

Paula Lindholm ja Jaana Mäkitalo

Mitä huomioin lähettäessäni potilaan sädehoitoon?

Sädehoidon toimintaperiaate ja toteutus

Sädehoito tai kemosädehoito on tärkeä osa syövän paikallishoitoa yhdessä kirurgian kanssa. Hoidon suunnittelu on monivaiheinen prosessi, jossa tärkeää on moniammatillinen yhteistyö. Potilaan polku sädehoidossa kestää yleensä useita viikkoja alkaen lähetteen saapumisesta ja jatkuen hoidon suunnitteluun ja toteutukseen. Potilaan yleiskunnon, muiden sairauksien ja syövän tilanteen kokonaisvaltainen arviointi on sujuvan sädehoidon edellytys. Modernien kuvaus- ja hoitotekniikoiden avulla sädehoito voidaan toteuttaa entistä tarkemmin, tehokkaammin ja yksilöllisemmin. Näin hoitokaksot ovat lyhentyneet, hoitotulokset parantuneet ja vakavat haittavaikutukset vähentyneet. Levinneekin taudin yksittäisten etäpesäkkeiden tehokkaalla hoidolla voidaan usein parantaa potilaan elämänlaatua. Hoitovaste ei ilmene välittömästi, vaan lopulliset vaikutukset ovat arvioitavissa vasta viikkoja tai kuukausia sädehoidon päättymisen jälkeen.

Sädehoito ja kirurgia ovat kiinteiden kasvainten tärkeimmät paikallishoidot, ja niitä voidaan yhdistää syövän lääkehoitoihin syövän tyyppin ja levinneisyyden mukaan. Sädehoito voi olla esimerkiksi pienen äänihuulisyövän tai pienen keskiriksin eturauhassyövän ainoa paikallishoito. Usein syövän hoidossa tarvitaan kuitenkin eri hoitomuotojen yhdistelmiä. Monimutkaisemmissa yhdistelmähoidoissa sädehoitopäätös tehdään monialakokouksissa osana kokonaishoitosuunnitelmaa. Sädehoidon suunnittelu ja toteutus on tiimityötä, jossa oleellista on sädehoitolääkärin, sairaalafyysikon ja röntgenhoitajien hyvä yhteistyö. Sairaanhoidajan työpanos on tärkeä erityisesti potilasohjauksessa.

Sädehoidon tavoitteet

Potilaalle on oltava sädehoidosta enemmän hyötyä kuin haittaa. Lisäksi sädehoito tulee antaa kohdealueelle tarkasti siten, että sädeannos on riittävä ja ympäröivien normaalikudosten sädeannos mahdollisimman pieni (oikeutus- ja optimointiperiaate). Modernin sädehoitotekniikan ansiosta sekä välittömät että myöhäis-

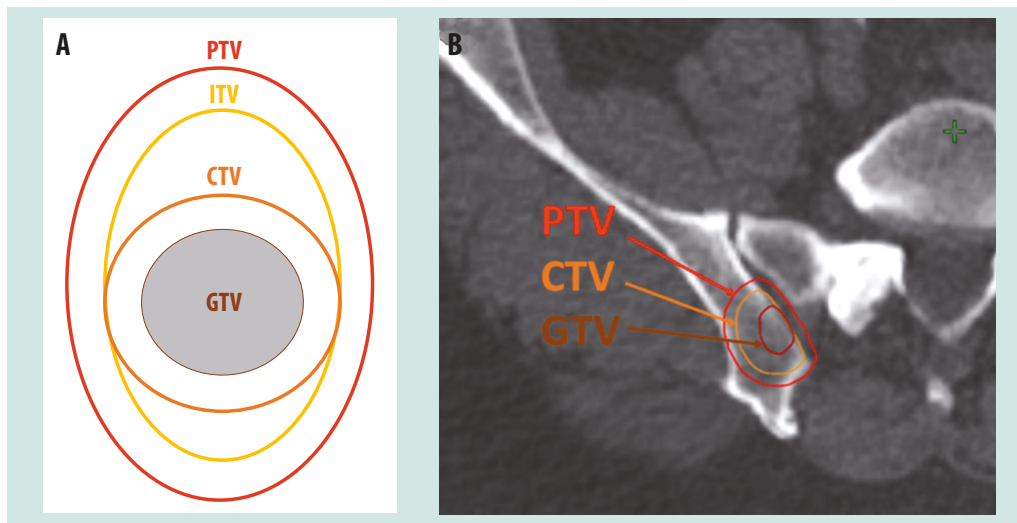
haittavaikutukset ovat vähentyneet (1). Esimerkiksi eturauhassyövän paikallista hallintaa voidaan parantaa suurentamalla paikallisesti syöpäkasvaimen sädeannosta haittojen lisääntymättä (2).

