

# Sodobna radioterapija stavi na število 5

## Modern radiotherapy: all-in on number 5 - no more bets!

Montero-Luis Angel<sup>1,2</sup>, Ratoša Ivica<sup>3,4</sup>, Zobec Logar Helena Barbara<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>HM Hospitales, Oddelek za radioterapijo, C. de Oña, 10, Hortaleza, 28050 Madrid, Španija

<sup>2</sup>Univerza Camilo Jose Cela, Zdravstvena fakulteta, C/ Castillo de Alarcón 49, Urb. Villafranca del Castillo, 28692 Madrid, Španija

<sup>3</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>4</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca: dr. Angel Montero-Lius, dr. med., specialist onkolog radioterapevt

E-mail: angel.monteroluis@gmail.com

Poslano / Received: 6.3.2025

Sprejeto / Accepted: 18.3.2025

doi: 10.25670/oi2025-001on

### IZVLEČEK

Razvoj sodobne radioterapije poteka popolnoma v skladu z načelom Citius, Altius, Fortius (hitreje, višje, močnejše), hkrati pa sledi tudi filozofiji »manj je več«. V zadnjih letih se je režim radioterapije v petih frakcijah pokazal kot inovativen pristop, ki ponuja krajše zdravljenje, večjo natančnost in boljše terapevtsko učinkovitost, ob tem pa zmanjšuje porabo sredstev namenjenih za zdravljenje. Dokazi iz obsežnih prospektivnih študij so potrdili učinkovitost tega pristopa pri zdravljenju raka dojke, prostate, pljuč in danke ter pri zdravljenju oligometastatske bolezni. Poleg tega je bil tehnološki napredek na področju slikanja, stereotaktičnih tehnik in samega obsevanja ključnega pomena za zagotavljanje varnosti ter natančnosti tega zdravljenja. Poleg klinične učinkovitosti so prednosti obsevanja v petih frakcijah tudi izboljšanje kakovosti življenja bolnikov, zmanjšanje bremena zdravljenja in povečanje učinkovitosti zdravstvenega varstva. V dobi sodobne radioterapije prevladuje Citius, Altius, Fortius – ker manj pomeni več, prihodnost pa je zdaj.

**Ključne besede:** obsevanje, 5-frakcij, rak, kakovost življenja, optimizacija

### ABSTRACT

*The evolution of modern radiotherapy aligns seamlessly with the principles of Citius, Altius, Fortius—faster, higher, stronger—while embracing the Less is More philosophy. In recent years, the 5-fraction radiotherapy regimen has emerged as a transformative approach, offering shorter treatment durations, higher precision, and enhanced therapeutic efficacy, all while optimizing healthcare resources. Evidence from large prospective trials has confirmed its efficacy in breast, prostate, lung, and rectal cancers, as well as in the management of oligometastatic disease. Furthermore, technological advancements in imaging, stereotactic techniques, and dose delivery have played a crucial role in ensuring the safety and precision of these treatments. Beyond clinical efficacy, the benefits of 5-fraction radiotherapy extend to improving patient quality of life, reducing treatment burden, and enhancing healthcare efficiency. In the era of modern radiotherapy, Citius, Altius, Fortius prevails—because Less is More, and the future is now.*

**Keywords:** radiotherapy, 5-fractions, cancer, quality-of-life, optimisation

### UVOD

Kaj imajo Olimpijska listina, baron Pierre de Coubertin in Ludwig Mies van der Rohe skupnega s sodobno radioterapijo?

V 5. členu Olimpijske listine je zapisano znano geslo Citius, Altius, Fortius – hitreje, višje, močnejše – ki ga je za šolsko tekmovanje leta 1881 prvotno skoval oče Henri Didon, francoski dominikanski menih in tesni prijatelj Pierra de Coubertina. Coubertin ga je kasneje uporabil za otvoritev olimpijskih iger v Parizu leta 1924. Ob istem času je Mies van der Rohe, vodilna osebnost racionalistične arhitekture ter zadnji in verjetno najvplivnejši direktor šole Bauhaus, poskrbel za uveljavitev minimalistične arhitekture. Njegov slavni rek, manj je več, povzema njegovo minimalistično fi-

lozofijo, ki še vedno navdihuje tudi druge stroke, ne le arhitekturo.

V 21. stoletju razvoj radioterapije uteleša načelo Citius, Altius, Fortius, ki se brezhibno ujemajo s filozofijo manj je več: krajše trajanje zdravljenja, večja natančnost, večja učinkovitost in zmanjšanje napora za doseganje čim boljših rezultatov. Malo verjetno je, da sta si aristokratski ustanovitelj modernih olimpijskih iger in vizionarski nemški arhitekt kdaj koli predstavljala, da bodo njuna revolucionarna načela v športu in arhitekturi nekoč imela velik pomen pri zdravljenju raka.

