidigare givna standard strålbehandlingen och den aktuella RT+HT-behandlingen (p=0,0002)

• medelvärdet av minimitemperaturen för den "bästa" hypertermibehandlingen (p=0,0078)

• CRE-värdet för den aktuella RT-behandlingen (p=0,0090)

Våra data indikerar således att den genomsnittliga minimitemperaturen för den "bästa" hypertermibehandlingen är den viktigaste termiska faktorn för fullständigt tumörsvar vid hypertermibehandling i kombination strålbehandling (Lindholm et al., 1982a, Lindholm et al., 1985, Lindholm et al., 1982b, Lindholm et al., 1995).

## Klinisk erfarenhet av hypertermi med strålbehandling

**Huilgol,** rapporterade 2010 resultaten från en randomiserad studie av hypertermi med strålbehandling vid behandling av lokalt avancerad huvud- och halscancer (Huilgol et al., 2010).

Huvud- och halscancer är den vanligaste orsaken till cancerdödlighet hos män i Indien. Kirurgi, strålbehandling ensamt eller i kombination har varit grunden för behandlingsstrategier. Kemoterapi och strålbehandling har blivit standardbehandling för de flesta typer av huvud- och halscancer. Denna strategi har fördelen att den bibehåller både struktur och funktioner, om än med ökade akuta och fördröjda biverkningar.

Strålbehandling (RT) med hypertermi (HT) kan emellertid uppnå samma mål utan ytterligare toxicitet. HT levererades med en modifierad *Thermatron*, en radiofrekvens-maskin (RF) som arbetar på 8,2 MHz.

Huilgol, et al randomiserade 56 patienter till enbart strålbehandling (RT) eller RT-hypertermi (RT+HT)-armen. Tjugosex patienter inkluderades i RT-armen och 28 patienter i RT-HT-armen. Båda grupperna var jämnt matchade vad gäller ålder, kön och stadium. Patienter i båda armarna fick strålbehandling med en total dos på 66–70 Gy under 6,5–7 veckor. Patienterna i studiegruppen (RT+HT) fick veckovis HT som varade i 30 minuter.

Fullständigt svar observerades hos 42,4 % i gruppen som fick enbart RT, jämfört med 78,6 % i (RT+HT)-gruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant (< 0,05). Kaplan-Meir-analys av överlevnad visade också en signifikant förbättring till förmån för RT+HT. Inga dosbegränsande termiska brännskador och överdriven slemhinne- eller termisk toxicitet registrerades.

Radiofrekvensbaserad uppvärmning (rfHT) kombinertad med strål behandlinning av huvud- och halscancer är bättre än enbart RT. **Resultaten av deras studie indikerar att hypertermi kan användas som en adjuvant behandling med strålterapi.**

**Overgaard**, och medarbetare publicerade 2024 en randomiserad multicenter studie av European Society for Hyperthermic Oncology ESHO-1–85: *”Hypertermi som adjuvans till strålbehandling vid behandling av lokalt avancerad bröstcancer*" (Overgaard et al., 2024).

ESHO-1–85 är en icke tidigare publicerad 30 år gammal randomiserad klinisk studie av effekten från adjuvant hypertermi-strålbehandling av lokalt avancerad bröstcancer. Studien med över 150 patienter visade att adjuvant hypertermi signifikant förbättrade lokal kontroll och cancerfri överlevnad. Resultatet var relaterat till uppvärmningens kvalitet. Behandlingen tolererades väl.

ESHO-protokollet 1–85 är en randomiserad multicenterstudie initierad av *European Society for Hyperthermic Oncology* med syftet att undersöka värdet av hypertermi (HT) som adjuvans till strålbehandling (RT) vid behandling av lokalt avancerad bröstcancer. Studien är en av de största studierna av hypertermi vid strålbehandling men har inte tidigare publicerats.

Mellan februari 1987 och november 1993 inkluderades 151 patienter. Tumörerna stratifierades efter institution och storlek (T2-3/T4) och randomiserades till att få enbart strålbehandling (2 Gy/fx, 5 fx/vecka) till en total absorberad dos på 65–70 Gy, inklusive, eller samma strålbehandling följt en gång i veckan av hypertermi med 43°C i 60 minuter.

Strålning gavs med fotoner eller elektroner av hög energi. Det primära effektmåttet var ihållande fullständigt svar (lokal kontroll) i det behandlade området.

Totalt 146 tumörer hos 142 patienter var utvärderbara, med en median observationstid på 19 månader. Sjuttio tumörer randomiserades till enbart strålbehandling och 76 till strålbehandling i kombination med hypertermibehandling. Storleken var T4 i 92 respektive T2-3 i 54 tumörer.

Följsamheten till strålbehandling var god, där alla utom 4 patienter fullfyllde den planerade strålbehandlingen. Toleransen mot värmebehandling var hyfsad, men associerad med måttlig till svår smärta och obehag i 15 % av behandlingarna. Hos 84 % av de uppvärmda patienterna uppnådde minst en värmebehandling måltemperaturen, men temperaturvariationen var stor. Tillsats av värme ökade inte signifikant de akuta eller sena strålreaktionerna.

Sammantaget var den 5-åriga aktuariella lokala felfrekvensen av

- enbart strålbehandling 68 % jämfört med
- strålbehandling + HT 50 %, p = 0,04.

Femårs-överlevnaden hos patienter utan sjukdom (DFS) var

- 36% hos de som fick strålbehandling i kombination med + HT
- 19% hos de som enbart fick strålbehandling, p = 0,021).

Denna randomiserade multicenterstudie som undersökte tillägg av en veckovis hypertermibehandling till strålbehandling av patienter med lokalt avancerad bröstcancer visade signifikant förbättrad överlevnad vid 5-års tumörkontrollen och gav fler patienter som överlevde fria från cancer.