Sädehoito voi olla parantavaa eli kuratiivista tai oireita lievittävää ja syövän etenemistä jarruttavaa eli palliatiivista. Kirurgiaan yhdistettynä hoito voidaan toteuttaa leikkauksen jälkeen kuten rintasyövässä tai ennen leikkausta kuten peräsuolisyövässä. Sädehoitoa voidaan käyttää myös profylaktisesti estämään keloidin uudelleen kasvua tai uusiutunutta eturauhassyöpää sairastavien potilaiden gynekomastiaa ennen suuriannoksisen bikalutamidihoidon aloitusta. Kemosädehoidolla tarkoitetaan sädehoidon ja syöpälääkehoidon samanaikaista antamista esimerkiksi pään ja kaulan alueen syövän hoidossa.

Säteilybiologia hoidon perustana

Sädehoito perustuu ionisoivan säteilyn kykyyn aiheuttaa vauriota solurakenteessa. Riittävän suurella säteilyannoksella solun DNA-rakenne vaurioituu ja toimintakyky tuhoutuu. DNA-





KUVA 1. Sädehoidon lääkäri määrittää kolmiulotteisiin leikekuviin näkyvän kasvaimen (GTV), mahdollisen mikroskooppisen tautialueen (CTV), kasvaimen liikealueen (ITV) sekä varsinaisen hoitokohteen (PTV). A. Kasvain liikkuu pystysuunnassa, joten marginaali on suurempi liikkeen suuntaan kuin sivuille. B. Suoliluun etäpesäkkeen yhteydessä GTV on määritetty PET-kuvauksen kertymän avulla. CTV ei ole symmetrinen, sillä luuetäpesäke rajoittuu luun sisälle. $PTV = CTV + 3 \text{ mm:n}$ symmetrinen marginaali.

rakenteen vauriot tapahtuvat lähes välittömästi säteilytyksen jälkeen, mutta kudostasolla ja elinten toiminnassa säteilyvauriot näkyvät tuntien tai kuukausien, jopa vuosien kuluttua. Siksi sädehoidon lopullinen vaste voidaan arvioida vasta kuukausia hoidon jälkeen, ja terveissä kudoksissa voi ilmetä hoidon haittoja pitkälläkin aikaviiveellä.

Syöpäsolu ei ole toiminnaltaan yhtä organisoitunut kuin terve solu, vaan se on biologisesti sädeherkempi. Terve solukko pystyy korjaamaan säteilyvaurioita. Kun sädehoito annetaan fraktioidusti eli kokonaisuhoitoannos on jaettu useampaan pienempään hoitokertaan, terveillä kudoksilla on aikaa parantua hoitokertojen välissä. Eri syöpätyypit reagoivat säteilyyn eri tavalla, joten hoidon jaksotus (fraktiointi) ja kokonaisuhoito vaihtelevat. Esimerkiksi monet lymfoomat ovat yleensä hyvin sädeherkkiä, kun taas glioblastooman hoitoon tarvitaan suuremmat sädeannokset.

Ennen sädehoidon suunnittelua

Sädehoitolähetteen tulisi käydä ilmi potilaan yleiskuntoon vaikuttavien perussairauksien lisäksi mahdolliset vierasesineet kuten tahdistin tai proteesit, sillä ne voivat vaikuttaa suunnit-

teluprosessiin ja viivästyttää hoidon aloitusta. Tahdistinpotilaille ohjelmoidaan tarkastuskäynnit kardiologisessa yksikössä ennen sädehoitoa ja sen jälkeen. Ennen leukojen alueelle annettavaa sädehoitoa hammaslääkäri tarkastaa potilaan hampaiston ja tekee tarvittaessa saneeraus- huonokuntoisten hampaiden hoitamiseksi.