Pandemija covid-19 je prinesla ogromno trpljenja, bolečine in smrtnih žrtev, vendar pa je tudi pospešila napredek, o katerem si mnogi prej niso upali niti razmišljati. Od tega trenutka so se

na različnih področjih zgodile globoke in trajne spremembe, zdravljenje raka pa ni bilo nobena izjema. Na posebnem in visoko specializiranem področju radioterapije je pandemija mnoge onkologe prisilila, da so pritrldili dokazom, ki podpirajo krajše, a enako učinkovite režime zdravljenja. V tem obdobju se je obsevanje v petih frakcijah potrdilo kot standardno zdravljenje različnih vrst tumorjev. V času, ko "zmerna" hipofrakcionacija še vedno ni uspela nadomestiti dolgotrajne tradicionalne režime, so dogodki, ki so se odvijali, stroko prisilili k raziskovanju "ekstremnih" pristopov hipofrakcionacije (1,2). Pet let pozneje je zdaj mogoče – brez večjega tveganja napak – trditi, da so obsevalni režimi v petih frakcijah klinična realnost, ki jo je v izbranih kliničnih scenarijih mogoče ali morda celo treba obravnavati kot standardno možnost zdravljenja.

Kljub temu zasnova, razvoj in uveljavitev obsevanja v petih frakcijah kot radikalnega zdravljenja raka ne bi bili mogoči brez izjemnega tehnološkega napredka v zadnjih desetletjih. Ključno vlogo so imeli integracija naprednih metod slikanja za natančno opredelitev obsevalnih volumnov, izpopolnitev stereotaktičnih tehnik, ki zagotavljajo natančno lokalizacijo, in razvoj zelo konformnih metod obsevanja, ki omogočajo največjo homogenost znotraj tarče in hkrati zagotavljajo strm padec doze v okolnih zdravih tkivih. Poleg tega so izboljšave v tehnikah slikanja omogočile natančno slikovno vodenje in vsakodnevno ponovljivost zdravljenja z izjemno natančnostjo med celotnim zdravljenjem. Ta tehnološki napredek je verjetno pomembno prispeval k vse bolj razširjeni uporabi obsevanja v petih frakcijah. Vendar pa je lahko širša raba tega režima odvisna tudi od drugih dejavnikov, kot so klinični dokazi, ki se še pridobivajo, in institucionalne preference.

## MATERIALI IN METODE

Izvedli smo sistematičen pregled literature v podatkovni bazi PubMed za obdobje od januarja 2015 do decembra 2024. Pri iskanju smo uporabili kombinacijo naslednjih ključnih besed: "5 fractions" AND ("SBRT" OR "SABR"; stereotaktično obsevanje telesa« ali stereotaktična ablativna radioterapija telesa) ter dodatno uporabili filtre za klinične raziskave (Clinical Study) in randomizirane kontrolirane raziskave (Randomized Controlled

Trial), kjer je bilo to ustrezno. Namen iskanja je bil identificirati visoko kakovostne raziskave, ki preučujejo učinkovitost in varnost stereotaktične ablativne radioterapije (SBRT/SABR) s shemo petih frakcij. V iskanju smo pridobili 33 zadetkov, ki so ustrezali začetnim kriterijem. Merila za vključitev so bila: originalne raziskave na ljudeh, objava v recenziranih znanstvenih revijah, raziskave z vsaj 100 udeleženci, uporaba stereotaktične radioterapije (SBRT/SABR) z natančno opredeljeno shemo petih frakcij, randomizirane kontrolirane raziskave ali velike prospektivne kohortne raziskave, dostopnost celotnega besedila članka. Merila za izključitev so bila: raziskave z manj kot 100 udeleženci, case reporti in konferenčni izvlečki, raziskave, ki niso poročale o kliničnih izidih (npr. samo dozimetriške analize), raziskave, ki niso jasno opredelile števila frakcij ali niso uporabljale SBRT/SABR. Zbrani podatki so vključevali osnovne značilnosti opazovanih bolnikov, lokalizacijo obsevanja, sheme zdravljenja ter klinične izide kot so lokalna kontrola, preživetje, toksičnost.

## REZULTATI - PET RAZLOGOV ZA PET FRAKCIJ

### UČINKOVITOST

Obsežne prospektivne randomizirane raziskave so zagotovile neizpodbitne dokaze, ki govorijo v korist uporabi obsevanja v petih frakcijah za radikalne in ne paliativne namene. Iskanje v podatkovni zbirki PubMed® (Iskanje: Radioterapija v petih frakcijah, razvrsti po: Datum objave) odraža znatno povečanje števila indeksiranih publikacij, in sicer s 475 v letu 2000 na 1485 v letu 2024.