**Resultaten bekräftar således den potentiella kliniska nyttan av strålbehandling i kombination med hypertermi.**

**Notter** och kollegor presenterade 2020 en utvärdering av terapeutiska resultat av kombinerad infrarödinducerad hypertermi (wIRA) och hypo-fraktionerad återbestrålning vid behandling av lokalt bröstcanceråterfall (Notter et al., 2020).

Höga totala svarsfrekvenser med fullständiga remissioner uppnåddes även i stora tumörer efter applicering av kontaktlös, termografikontrollerad vattenfiltrerad infraröd ytlig hypertermi (wIRA), omedelbart följt av hypo-fraktionerad lågdos-återbestrålning, bestående av 4 Gy en gång i veckan upp till en total dos på 20 Gy (dvs intermittent RT).

Effektiv tumörkontroll hos patienter som lider av inoperabel lokalt återkommande bröstcancer (LRBC) i tidigare bestrålade områden med totala doser på 60–66 Gy kan således framgångsrikt återbehandlas med hypofraktionerad lågdos-bestrålning (4 Gy) i kombination med ytlig hypertermi.

Jämförbarheten av kliniska data mellan olika kombinerade behandlingsregimer för hypertermi (HT) i kombination med strålbehandling (RT) hämmas dock av de mycket individuella egenskaperna hos återkommande bröstcancer (LRBC).

Tumörstorlek, som varierar från mikroskopiskt små lesioner till storskalig cancer *en cuirasse*, beskrivs som en av de viktigaste prognostiska faktorerna. I kliniska studier och analyser av LRBC har tumörstorlek hittills rapporterats på ett mycket heterogent sätt. Därför utvecklade Notter en egen storleksklassificering för utvärderingen av de 201 patienterna som inkluderades i studien.

Storleksklassificeringen visar sig vara väl genomförbar och möjliggör bedömning av fördelarna och begränsningarna med kombinationen HT+RT vid behandling av olika tumörstorlekar. Den förbättrar också jämförbarheten av data och stratifieringen av prognosgrupper, vilket hjälper till att vägleda beslutet mellan behandlingens kurativa och palliativa syfte.

Med hjälp av denna klassificering resulterar den retrospektiva analysen av 201 patienter behandlade med icke-kontakt, termografistyrd wIRA-HT, omedelbart följt av *Intermittent strålbehandling* i 5 veckor med 4 Gy, en gång i veckan, i en hög klinisk total responsfrekvens och en tillfredsställande lokal kontrollfrekvens även i stora tumörer av LRBC. Låg toxicitet möjliggör upprepad återbestrålning vid nya skov.

Tumör-responsfrekvensen för fullständiga remissioner (CR-frekvens) minskade med ökande tumörutbredning:

76 % i rKlass I, tumörutbredning < 100 $cm^2$

61 % i rKlass II, tumörutbredning >100 $cm^2$

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

1 CR i rKlass IV&III + tumör på ryggen.

På liknande sätt korrelerade den partiella tumörresponsfrekvensen (PR-frekvens) med tumörstorlek.

Den objektiva tumör-responsfrekvensen OR (CR + PR) var

100 % i rKlass I och

97 % i rKlass II,

97 % i rKlass III,

85 % i rKlass IV

(Notter et al., 2020).

**Tabell 4-1** Sammanfattning av resultaten av olika behandlings regimer

| Target | X | D | Y | Z | CR% | Ref |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| Bröst Ca Rec <100 $cm^2$ | 5 | 4 | 7 | wIRA | 76 | 1 |
| Bröst Ca Rec >100 $cm^2$ | 5 | 4 | 7 | wIRA | 50 | 1 |
| Huvud hals SCC recidiv | 3 | 8 | 7 | PD-1 | 50 | 2 |
| Lunga NSLC | 2 | 8 | 7 | PD-1 | 27 | 3 |
| Prostata primär UHFRT | 7 | 6 | 1,4 | HFRT | 65 | 4 |
| Prostata primär Conv.RT | 39 | 2 | 0,3 | CF | 72 | 4 |
| Bröst Ca Recidiv RT+HT | 15 | 2 | 0,3 | mwHT | 71 | 5 |
| Huvud hals | 35 | 2 | 0,3 | RT | 43 | 6 |
| Huvud hals | 35 | 2 | 0.3 | RT+HT | 79 | 6 |

X: Antal RT fraktioner
D: Absorberad dos (Gy) per RT fraktion
Y: Tidsintervall mellan RT fraktionerna (dagar)
Z: Typ av extra behandling
wIRA : Vattenfiltrerad infraröd ytlig hypertermi ()
PD-1 : Immunoterapi Anti-PD1
mwHT : Mikrovågs inducerad hypertermi
CR%: Behandlingsresultat:
CR%: Procent kompletta remissioner, Symptomfri överlevnad
Ref, : Referenser
1. (Notter et al., 2020)
2. {Koukourakis, 2023 #3
3. {Filippatos, 2023 #6}
4. (Persson et al., 2024)
5 (Lindholm et al., 1995)
6 (Huilgol et al., 2010)

Sammanfattningsvis indikerar resultaten i Tabell 4-1 att hypertermi kombinerad med strålbehandling ger behandlingsresultat som överträffar kombinationen strålning och ICI immun-kontrollpunkts terapi.

Detta motiverar kliniska studier av prostatacancer behandling med veckovis Intermittent strålbehandling med 6 Gy per fraktion och hypertermi mellan strålfraktionerna, Kanske räcker 3 veckors behandling för hög andel kompletta remissioner. Det finns redan klinisk utrustning för trans-uretal mikrovågs inducerad hypertermi som används för behandling av benign prostatahyperplasi.