Sädehoidon suunnittelu on toimenpideluonteinen prosessi, joka on aikataulutettu lääkärin vastaanotolta suunnittelukuvauksiin, kohdealueiden määrittelyyn, sädehoidon jaksotukseen ja hoidon aloitukseen. Sädehoitolääkäri tapaa potilaan ensikäynnillä, jolla käydään läpi sädehoidon aihe, toteutus, hoidon aikaiset ja mahdolliset myöhäiset haittavaikutukset sekä niiden hoito. Potilaan lääkitys pitää tarkistaa, sillä jotkin lääkkeet voivat herkistää sädehoidon haittoille. Näitä ovat esimerkiksi tietyt reumalääkkeet (metotreksaatti), doksisykliini ja muut syöpälääkkeet kuten tyrosiinikinaasin estäjät (Skyttä ym. tässä numerossa).

On tärkeää arvioida erityisesti muistisairaiden potilaiden hoitokelpoisuutta ja yhteistyökykyä. Sädehoitotilanteessa potilas on yksin hoituhuoneessa yleensä makuuasennossa sädehoitopöydällä, ja sädehoitolaite liikkuu hänen ympärillään. Hoidon aikana potilaan on py-

syttävä paikoillaan, ja vain lapsipotilaiden hoidossa käytetään tarvittaessa anestesiaa. Sekavia potilaita ei voida hoitaa eikä potilasta sidota. Potilaan kognitiiviset ongelmat voivat vaikuttaa myös kemoterapian valintaan etenkin silloin, kun sädehoidon aikana samanaikaisesti käytetään suun kautta otettavia syöpälääkkeitä (peräsuolisyytä, glioblastooma).

Hoitokohteen määrittäminen

Sädehoidon suunnittelua varten tarvitaan kolmiulotteiset leikekuvat kohdealueesta tietokonetomografialla (TT), magneettikuvauksella tai molemmilla. TT:stä saadaan suoraan annoslaskennassa tarvittava tieto eri kudosten tiheyseroista. Magneettikuvauksen vahvuutena on hyvä pehmytkudoserotuskyky, josta on etua erityisesti aivojen ja lantion alueen hoitojen suunnittelussa. Tarvittaessa voidaan käyttää kontrastiväriä parantamaan eri rakenteiden erottumista kuvasta. Positroniemissiotomografia (PET) -TT tuo arvokasta tietoa taudin levinneisyydestä imusolmukkeisiin. Hybridikuvantaminen on yleistynyt voimakkaasti tekniikan ja laitteiden saatavuuden parantumisen myötä, ja siksi hoitokohde voidaan rajata entistä tarkemmin.

Suunnittelukuvaus toteutetaan hoitoasennossa. Asettelun täytyy olla hyvin toistettavissa, sillä hoitokäyntejä on useita. Apuna käytetään erilaisia kiinnitysvälineitä, tyhjiöpatjoja tai telineitä. Tarvittaessa potilaaseen tehdään pienet tatuointipisteet asettelun avuksi. Kasvaimen liike hoidon aikana arvioidaan, jotta voidaan varmistua hoidon osumisesta kohteeseen jokaisella hoitokerralla.

Leikekuvista sädehoidon lääkäri määrittää hoitoalueen (KUVA 1) (3). Syöpäsoluilla on taipumusta levitä näkyvää kasvainta ympäröiviin kudoksiin. Kuvissa näkyvän kasvaimen (GTV = gross tumour volume) lisäksi rajataan kliininen kohdealue (CTV = clinical target volume), jolla tarkoitetaan mahdollisesti mikrokooppista tautia sisältäviä alueita. CTV voi olla symmetrinen marginaali GTV:n ympärillä tai kokonainen anatominen alue, esimerkiksi imusolmukealueet tai rintasyövän hoidossa koko rintakudos.

Ydinasiat

- ▶ Sädehoito on kirurgian ohella tärkeä osa syövän paikallishoitoa ja vaatii moniammatillista osaamista.
- ▶ Sädehoito perustuu ionisoivan säteilyn kykyyn aiheuttaa vauriota solun DNA-rakenteessa ja siten tuhota solu.
- ▶ Moderni sädehoito on vähentänyt hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia.
- ▶ Sädehoidon suunnittelu on monivaiheinen prosessi, jossa hoito toteutetaan tarkasti kohdealueelle ja ympäröivien normaalkudosten sädeannos saadaan minimoitua.
- ▶ Potilaan muiden perussairauksien hoito ja kehon vierasesineet voivat vaikuttaa sädehoidon suunnitteluprosessiin.

Mikäli kasvain liikkuu paljon esimerkiksi hengityksen mukana, voidaan erikseen lisätä marginaali liikkeelle (ITV = internal target volume). Lopuksi lisätään vielä päivittäisestä asettelun epätarkkuudesta, liikkeestä ja muista hoitotekniikkaan liittyvistä epävarmuuksista johtuva marginaali, jolloin saadaan lopullinen hoitoalue (PTV = planning target volume). Marginaali on yleensä 3–7 mm.