Danes je obsevanje v petih frakcijah dobra izbira za določene vrste raka, zlasti pri zdravljenju raka dojke. Britanska raziskava FAST-Forward in belgijska raziskava HAI-5 sta potrdili uspešnost tega režima za obsevanje celotne dojke in stene prsnega koša; poleg tega je obsevanje v petih frakcijah priznано kot standardno zdravljenje pri delnem obsevanju dojke (3-5). Podobno je režim v petih frakcijah postal prva izbira za zdravljenje lokaliziranega raka prostate v skupinah z nizkim, srednjim

Slika 1: Zakaj je 5 frakcij potrebno obravnavati kot veljavno možnost v sodobni radioterapiji.

	<b>1. UČINKOVITOST</b>	Obsevanje v 5 frakcijah je standardni pristop pri zdravljenju številnih rakov (npr. rak dojke, prostate, danke).
	<b>2. VARNOST</b>	Obsevanje v 5 frakcijah je izvedljiv in učinkovit pristop z uporabo naprednih obsevalnih tehnik in slikovno vodene radioterapije.
	<b>3. KAKOVOST ŽIVLJENJA</b>	Obsevanje v 5 frakcijah prispeva k dvigu kakovosti življenja s skrajšanjem časa zdravljenja.
	<b>4. OPTIMIZACIJA VIROV</b>	Obsevanje v 5 frakcijah omogoča optimizacijo virov z zmanjšanjem čakalnih dob.
	<b>5. EKONOMSKI VIDIKI</b>	Obsevanje v 5 frakcijah lahko posredno in neposredno zniža stroške zdravljenja.

in visokim tveganjem, kar so dokazale britanske raziskave PACE A, B in C (6-9). Po pionirskih rezultatih švedske skupine za raka danke so se od konca 20. stoletja kot standard za predoperativno zdravljenje raka danke uveljavili režimi zdravljenja z obsevanjem v petih frakcijah (10). V zadnjem času so se pojavili dokazi, ki potrjujejo učinkovitost obsevanja v petih frakcijah v protokolih ablativnega zdravljenja pljučnega raka, raka ledvic, predoperativnega zdravljenja raka trebušne slinavke in predoperativnega zdravljenja sarkoma mehkih tkiv (11-14). Enako pomembno pa je, da je vse večje zanimanje za koncept oligometastatske bolezni (OMB), ki ga je omogočil napredek v tehnikah slikanja, režim v petih frakcijah uveljavil kot standard za zdravljenje OMB (15). Čeprav se v določenih primerih lahko uporabijo še krajši režimi obsevanja, je pet frakcij še vedno zlati standard (16,17).

Čeprav ga še ne moremo šteti za standardni režim radioterapije raka, predstavlja pristop petih frakcij pomemben napredek. Še vedno pa so potrebne nadaljnje študije z večjimi skupinami bolnikov in daljšim spremljanjem.

## VARNOST

Klinični rezultati zdravljenja z režimi v petih frakcijah so dosledno pokazali visoko stopnjo lokalnega nadzora nad tumorji z nizko pojavnostjo hudih akutnih ali poznih zapletov kljub uporabi visokih odmerkov na frakcijo (2-11). Te ugotovitve so trdno potrdile učinkovitost takšnih režimov v različnih kliničnih scenarijih, hkrati pa so potrdile tudi njihovo varnost. Vendar pa izvajanje radioterapije v samo petih frakcijah zahteva skrbno pozornost in natančnost, da se zagotovi varnost postopka in prepreči morebitne napake z resnimi posledicami.

Doseganje visoke stopnje natančnosti pri lokalizaciji tarče – z uporabo najsodobnejših sistemov slikovnega vodenja – in zagotavljanje popolne dnevne ponovljivosti postavitve pacienta sta ključnega pomena za zmanjšanje tveganja napak in optimizacijo terapevtskega ravnesja. Prav tako se je treba zavedati, da so tehnične in klinične zahteve režimov v petih frakcijah odvisne od številnih dejavnikov, vključno z lokacijo tumorja, vrsto bolezni, namenom zdravljenja (kurativno ali paliativno) in značilnostmi posameznega bolnika, ki vplivajo na splošno varnost zdravljenja (18).

Poleg tega so zanesljivi mehanizmi zagotavljanja kakovosti v radioterapiji temeljnega pomena za varnost pacientov. Izvajanje strogih ukrepov za zagotavljanje kakovosti je ključnega pomena za zmanjšanje verjetnosti napak ter hitro odkrivanje in popravljanje morebitnih napak. Smernice ASTRO in ACR so glede tega nedvoumne: "Upoštevati je treba stroge protokole za zagotavljanje kakovosti" in te protokole je treba nenehno posodablјati v skladu s tekočim razvojem tehnik radioterapije (19).