Det finns även omfattande klinisk erfarenhet av djup hypertermi i kombination med strålbehandling i Schweiz (Stutz et al., 2022).

**Kanske kan kombinationen hypertermi med intermittent fraktionerad strålterapi erbjuda en renässans för 1980-talets hypertermi-era?? Med en sådan behandling skulle man undvika höga kostnader och biverkningar av kontrollpunkts ICI-Immunoterapi.**
**Dessutom frigörs ytterligare strålbehandling kapacitet. (BRRP anm.)**

Goda behandlingsresultat av ytlig återkommande bröstcancer har rapporterats med kombinerad konventionell lågdosstrålbehandling och mikrovågsinducerad hypertermi. En jämförelse av den terapeutiaka effekten mellan kombination av strålbehandling med antiPD1 och Hypertermi visar sig Hypertermi vara bättre. Därför skulle adjuvant hypertermi också kunna övervägas i kombination med ultra-hypo-fraktionerad strålbehandling (UHFRT) (Persson, 2025).

## 4.2 Immunoadjuvant Hypertermi

**Kusmartsev, och Gabrilovich** sammanfattade 2006 omogna myeloidcellers (iMC) roll i mekanismer för immunosuppression vid cancer (Kusmartsev and Gabrilovich, 2006).

Tumörer påverkar myelopoiesen genom att hämma processen för differentiering och mognad av antigenpresenterande celler från deras myeloidprekursorer. Dessa omogna myeloidceller kan bidra starkt till tumörprogression och främja tumörens förmåga att undvika immunattacker:

- genom att hämma utvecklingen av adaptiva immunsvar mot tumörer i lymfoida organ;
- genom att migrera till tumörstället och differentiera där till starkt immunsuppressiva tumörassocierade makrofager.

Omogna myeloidceller och tumörassocierade makrofager använder olika JAK/STAT-signalvägar och olika mekanismer för att kontrollera T-cellsresponser. Detta bidrar till ökad produktion av TGF-beta, reaktiva syreradikaler (ROS), peroxynitriter, samt ökad L-argininmetabolism.

Förståelse av vilka mekanismer som tumörer använder för att påverka differentieringen av antigen-presenterande celler (APC) från myeloidcells

prekursorer och hämma T-cellsresponser, kan bidra till att utveckla nya metoder för cancerbehandling och avsevärt förbättra effektiviteten hos befintliga cancer vaccinations-strategier.

**Vitamin A eller Retinsyra kan till exempel stimulera differentiering av myeloidprogenitorer till myeloida dendritiska celler .**

Fysiologiska koncentrationer av *All-trans Retinsyra* (ATRA) inducerade *in vitro*-differentiering av iMC från tumörbärande möss till myeloida dendritiska celler (Kusmartsev and Gabrilovich, 2006).

*In vivo*-administrering av ATRA minskade signifikant närvaron av iMC i två olika testade tumörmodeller. Detta orsakades inte av direkt antitumöreffekt av ATRA eller minskad produktion av tillväxtfaktorer av tumörceller. Experiment med adoptiv överföring visade att ATRA differentierade iMC *in vivo* till mogna dendritiska celler, makrofager och granulocyter.

Minskad förekomst av iMC hos tumörbärande möss förbättrade märkbart $CD4^+$- och $CD8^+$-medierat tumörspecifikt T-cellimmunsvar. Kombinationen av ATRA med två olika typer av cancervacciner i två olika tumörmodeller förlängde signifikant den antitumörmässiga effekten av behandlingen (Kusmartsev and Gabrilovich, 2006).

**Kusmartsev, och Gabrilovich´s data tyder på att eliminering av omogna myeloidcellers (iMC) med *All-trans Retinsyra* (ATRA) kan öppna en möjlighet att förbättra effekten av cancervacciner ovh annan immunterapi** (Kusmartsev and Gabrilovich, 2006)**..**

**Skitzki,** och medarbetare diskuterade 2009 hypertermi som en immunterapistrategi för cancer (Skitzki et al., 2009)

Användningen av hypertermi som ett komplement till cancerimmunterapi stöds av ett ökande antal forskningsdata. Både prekliniska och kliniska dataresultat har visat förbättrade antitumörimmunsvar med tillägg av mild hypertermi. De molekylära mekanismerna som är ansvariga för den förbättrade immunreaktiviteten som observeras i närvaro av hypertermi inkluderar generering av *Heat Shock Protein* (Hsp), aktivering av antigenpresenterande celler och förbättrad lymfocyt transport. Att förstå dessa hypertermi inducerade processer kan tjäna som grund för att analysera nuvarande kliniska prövningar, samt utforma framtida prövningar inom cancerimmunterapi.

**Hurwitz,** diskuterade 2019 kliniska möjligheter med hypertermi och immunterapi (Hurwitz, 2019).

Hypertermi har ett stort löfte om att främja immunterapi vid behandling av cancer. Flera studier har visat fördelar med att tillägga hypertermi till strålbehandling eller kemoterapi vid behandling av vitt skilda maligniteter.

På liknande sätt har prekliniska studier visat hypertermiens förmåga att förbättra cancer-immunterapicykeln, inklusive stimulering av tumörspecifik immunitet. Även om det nyligen har funnits ett omfattande fokus på att förstärka immunterapi med strålbehandling, har det förvånansvärt nog hittills inte funnits några kliniska studier som utvärderar kombinationen av hypertermi och immunterapi. Studien av hypertermi med immunterapi är särskilt övertygande när den betraktas i samband med ett nytt behandlingsparadigm för denna anti-neoplastiska modalitet. Nya koncept inkluderar immunterapi och möjligheten att applicera värme upprepade gånger med immunterapier.