Za uspešno izvajanje zdravljenja v petih frakcijah je potreben multidisciplinarni pristop, ki vključuje strokovnjake različnih strok in zahteva znatne naložbe v specializirano osebje in napredne tehnološke vire. Ti elementi so bistveni za varno in učinkovito izvajanje obsevanja v petih frakcijah.

## KAKOVOST ŽIVLJENJA

Z zdravjem povezana kakovost življenja (*angl. Health Related Quality of Life - HRQoL*) se nanaša dojemane bolezni ter vpliv napredovanja bolezni in zdravljenja na posameznika. Poleg tega je HRQoL v študijah o raku pogosto priznan kot napovedni dejavnik. Minimalistično načelo "manj je več" odlično velja za zmanjšanje števila frakcij obsevanja. Zmanjšanje zdravljenja s 25, 30 ali celo 40 frakcij na samo pet močno vpliva na kakovost življenja bolnikov (20).

Skrajšanje radioterapije na samo pet frakcij prinaša številne prednosti: manj obiskov v bolnišnici in manj težav zaradi potovanja, kar zmanjšuje stalno opominjanje na diagnozo raka; krajše trajanje zdravljenja, kar zmanjšuje finančne in družinske obremenitve, povezane z dolgotrajnim zdravljenjem; hitrejšo ponovno vključitev v poklicno življenje; več prostega časa za osebne dejavnosti; in večje zadovoljstvo bolnikov z zelo učinkovitim in varnim kratkim zdravljenjem (21).

Poleg tega ima lahko skrajšanje trajanja zdravljenja pozitiven psihološki učinek, saj ublaži stres, tesnobo, depresijo in socialno izolacijo, ki so pogoste težave bolnikov z rakom zaradi strahu pred radioterapijo in njenimi stranskimi učinki. S tem, ko krajše zdravljenje zmanjša ta bremena, prispeva k boljšemu splošnemu počutju tako bolnikov kot njihovih svojcev (22,23).

## OPTIMIZACIJA VIROV

Staranje prebivalstva in daljša pričakovana življenjska doba sta vzroka za vse več diagnoz raka in posledično vse večje povpraševanje po zdravljenju. Skoraj dve tretjini bolnikov z rakom bosta v določenem obdobju bolezni potrebovali radioterapijo. Vendar pa je razpoložljivost radioterapije omejena s številom obsevalnih naprav in njihovo dnevno zasedenostjo (24).

Kombinacija majhnega števila obsevalnih naprav, visoke stopnje izkoriščenosti in naraščajočega povpraševanja vodi v zaskrbljujoče povečanje čakalnih seznamov za zdravljenje, kar ima predvidljive posledice za izide zdravljenja (24). V tem kontekstu se kot najučinkovitejša strategija za optimizacijo uporabe virov kaže sprejetje hipofrakcioniranih režimov zdravljenja. Večja uporaba režimov zdravljenja v petih frakcijah ne skrajša le celotnega trajanja zdravljenja, temveč omogoča tudi, da se v istem časovnem okviru zdravi več bolnikov, kar prispeva k zmanjšanju čakalnih seznamov za radioterapijo (25). Izvajanje krajših režimov zdravljenja je še posebej pomembno, če se uveljavijo kot standard oskrbe v državah z nizkimi in srednjimi dohodki, kjer je dostop do virov radioterapije bolj omejen, koristi za bolnike pa so še izrazite (26,27).

## EKONOMSKI VIDIKI

Stroški, povezani z zdravljenjem raka dojke, raka prostate in paliativno oskrbo, ki skupaj predstavljajo veliko večino primerov, ki jih dnevno obravnavajo na oddelku za radioterapijo, so za bolnike nižji, če uporabljajo krajše režime obsevanja. Zmanjšanje števila potrebnih obiskov bolnišnice pri petfrakcijskih obsevalnih režimih ne zmanjša le stroškov za bolnika, temveč omogoča tudi znatne prihranke pri stroških zdravljenja, obratovanju obsevalnih naprav in delovni obremenitvi osebja (28).

Vendar pa široko sprejetje tega pristopa pogosto ovirajo modeli povračila stroškov, ki še vedno prevladujejo v številnih državah in temeljijo na sistemu "plačilo za storitev" (29). Pri teh modelih plačilo na frakcijo pomeni manjše finančno nadomestilo za zdravnike in zdravstvene ustanove, kar odvrta od prehoda na krajše režime. Da bi premagali to oviro, nekateri strokovnjaki zagovarjajo uvedbo alternativnega plačilnega modela (APM), ki določa fiksno stopnjo povračila stroškov ne glede na tehniko zdravljenja, število frakcij ali velikost odmerka. Ta pristop bi lahko spodbudil širše izvajanje petfrakcijskih režimov z uskladjeno finančnim spodbud s klinično učinkovitostjo [1]. Nasprotno pa je v državah z univerzalnimi sistemi zdravstvenega varstva in strukturami paketnih plačil, kot so Španija in nekatere druge države Evropske unije, navdušenje nad petfrakcijskimi režimi večje. V teh okoljih so takšni protokoli pri številnih indikacijah že postali standard oskrbe, saj ponujajo prednosti krajšega trajanja zdravljenja, prihranka stroškov in učinkovitejše uporabe virov.