**MacDonald**, och medarbetare jämförde 2021 olika strategier för reduktion av termisk stress som påverkar MDSC-ackumulering hos tumörbärande möss (MacDonald et al., 2021).

Myeloida suppressorceller (MDSC) är en samling immunceller som undertrycker antitumörimmunsvar. Minskad MDSC-ackumulering i tumör-mikromiljön kan förbättra antitumörimmunsvaret och förbättra immunterapin. Effekten av fysiologiskt relevanta termiska behandlingar på ackumuleringen av MDSC undersöktes i tumörer hos möss. ¨

MacDonald et al. fann att olika temperaturbaserade protokoll, inklusive

1) veckovis hypertermi behandling av hela kroppen,
2) att hålla möss vid deras termoneutrala temperatur (TT, ~30 °C), och
3) att hålla kontrollmöss vid en subtermoneutral temperatur (ST, ~22 °C)

Samtidigt som de tillhandahåller en lokal värmekälla, resulterade vart och ett i en minskning av MDSC-ackumulering och förbättrad tumörtillväxtkontroll jämfört med kontrollmöss som hölls vid ST, vilket är den standardmässiga, obligatoriska hållningstemperaturen för laboratoriemöss.

Dessutom fann de att lågdosbehandling med β-adrenerga receptorblockerare (propranolol) minskade MDSC-ackumulering och förbättrade kontrollen av tumörtillväxt i liknande grad som modellerna som lindrade köldstress.

**Deras resultat visar att värmebehandlingar kan minska MDSC-ackumulering och tumörtillväxt jämförbart med propranolol behandling.**

**Van Dieren** och kollegor presenterade samma år 2024 en systematisk granskning av immunologiska synergier för att förstärka strålningsinducerade abskopala effekter med kombinationen strålbehandling och hypertermi (Van Dieren et al., 2024).

Den abscopala effekten är ett systemiskt immunsvar som kännetecknas av metastasregression på platser långt ifrån den bestrålade lesionen. Deras systematiska granskning syftar till att utforska de immunologiska mekanismer som ligger bakom den abscopala effekten och att undersöka hur hypertermi (HT) kan öka risken för att strålbehandling (RT) utlöser systemiska antitumörimmunsvar.

Deras granskning indikerar att HT och RT har både komplementära och synergistiska immunologiska effekter. Båda metoderna utlöser frisättningen av farosignaler (DAMP), som främjar cytokin- och kemokinsekretion, vilket leder till ökad T-cellsinfiltration i tumören och underlättar immunogen celldöd.

Båda behandlingarna uppreglerar det extracellulära värmechockproteinet HSP70, vilket kan förbättra DAMP-igenkänning av makrofager och dendritiska celler DC, vilket leder till starkare tumörantigenpresentation och CTL-medierade immunsvar.

Dessutom kan den kombinerade ökningen av celladhesionsmolekyler (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, L-selektin) förbättra leukocytadhesion till tumörer, förbättra lymfocyttransporten och öka de systemiska antitumöreffekterna.

Hypertermi orsakar dessutom vasodilatation och förbättrar blodflödet, vilket kan förstärka den abscopala effekten. De föreslår kombinationen av lokal strålbehandling med omfattande helkroppshypertermi för att optimalt förbättra chanserna att utlösa den abscopala effekten medierad av immunsystemet (Van Dieren et al., 2024).

Även om tumören och dess mikromiljö (TME) är starkt immunsuppressiva på grund av utsöndringen av TGF-β och närvaron av MDSC, M2-typ makrofager och Tregs, indikerar den kombinerade metoden en minskning av immunsuppressionen (Van Dieren et al., 2024).

Därför bör möjligheten att göra den immunsuppressiva tumör mikromiljön TME mer immunstimulerande undersökas ytterligare. Studier är motiverade för att bekräfta att den immunologiska potentialen hos kombinerad strålbehandllíng och hypertermi ger hopp för nya innovativa cancerbehandlingar (Van Dieren et al., 2024).

**Abreu,** diskuterade 2025 mekanismer för hypertermi vid modulering av tumörimmunologi för förbättrad immunterapi (Abreu et al., 2025).

Framväxten av immunterapier har revolutionerat cancerbehandlingen genom att utnyttja immunsystemet för att rikta in sig på maligniteter, vilket ger nytt hopp där traditionella terapier ofta misslyckas. I detta sammanhang har hypertermi (HT) återuppstått som en lovande tilläggsbehandling som kan öka effektiviteten av strålbehandling i kombination med immunterapi.

HT påverkar både det medfödda och adaptiva immunsystemet och ökar aktiviteten hos immunceller såsom neutrofiler, NK-celler och dendritiska celler, samtidigt som det modulerar tumörmikromiljön (TME) för att främja immunogen celldöd (ICD) och minska immunsuppressiva tillstånd. Dessa effekter bidrar till omvandlingen av immunologiskt "kalla" tumörer till "heta" tumörer, vilket gör dem mer mottagliga för immunmedierad destruktion.

Dessutom kan HT förstärka effekten av immunkontrollpunktshämmare (ICI) genom att förbättra immuncellsinfiltration, inducera frisättning av skadeassocierat molekylärt mönster (DAMP) och förbättra antigenpresentationen.

Prekliniska och kliniska studier stöder fördelar med kombinationen av HT med ICI, vilket visar förbättrade resultat i annars resistenta tumörer. Emellertid återstår den fulla terapeutiska potentialen hos de olika teknikerna som möjliggör tillämpning av HT att vara helt förstådd, och ytterligare forskning behövs för att optimera behandlingsprotokoll, utforska de olika effekterna av lokal kontra helkroppshypertermi och identifiera biomarkörer för patientstratifiering.

**Hypertermi (HT) verkar ha återuppstått som en lovande immunoadjuvant tilläggsbehandling som även kan öka den terapeutiska effektiviteten av strålbehandlingen.**

**HT påverkar både det medfödda och adaptiva immunsystemet och ökar aktiviteten hos immunceller såsom neutrofiler, NK-celler och dendritiska celler, samtidigt som det modulerar tumörmikromiljön (TME) för att främja immunogen celldöd (ICD) och minska immunsuppressiva tillstånd.**

**Dessa effekter bidrar till omvandlingen av immunologiskt "kalla" tumörer till "heta" tumörer, vilket gör dem mer mottagliga för immunmedierad destruktion.**

**Dessutom kan HT förstärka effekten av immunkontroll-punktshämmare (ICI) genom att förbättra immuncellers infiltration, inducera frisättning av skadeassocierat molekylärt mönster (DAMP) och förbättra antigenpresentationen (Abreu et al., 2025).**

## 4.3 Synergistiska effekten av hypertermi och strålbehandling

Strålbehandling (RT) med joniserande strålning som effektivt dödar tumörceller och krymper tumörer är fortfarande en hörnsten i cancerbehandling. Under lång tid ansågs emellertid strålbehandling (RT) inte vara kompatibel med immunterapi på grund att strålningen i sig kunde vara immunsuppressiv.

**Duval,** och medarbetare rapporterade 2020 att mNP-hypertermi (dvs magnetiska nanopartiklar-mNP) och hypo-fraktionerad strålning aktiverar liknande immuno-genetiska och cytotoxiska processer (Duval et al., 2020).

Studien avser att bättre förstå det immunogenetiska uttrycket och relaterade cytotoxiska svaren av måttliga men kliniskt relevanta doser av hypo-fraktionerad strålning (1×15Gy och 3×8Gy) och hypertermi inducerad med magnetiska nanopartiklar.

Genetiska, protein-, immunopatologiska och bedömningar av tumörens tillväxt fördröjning användes för att bestämma immun- och cytotoxiska svar efter strålning och mNPH ensamt och i kombination. Även om den använda termiska exponeringen med 43°C under 30 min, vanligtvis resulterar i måttlig oberoende cytotoxicitet, har det visat sig att behandlingen även stimulerar ett immunsvar och förbättrar cancer-behandlingen. De studerade stråldoserna (15 Gy och 3x8 Gy) används vanligtvis i preklinisk forskning och är effektiva i utvalda stereotaktiska och palliativa kliniska behandlingsmiljöer, men de används inte vanligtvis som första linjens behandling av primära tumörer.

Duratn et al´s RNA-baserade genetiska resultat tyder på att även om många av de cytotoxiska och immunologiska gen- och proteinvägarna för strålning och hypertermi är likartade, resulterar strålning, vid de doser som används, i en mer konsekvent och expansiv immun-/cytotoxisk uttrycksprofil mot cancer.

Vid kombinationsbehandling ledde emellertid strålning i kombination med hypertermi till större immun- och cytotoxisk aktivitet än endera modaliteten för sig. Immunhistokemiska studier visar på ökad tumörinfiltration av cytotoxiska T-celler (CTL) och minskad tumörtillväxt .

Duval et al´s studie visar tydligt att blygsamma men vanligt förekommande hypo-fraktionerade strålnings- och hypertermidoser inducerar många viktiga immun- och cytotoxiska processer och att en kombination av strål- och hypertermi, jämfört med endera behandlingen för sig, resulterar i genetiska och biologiska fördelar i kampen mot cancer.

Deras studie identifierade också specifika förändringar i genuttryck som visar att mNPH inducerar meningsfulla immunstimulerande signaler, mest signifikant i naturliga mördarceller, T-cellsaktivering och apoptotiska signalvägar. På liknande sätt visade hypo-fraktionerad strålning och kombinationen med hypertermi ökad immunsignalering i stort sett i samma signalvägar (Duval et al., 2020).

.

**Zheng,** och medarbetare diskuterade 2023 mekanismer och tillämpningar av strålningsinducerad oxidativ stress vid reglering av cancerimmunterapi (Zheng et al., 2023).

Strålbehandling (RT) är ett effektivt behandlingsalternativ för cancerpatienter. Genom att RT inducerar produktion av reaktiva syreradikaler (ROS) och orsakar oxidativ stress (OS) och tumörcellernas död. Dessutom orsakar oxidativ stress inte bara apoptos, autofagi och ferroptos, utan påverkar även tumörernas immunsvar.

Rätt kombination av strålterapi och immunterapi kan revolutionera behandlingen av olika cancerformer. Genom strålningens induktion av ROS främjas frisättningen av tumörassocierade antigener (TAA), infiltrationen och differentieringen av immunceller. Dessutom manipuleras uttrycket av immunkontrollpunkter och tumörernas immunmikromiljö (TME) påverkas.

Zheng, et al. sammanfattar kortfattat sambandet mellan RT-inducerad OS och antitumörimmunitet. De sammanfattar också de potentiella mekanismer genom vilka ROS reglerar immunkontrollpunktsuttryck, immuncellsaktivitet och differentiering. Slutsatsen blir att det finns en terapeutisk möjlighet att förbättra strålbehandling i kombination med immunterapi som fördelaktigt för klinisk behandling.

**I Kapitel 2 redogörs för hur intermittent strålterapi iRT leder till bildning av neo-anigener frisättning av tumörantigener och DAMP, vilket stimulerar immunsvar. Frisättning av viktiga DAMP:er såsom:**

**Calreticulin** (CRT), vilket underlättar fagocytos av dendritiska celler DC),
**ATP**, som rekryterar och aktiverar immunceller, och
**HMGB1**, som interagerar med TLR4 för att aktivera antigenpresentation
**HSP70**, ett kritiskt DAMP som ökar igenkänningen av makrofager och dendritiska celler (DC) och förbättrar presentationen av tumörantigen i lymfkörtlar, vilket leder till mer robust cytotoxisk T-ccll-aktivering.