Tabela 1: Randomizirana preskušanja radikalnega EBRT v petih frakcijah v zadnjih petih letih.

ŠTUDIJA	MERILA ZA VKLJUČITEV	STANJE	N	URNIK 5F	URNIK KONTROLNE SKUPINE	NAČRTOVANI TARČNI VOLUMEN (PTV)	KEMOTERAPIJA (CHT)	MEDIANA SPREMLJANJA (MFU)	PRIMARNI OPAZOVANI DOGODEK	REF.
<b>RAK DOJKE</b>										
FAST-Forward	z	Rezultati objavljeni	4096	5 x 5,2 Gy	15 x 2,7 Gy	WBI	25,1 %	71,5	IBTR	3
HYPORT	Rak dojke v stadiju I-III	V teku	271	5 x 5,2 Gy; SIB 5 x 6,4	15 x 2,7 Gy; SIB 15 x 3,2 Gy	WBI+RNI	77,5	NR	IBTR	0
YO-HAIS	T1S-T2N0M0 karcinom dojke po BCT	Rezultati objavljeni	200	5 x 5,7 Gy; SIB 5 x 6,2 Gy	15 x 2,7 Gy; SIB 5 x 3,12 Gy	WBI	28,5	NR	Retrakcija dojke pri dveh letih	31
SERBIA	T1-3N01M0 invazivni karcinom dojke, BCT, popolna resekcija	Rezultati objavljeni	60	5 x 5,2 Gy	15 x 2,7 Gy	WBI	NR	18	Upoštevanje zdravljenja, dozimetrični parametri, akutni in pozni neželeni učinki na koži, neželeni učinki na podkožnem tkivu, kozmetični rezultati in klinično spremljanje 18 mesecev	32
<b>RAK PROSTATE</b>										
PACE-A	Nizko/srednje tveganje raka prostate	Rezultati objavljeni	123	5 x 7,25 Gy	Radikalna prostatektomija	Prostata≤1 cm semenskih mešičkov	0	60,7	PRO-števila vpojnih urinskih blazinic, potrebnih na dan za zaustavitev uhajanja (opredeljeno kot nobena ali ena ali več vpojnih blazinic, potrebnih na dan; vprašanje 27 po EPIC-26), in ocena stanja črevesja po EPIC-26 po dveh letih	6
PACE-B	Nizko/srednje tveganje raka prostate	Rezultati objavljeni	874	5 x 7,25 Gy	39 x 2 Gy 20 x 3,1 Gy	Prostata≤1 cm semenskih mešičkov	0	74	Onkološka skupina za radioterapijo (RTOG) gastrointestinalna in genitourinarna toksičnost stopnje 2 ali slabša 24 mesecev po radioterapiji.	7,8
PACE-C	Neugodno srednje/omejeno visoko tveganje raka prostate	Študija končana, rezultati še niso objavljeni	1208	5 x 7,25 Gy	20 x 3 Gy	Prostata≤semenski mešički	82	NR	Biokemični/klinični PFS (preživetje brez napredovanja bolezni)	33
<b>PLJUČNI RAK</b>										
VALOR	Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC) v 1. stadiju	V teku	670	3 x 18 Gy 4 x 14 Gy 5 x 11,5 Gy	Operacija	Primarni tumor		NR	Čas od randomizacije do dogodka smrti, ki je posledica katerega koli vzroka	34
<b>RAK DANKE</b>										
STELLAR	cT3-4 3N-/M0 distalni rak ali rak srednje tretjine danke	Rezultati objavljeni	629	5 x 5 Gy	25 x 2 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %	35	DFS	35
TV-LARK	cT2-4N0/+M0 rak danke	V teku	348	5 x 5 Gy	28 x 1,8 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %	NR	Stopnja popolnega patološkega odgovora	36
SOLAR	cT3-4, N+, M0	V teku	364	5 x 5 Gy	28 x 1,8 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %		DFS pri treh letih	37
RAPIDO	cT4a-T4b, cN2	Rezultati objavljeni	920	5 x 5 Gy	28 x 1,8 Gy 25 x 2 Gy	Primarni tumor + RNI	100 %	54	Neuspeh zdravljenja, povezan z boleznijo, pri treh letih	38
<b>RAK TREBUŠNE SLINAVKE</b>										
A021501	Mejno operativni rak trebušne slinavke	Predčasno zaključena zaradi vmesne analize	126	5 x 5-6,6-8 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	42,9	OS pri 18 mesecih	39
AGIT-MASTERPLAN	Potencialno operabilni ali neoperabilni rak trebušne slinavke	V teku	120	5 x 8 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	NR	Lokalni pregled pri 12 mesecih	40
STEREDPAC	Mejno operativni rak trebušne slinavke	V teku	256	5 x 7-11 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	NR	DFS RD resekcija	41
<b>HEPATOCELULARNI RAK</b>										
RTOG 1112	Hepatocelularni karcinom	Predčasno zaključena, rezultati objavljeni	177	5 x 5,5-10 Gy	Samo kemoterapija	Primarni tumor	100 %	12,3	OS	42