**Xi**, och medarbetare diskuterade 2024 hur cancerimmunterapi kan förstärkas av "*ät mig-signalen*" DAMP (Xi et al., 2024).

Immunogen celldöd (ICD) är ett unikt sätt att döda celler, vilket kan frigöra immunogena skadeassocierade molekylära mönster (DAMP) och tumörassocierade antigener för att utlösa långsiktiga skyddande antitumörimmunsvar. Därför är förstärkning av "*ät mig-signalen*" under immunogen tumörcelldöd avgörande för framgång med cancerimmunterapi som behandlingsstrategi (Xi et al., 2024).

**DAMP signaler polariserar dendritceller DC och makrofager, vilket ökar upptaget och presentationen av tumörassocierade antigener (TAA) till $CD8^{+}$T-celler i lymfkörtlar.**

**Liu**, och medarbetare redovisade ingående 2023 hur strålbehandling kan omforma tumörmikromiljön för att öka immunterapeutisk känslighet (Liu et al., 2023).

Cancerimmunterapi har förändrat traditionella behandlingar, där immun-kontrollpunktsblockad (ICI) är särskilt framträdande. Enbart immunterapi har dock minimal nytta vid flera typer av tumörer. Strålbehandling (RT) dödar inte bara tumörceller utan utlöser också frisättningen av proinflammatoriska molekyler och immuncellsinfiltration, vilket omformar tumörmikromiljön (TME). Därför förväntas kombinationen av RT och immunterapi uppnå förbättrad effekt.

Liu et al sammanfattar effekterna av RT på cellulära komponenter i TME, inklusive T-cellsreceptorer, olika T-cellsundergrupper, metabolism,

tumörassocierade makro-fager och andra myeloidceller (dendritiska celler, omogna myeloid-suppressorceller iMC, neutrofiler och eosinofiler). Samtidigt utarbetas även icke-cellulära komponenter såsom laktat och extracellulära vesiklar.

**Righini**, och medarbetare beskrev 2024 grunderna för den synergistiska effekten av hypertermi och strålbehandling (Righini et al., 2024).

Inom cancerbehandling representerar mild hypertermi (HT) en gammal, men nyligen återupplivad möjlighet att öka effekten av strålbehandling (RT) utan att öka biverkningarna, och därigenom bredda det terapeutiska fönstret.

HT stör cellulär homeostas genom att verka på flera mål, och dess kombination med RT producerar synergistiska antitumorala effekter på specifika patofysiologiska mekanismer, associerade med:

- DNA-skada och reparation,
- hypoxi,
- stamcellsnedsättning och
- immunstimulering.

HT är dessutom associerat med direkt tumörcellsdödande, särskilt vid högre temperaturnivåer. Ett fenomen av tillfällig resistens mot värme, känt som termotolerans, följer varje HT-session. HT är dessutom associerat med direkt tumördödning på grund av toxisk chock men även termotolerans. Cancerbehandling kräver att innovativa koncept och kombinationer testas, men för en meningsfull utveckling av kliniska prövningar är förståelsen av de underliggande mekanismerna för de testade modaliteterna avgörande.

Både HT och RT behandlingarna uppvisar komplementära och synergistiska effekter på immunförsvaret, vilket förstärker anti-tumörresponser genom delade signalvägar. Tillsammans stimulerar de frisättningen av DAMP, vilka aktiverar CD8+ T-celler och främjar leukocyttransport genom att uppreglera celladhesionsmolekyler.

RT i kombination med HT uppreglerar tillsammans leukocyt- adhesion och förbättrar lymfocyt infiltration i tumörer. HT kompletterar RT genom att orsaka subletal skada, förbättra blodflödet och skapa en gynnsam TME som stöder immuncellsrekrytering även på avlägsna metastatiska platser.

Både HT och RT modaliteterna uppreglerar också extracellulärt HSP70, ett kritiskt DAMP som ökar igenkänningen av makrofager och dendritiska celler (DC) och förbättrar tumörantigenpresentationen i lymfkörtlar, vilket leder till mer

robust cytotoxisk T-ccll-aktivering. Dessutom förstärker DAMP-frisättningen den ökade tumörcelldöden som observerats med kombinerad HT och RT, vilket ytterligare stimulerar immunsvar. Kombinationen av HT och RT har betydande potential att generera starkare systemisk antitumörimmunitet jämfört med endera behandlingen ensam, på grund av deras komplementära mekanismer och synergistiska effekter på immunaktivering, celldöd och lymfocyttransport.

**Sammanfattningsvis indikerar resultaten i Tabell 4-1 att effekten av HT alternativt ICI immunterapi i kombination med med RT visar att HT ger bättre terapeutisk effekt än kombination med ICI .**