LEGENDA: ChT: kemoterapija; MFU: mediana spremljanja; WBI: obsevanje cele dojke; RNI: obsevanje regionalnih bezgavk; BCT: ohranitveno zdravljenje; SIB: sočasni dodatek doze; IBTR: ponovitev tumorja na dojki; OS: celokupno preživetje; DFS: preživetje brez bolezni; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; NR: ni podatka

## RAZPRAVA

Radioterapija v petih frakcijah spreminja način zdravljenja raka. Ta pristop ni več omejen na paliativno oskrbo, temveč se vse bolj uveljavlja kot uspešna in prepričljiva možnost za zdravljenje s kurativnim namenom. Prednosti petfrakcijskega režima ni več mogoče spregledati.

V tabeli 1 so povzete randomizirane študije iz zadnjih petih let o EBRT (angl. External Beam Radiation Therapy) v petih frakcijah z radikalnim namenom, ki so bile dokončane ali še potekajo (3,6-8,28-40). Kljub uporabi enakega števila frakcij obsevanja se te študije bistveno razlikujejo. Ablativni režimi s petimi frakcijami se uporabljajo samostojno pri raku prostate in dojke ali v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem pri tumorjih danke in trebušne slinavke. Odmerek na frakcijo se giblje od 5 do 11 Gy, celo v isti študiji, časovni razporedi obsevanja pa se razlikujejo med dnevnimi ali intervalnimi pristopi. Kljub tem razlikam je režim v petih frakcijah zdaj priznana strategija sodobne radioterapije.

Prizadevanje za napredek, da bi dosegli vedno višje in večje cilje – in pri tem zagotovili hitrejše zdravljenje in nižje stroške – ni omejeno na šport ali arhitekturo. Zdravljenje, ki je zelo učinkovito in varno ter hkrati zmanjšuje čustveno in fizično breme diagnoze raka za bolnike, pomeni spremembo paradigme. Poleg tega optimizira uporabo virov, povečuje število bolnikov, ki jih je mogoče zdraviti, ter zmanjšuje stroške zdravstvenega varstva za ustanove in bolnike. Te prednosti govorijo same zase, da bi jih lahko prezrli.

## ZAKLJUČEK

Sprejetje pristopa pet frakcij – ali celo manj – kot standard za radioterapijo 21. stoletja ni več vizija nekaj pionirskih onkologov, temveč oprijemljiva realnost, ki postaja splošno sprejeta. Morda je čas, da na novo opredelimo, kaj štejejo za "standardno frakcioniranje", ki tradicionalno obsega 15 do 28 frakcij z odmerki  $\geq 2,5$  Gy, in izraz "hipofrakcioniranje" pridržimo izključno za režime s petimi frakcijami, ki so trenutno označeni kot "ekstremno hipofrakcioniranje".

Kljub temu, da režim v petih frakcijah zahteva potrebno in nujno previdnost ter da za potrditev njegove dolgoročne varnosti in učinkovitosti potrebujemo več kliničnih podatkov, hitrejše zdravljenje z večjo natančnostjo in večjo učinkovitostjo – v krajšem času in ob manjši porabi virov – pomeni napredek v današnji onkološki oskrbi.

**Citius, Altius, Fortius - ker manj pomeni več, prihodnost pa je zdaj!**

## LITERATURA

1. Ling DC, Vargo JA, Beriwal S. Breast, prostate, and rectal cancer: Should 5-5-5 be a new standard of care? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Oct 1;108(2):390-393. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.049.
2. Siavashpour Z, Goharpey N, Mobasheri M. Radiotherapy based management during Covid-19 pandemic: A systematic review of presented consensus and guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Aug;164:103402. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103402.
3. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Bloomfield DJ, Chan C, et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess.* 2023 Nov;27(25):1-176. doi: 10.3310/WWBF1044.
4. Monten C, Lievens Y, Olteanu LAM, Paelinck L, Speleers B, Deseyne P, et al. Highly Accelerated Irradiation in 5 Fractions (HAI-5): Feasibility in Elderly Women With Early or Locally Advanced Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jul 15;98(4):922-930. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.229.
5. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 10;38(35):4175-4183. doi: 10.1200/JCO.20.00650.
6. van As N, Yasar B, Griffin C, Patel J, Tree AC, Ostler P, et al. Radical prostatectomy versus stereotactic radiotherapy for clinically localised prostate cancer: Results of the PACE-A randomised trial. *Eur Urol.* 2024 Dec;86(6):566-576. doi: 10.1016/j.eururo.2024.08.030.
7. van As N, Griffin C, Tree A, Patel J, Ostler P, van der Voet H, et al. Phase 3 trial of stereotactic body radiotherapy in localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1413-1425. doi: 10.1056/NEJMoa2403365.
8. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1308-1320. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4.
9. Kennedy TAC, Ong WL, Quon H, Cheung P, Chu W, Chung H, et al. Stereotactic radiation therapy for localized prostate cancer: 10-year outcomes from three prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025 Feb 1;121(2):325-330. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.09.009.
10. Myerson RJ, Genovesi D, Lockett MA, Birnbaum E, Fleshman J, Fry R, et al. Five fractions of preoperative radiotherapy for selected cases of rectal carcinoma: long-term tumor control and tolerance to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Feb 1;43(3):537-43. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00435-0.
11. David S, Buchberger, Gregory M.M. Videtic Stereotactic body radiotherapy for the management of early-stage non-small-cell lung cancer: A clinical overview *JCO oncology practice* 2023 19:5, 239-249.
12. Barbour AB, Upadhyay R, Anderson AC, Kutuk T, Kumar R, Wang SJ, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Case-Based Radiosurgery Society Practice Guide. *Pract Radiat Oncol.* 2025 Jan-Feb;15(1):74-85. doi: 10.1016/j.prro.2024.06.012.