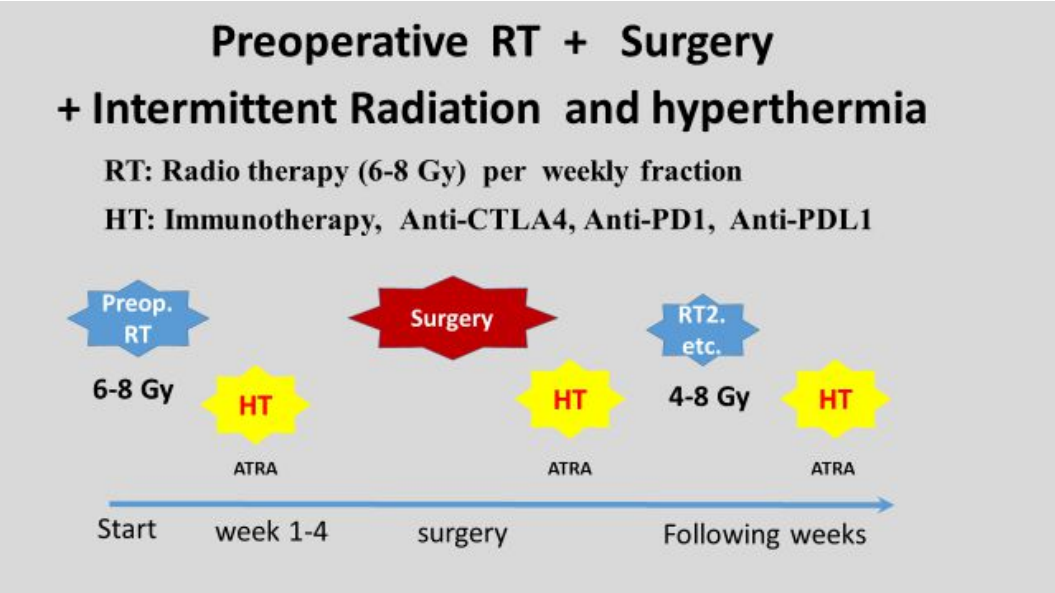
**Detta innebär att Hypertermi skulle kunna ersätta ICI som immunterapi vid Pre-krurgisk intermittent strålbehandling (Kapitel IV.2)**

## 4.4 Preoperativ Strålbehandling med hypertermi som adjuvant immunoterapi.

Den gångse hypertemibehandlingen syftar till att med temperturer upp till 44 °C döda tumörcellerna. Dessa höga temperaturer är emellertid associerade med måttlig till svår smärta och obehag av behandlingarna. Med moderna Hypertermi behandlings metoder (typ Laser, IR eller magnetiska nanopartiklar-mNP) skulle Preoperativ Strålbehandling med hypertermi som adjuvant immunoterapi kunna utvecklas till en kostnads effektiv tumörbehandlings metod.

**Kusmartsev´s, data tyder på att eliminering av immunsuppressiva iMC med ATRA kan öppna en möjlighet att förbättra effekten av cancervacciner och annan immunterapi (Kusmartsev and Gabrilovich, 2006).**

**Med Pre-operativ neo-adjuvant strålbehandling i kombinaton med immunoadjuvant hypertermi vid lägre temperturer boostad med ATRA eller Propranolol skulle behandlingen kunna bli än mer effektiv och komfortabel för patienten (BRRP anm.).**




**Figur 4-1**

Pre-operativ neo-adjuvant strålbehandling i kombinaton med immunoadjuvant hypertermi boostad med ATRA (BRRP anm.).

## Sammanfattning av Kapitel IV:

Detta kapitel handlar om att kombinera Pre-kirurgisk strålbehandling och hypertermi (värmebehandling) med fokus på immunologiska effekter. Hypertermi (HT ca 41–44 °C) gör tumörceller mer känsliga för strålning (RT). Kliniska studier visar bättre respons och fler kompletta remissioner med kombinationen RT+HT jämfört med enbart strålning (RT) utan att öka allvarliga biverkningar.

Hypertermi i kombination med strålterapi fungerar som immunförstärkare (immunoadjuvant) med ökad aktivitet hos immunceller (Cytotoxiska T-celler, NK-celler och Dendrit celler). Dessutom stimuleras tumörens antigena presentation och frisättning av DAMP-signaler vilket medför att "kalla" tumörer blir "heta" (mer immunoreaktiva). Vidare minskar immunhämningen i tumörmiljön.

Kombinationen Strålning + hypertermi ger en starkare effekt än var för sig. Deras samverkan bidrar till:

- Ökad tumörcelldöd
- Förbättratt blodflöde och syresättning
- Minskad tumör immunsuppression
- Aktivering av immunsystemet
- Ökar T-cellsinfiltration i tumören

I jämförelse med ICI immunterapi kan strålning + Hypertermi vara lika effektivt eller bättre än strålning + ICI immunterapi (t.ex. PD-1) vilket medför att HT kan ersätta eller komplettera ICI immunterapi vilket kan minska behandlings kostnader och ge färre biverkningar av ICI

## Sammanfattnings föreslås en Ny behandlingsstrategi med:

**Pre-operativ intermittent strålbehandling + hypertermi som skulle kunna**:

- Förbättra tumörkontroll före operation
- Aktivera immunförsvaret
- Minska behov av dyr immunterapi

Möjliga tillägg för att minska tumör suppressionen av omogna MDSC:

- ATRA (vitamin A-derivat)
- Propranolol

**Kombinationen av inermittent strålbehandling med hypertermi förbättrar både immunogen tumörcellsdöd och immunrespons och skulle kunna bli en central del i nästa generations tumörbehandling (se Figur 4-1):**

***"Pre-Surgical Intermittent Radiation Immune Therapy" (PSiRIT)***

# Referencer

Abreu, M. M., Chocron, A. F. & Smadja, D. M. 2025. "From cold to hot: mechanisms of hyperthermia in modulating tumor immunology for enhanced immunotherapy." *Frontiers in Immunology* Volume 16 - 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1487296.

Duval, K. E. A., Petryk, J. D., Crary-Burney, M. A., Demidenko, E., Wagner, R. J. & Hoopes, P. J. 2020. "mNP hyperthermia and hypofractionated radiation activate similar immunogenetic and cytotoxic pathways, ." *International Journal of Hyperthermia,* 37 (1):929-937, . doi: DOI: 10.1080/02656736.2020.1802070.