13. Shouman MA, Fuchs F, Walter F, Corradini S, Westphalen CB, Vornhülz M, et al. Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer - A systematic review of prospective data. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024 Jan 28;45:100738. doi: 10.1016/j.ctro.2024.100738.
14. Mayo ZS, Fan C, Jia X, Parker SM, Kocsis J, Shah CS, et al. Meta-Analysis of 5-Fraction Preoperative Radiotherapy for Soft Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2024 Sep 1;47(9):412-418. doi: 10.1097/COC.0000000000001110. Epub 2024 May 20. PMID: 38764405.
15. Wong RKS, Liu ZA, Barry A, Rogalla P, Bezjak A, Brierley JD, et al. Patient-Reported and Clinical Outcomes From 5-Fraction SBRT for Oligometastases: A Prospective Single-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Dec 1;114(5):1000-1010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.07.025.
16. Poon I, Erler D, Dagan R, Redmond KJ, Foote M, Badellino S, et al. Evaluation of definitive stereotactic body radiotherapy and outcomes in adults with extracranial oligometastasis. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2026312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26312.
17. Kinj R, Muggeo E, Schiappacasse L, Bourhis J, Herrera FG. Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Oligometastatic Disease: Clinical State of the Art and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 23;14(5):1152. doi: 10.3390/cancers14051152.
18. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1023-1033. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00196-0.
19. Das IJ, Dawes SL, Dominello MM, Kavanagh B, Miyamoto CT, Pawlicki T, et al. Quality and Safety Considerations in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: An ASTRO Safety White Paper Update. *Pract Radiat Oncol*. 2022 Jul-Aug;12(4):e253-e268. doi: 10.1016/j.prro.2022.03.001.
20. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:326-332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.042
21. Gour N, Chaudhary M. The Quality of Life in Cancer Patients [Internet]. *Supportive and Palliative Care and Quality of Life in Oncology*. Intech Open; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105990>
22. Seol KH, Bong SH, Kang DH, Kim JW. Factors Associated with the Quality of Life of Patients with Cancer Undergoing Radiotherapy. *Psychiatry Investig*. 2021 Jan;18(1):80-87. doi: 10.30773/pi.2020.0286.
23. Yuçel B, Akkaş EA, Okur Y, Eren AA, Eren MF, Karapinar H, Babacan NA, Kiliçkap S. The impact of radiotherapy on quality of life for cancer patients: a longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2014 Sep;22(9):2479-87. doi: 10.1007/s00520-014-2235-y.
24. Moraes FY, Gouveia AG, Freitas Bratti V, Dee EC, Fernandes Pavoni J, Carson LM, et al. Global linear accelerator requirements and personalised country recommendations: a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol*. 2025 Feb;26(2):239-248. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00678-8.
25. Irabor OC, Swanson W, Shaukat F, Wirtz J, Mallum AA, Ngoma T, et al. Can the adoption of hypofractionation guidelines expand global radiotherapy access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO Glob Oncol*. 2020 Apr;6:667-678. doi: 10.1200/JGO.19.00261.
26. Kraus RD, Weil CR, Abdel-Wahab M. Benefits of adopting hypofractionated radiotherapy as a standard of care in low-and middle-income countries. *JCO Glob Oncol*. 2022 Dec;8:e2200215. doi: 10.1200/GO.22.00215.
27. Santos M, Chavez-Noguera J, Galvis JC, Merino T, Oliveira E Silva L, Rico M, et al. Hypofractionation as a solution to radiotherapy access in latin america: expert perspective. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022 Dec 29;27(6):1094-1105. doi: 10.5603/RPOR.a2022.0108.
28. Spencer K, Defourny N, Tunstall D, Cosgrove V, Kirkby K, Henry A, et al. Variable and fixed costs in NHS radiotherapy; consequences for increasing hypofractionation. *Radiother Oncol*. 2022 Jan;166:180-188. doi: 10.1016/j.radonc.2021.11.035.
29. Lievens Y, Defourny N, Corral J, Gasparotto C, Grau C, Borrás JM, et al. How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO-HERO analysis of reimbursement. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):e42-e54. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30794-6.
30. Chakraborty S, Chatterjee S; Hyport Adjuvant Author Group. HYPORt adjuvant acute toxicity and patient dosimetry quality assurance results - Interim analysis. *Radiother Oncol*. 2022 Sep;174:59-68. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.003.
31. Van Hulle H, Vakaet V, Monten C, Deseyne P, Schoepen M, Colman C, et al. Acute toxicity and health-related quality of life after accelerated whole breast irradiation in 5 fractions with simultaneous integrated boost. *Breast*. 2021 Feb;55:105-111. doi: 10.1016/j.breast.2020.12.009.
32. Ivanov O, Milovančev A, Petrović B, Prvulović Bunović N, Ličina J, Bojović M, et al. Ultra-Hypofractionated vs. Moderate Fractionated Whole Breast Three Dimensional Conformal Radiotherapy during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 30;58(6):745. doi: 10.3390/medicina58060745.
33. Alison C Tree, Victoria Hinder, Andrew K Chan, Shaun Tolan, Peter Ostler, Hans van der Voet, et al. Acute toxicity from PACE-C comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with moderate hypofractionation (MHRT): 3395. *Radiother Oncol*. 2024 May; 194(suppl. 1):S2645-S2647. doi: 10.1016/S0167-8140(24)03365-6.
34. Moghanaki D, Karas T, Timmerman R D, Cameron R B, Ritter T A, Shi H., et al. Protocol for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program Study Number 2005: A phase 3 randomized trial of lung cancer surgery or stereotactic radiotherapy for operable early-stage non-small cell lung cancer *Chest Pulm*. 2023; 1, 100024.
35. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang LM, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667.
36. Kim MJ, Lee DW, Kang HC, Park JW, Ryoo SB, Han SW, et al. Total neoadjuvant therapy with short-course radiotherapy Versus long-course neoadjuvant chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal cancer, Korean trial (TV-LARK trial): study protocol of a multicentre randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2023 Aug 8;23(1):734. doi: 10.1186/s12885-023-11177-7.

37. Kang MK, Park SY, Park JS, Kim HJ, Kim JG, Kang BW, et al. Preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy versus long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a multicenter, randomized controlled trial (SOLAR trial). *BMC Cancer*. 2023 Nov 3;23(1):1059. doi: 10.1186/s12885-023-11363-7.
38. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
39. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Sep 1;8(9):1263-1270. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2319.
40. Oar A, Lee M, Le H, Wilson K, Aiken C, Chantrill L, et al. AGITG MASTERPLAN: a randomised phase II study of modified FOLFIRINOX alone or in combination with stereotactic body radiotherapy for patients with high-risk and locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021 Aug 19;21(1):936. doi: 10.1186/s12885-021-08666-y.
41. Bouchart C, Navez J, Borbath I, Geboes K, Vandamme T, Closset J, et al. Preoperative treatment with mFOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-paclitaxel +/- isotoxic high-dose stereotactic body Radiation Therapy (iHD-SBRT) for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma (the STEREOPAC trial): study protocol for a randomised comparative multicenter phase II trial. *BMC Cancer*. 2023 Sep 21;23(1):891. doi: 10.1186/s12885-023-11327-x.
42. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. Stereotactic body radiotherapy vs sorafenib alone in hepatocellular carcinoma: The NRG Oncology/RTOG 1112 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2025 Feb 1;11(2):136-144. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5403.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>