Huilgol, N. G., Gupta, S. & Sridhar, C. R. 2010. "Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: A report of randomized trial." *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 6 (4):492-496. doi: 10.4103/0973-1482.77101.

Hurwitz, M. D. 2019. "Hyperthermia and immunotherapy: clinical opportunities." *International Journal of Hyperthermia* 36 (sup1):4-9. doi: 10.1080/02656736.2019.1653499.

Kusmartsev, S. & Gabrilovich, D. I. 2006. "Role Of Immature Myeloid Cells in Mechanisms of Immune Evasion In Cancer." *Cancer Immunology, Immunotherapy* 55 (3):237-245. doi: 10.1007/s00262-005-0048-z.

Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Mercke, C., Nilsson, P. & Persson, B. 1982a. "Local ionizing-radiation with and without microwave induced hyperthermia in superficial malignant-tumors in brain." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 157:145-146.

Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Nilsson, P., Hertzman, S. & Persson, B. 1985. "Microwave-induced hyperthermia and ionizing-radiation - clinical-results." *Strahlentherapie* 161 (9):543-543.

Lindholm, C. E., Kjellen, E., Landberg, T., Nilsson, P. & Persson, B. 1982b. "Microwave-induced hyperthermia and ionizing-radiation - preliminary clinical-results." *Acta Radiologica Oncology* 21 (4):241-254. doi: 10.3109/02841868209134013.

Lindholm, C. E., Kjellen, E., Nilsson, P., Weber, L. & Hill, S. 1995. "Prognostic factors for tumor response and skin damage to combined radiotherapy and hyperthermia in superficial recurrent breast carcinomas." *International Journal of Hyperthermia* 11 (3):337-355. doi: 10.3109/02656739509022470.

Liu, S., Wang, W., Hu, S., Jia, B., Tuo, B., Sun, H., Wang, Q., Liu, Y. & Sun, Z. 2023. "Radiotherapy remodels the tumor microenvironment for enhancing immunotherapeutic sensitivity." *Cell Death Dis* 14 (10):679. doi: 10.1038/s41419-023-06211-2.

MacDonald, C., Ministero, S., Pandey, M., Robinson, D., Forti Hong, E., Hylander, B., McCarthy, P., Gordon, C., Repasky, E. & Mohammadpour, H. 2021. "Comparing thermal stress reduction strategies that influence MDSC accumulation in tumor bearing mice." *Cell Immunol* 361:104285. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104285.

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.

Overgaard, J., Ccm Hulshof, M., Dahl, O. & Arcangeli, G. 2024. "ESHO 1–85. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy in the treatment of locally advanced breast carcinoma. A randomized multicenter study by the European Society for Hyperthermic Oncology." *Radiotherapy and Oncology* 196. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110313.

Persson, A. E., Kjellen, E., Garmo, H., Adrian, G., Stattin, P., Widmark, A., Nilsson, P. & Gunnlaugsson, A. 2024. "Register data on long-term morbidity after prostate ultra-hypofractionation in the HYPO-RT-PC trial." *Radiotherapy and Oncology* 194:S2288-S2291.

Persson, B. 2025. "A story about combining Hyperthermia with radiotherapy." *Acta Scientiarum Lundensia, ISSN 1651-5013* 2025- (003,):1-22. doi: ORCID http://orcid.org/0000-0002-5502-5972.

Righini, M. F., Durham, A. & Tsoutsou, P. G. 2024. "Hyperthermia and radiotherapy: physiological basis for a synergistic effect." *Frontiers in Oncology* Volume 14 - 2024. doi: 10.3389/fonc.2024.1428065.

Skitzki, J. J., Repasky, E. A. & Evans, S. S. 2009. "Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer." *Curr Opin Investig Drugs* 10 (6):550-8.

Stutz, E., Puric, E., Ademaj, A., Kuenzi, A., Krcek, R., Timm, O., Marder, D., Notter, M., Rogers, S., Bodis, S. & Riesterer, O. 2022. "Present Practice of Radiative Deep Hyperthermia in Combination with Radiotherapy in Switzerland." *Cancers* 14 (5). doi: 10.3390/cancers14051175.

Van Dieren, L., Quisenaerts, T., Licata, M., Beddok, A., Lellouch, A. G., Ysebaert, D., Saldien, V., Peeters, M. & Gorbaslieva, I. 2024. "Combined Radiotherapy and Hyperthermia: A Systematic Review of Immunological Synergies for Amplifying Radiation-Induced Abscopal Effects." *Cancers* 16 (21). doi: 10.3390/cancers16213656.

Xi, Y., Chen, L., Tang, J., Yu, B., Shen, W. & Niu, X. 2024. "Amplifying "eat me signal" by immunogenic cell death for potentiating cancer immunotherapy." *Immunol Rev* 321 (1):94-114. doi: 10.1111/imr.13251.

Zheng, Z., Su, J., Bao, X., Wang, H., Bian, C., Zhao, Q. & Jiang, X. 2023. "Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy." *Front Immunol* 14:1247268. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247268.

**Nästa generation av tumörbehandling?**

**Rolf <u>Bertil</u> 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 vid forskningens dag 1983 i Lund av mikrovågsinducerad hypertermi för behandling av bröstcancerecidiv, där 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 strålstertilisering av vaccinet innan det tillfördes patienterna. Överlevnadstiden hos de med vaccinbehandlade 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 neuroonkologisk 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”* **ψRIT**

# 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 immunoadjuvant hypertermi**
ASL 2026-004 PSIRHT

**Kapitel V.**
**Pre-Kirurgisk Intermittent Strålbehandling och Elektrisk Puls Terapi**
ASL 2026-005 PSIEPT

**Kapitel VI.**
**Efterord**
ASL 2026-006 PSIEPT