Vaikka tekoälypohjaiset automaattirajaukset yleistyvät piirron apuna, monimutkaisten hoitojen piirtämiseen voi kulua useita tunteja. Lopuksi sädehoitollääkäri määrittää hoitoannoksen sekä mahdolliset annosrajoitteet hoitoaluetta ympäröiville terveille kudoksille käyttäen apunaan kansainvälisiä ja kansallisia hoitosuosituksia (4,5).

Sädehoidon suunnittelu

Joko fyysikko tai annossuunnitteluun koulutettu röntgenhoitaja suunnittelee sädehoitoannokset jokaiselle potilaalle yksilöllisesti. Sädehoito on paikallista eikä siis vaikuta hoitoalueen ulkopuolella (3). Kasvaimen lisäksi ympäröivät terveet kudokset voivat kärsiä säteilyvaurioista, joista tosin suurin osa paranee hoidon päätyttyä. Hoito toteutetaan lineaarikiihdyttimellä



KUVA 2. Sädehoitolaite eli lineaarikiihdytin. Hoitokone pyörii potilaan ympärillä hoidon aikana. Hoitopöytä on nostettu yläasentoon säteilykeilan alle. Rintakehän alueen hoidoissa kädet tuetaan telineen avulla ylös pois hoitokentästä ja jalkojen alla on polvityyny. Kuvassa näkyvät myös röntgenputki (A) ja kuvavalevy (B), joilla hoidon oikea kohdistus voidaan varmistaa ennen jokaista hoitokertaa. Katossa on kamerat optista pintatunnistusta varten (C).

tuotetun suurienergiaisen fotonisäteilyn avulla. Pinnallisia kohteita kuten keloideja hoidetaan elektronisäteilyllä.

Suunnittelun aikana määritellään optimaalinen kenttäjärjestely, jonka tavoitteena on saada lääkärin määrittämään kasvaimen hyvä annosjakauma ja säästää ympäröiviä terveitä kudoksia. Hoitokenttiä asetetaan eri suunnista, jotta täysi hoitoannos saadaan keskitettyksi kasvaimen. Kentät voivat olla staattisia tai dynaamisia, ja hoitokentän muotoa rajataan liuskoilla, jotka suojaavat hoitokohdetta ympäröiviä alueita. Usein apuna käytetään tietokonepohjaista optimointia: intensiteettimuokattua sädehoitoa (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) ja kaarisädehoitoa (volume-modulated arc therapy, VMAT). Näissä voidaan määrittää kohdealueelle tavoiteannos ja terveille kudoksille annosrajoitukset. Mitä monimutkaisempi suunnitelma on, sitä enemmän sen suunnitteluun kuluu aikaa. Yleisesti yhden annossuunnitelman tekemiseen kuluu aikaa pari tuntia, vaativampiin suunnitelmiin 5–6 tuntia.

Sädehoidon toteutus

Sädehoidossa käytetään suuria sädeannoksia, jotka väärin toteutettuna voivat aiheuttaa merkittäviä vaurioita. Näin ollen hoidon suunnittelussa ja toteutuksessa täytyy noudattaa suurta tarkkuutta ja huolellisuutta.

Tavallisesti röntgenhoitajat antavat sädehoidon arkipäivisin, viitenä päivänä viikossa, ja

hoitajakson pituus on 2–8 viikkoa (KUVA 2). Nykyään valtaosa rinta- ja eturauhassyövän kuratiivisista sädehoidoista toteutetaan maltillisella hypofraktioinnilla, jolloin sädehoidon kerta-annos suurenee (2,5–3,4 Gy/fr) ja sädehoidon kokonaishoitoaika lyhenee esimerkiksi 5–6 viikosta kolmeen viikkoon. Maltillista hypofraktiointia käytettäessä hoitotulokset ovat olleet yhtä hyvät suurissa potilastutkimuksissa (6,7). Valikoiduille rinta- ja eturauhassyöpäpotilaille sädehoito voidaan antaa viiden fraktion äärihypofraktioinnilla (fraktio yli 3,4 Gy) (8,9). Oireenmukaiset, yleensä kivun lievitykseen tähtäävät palliatiiviset sädehoidot aloitetaan mahdollisimman nopeasti, päivystykselliset jopa samana päivänä. Hoitajakso pyritään pitämään lyhyenä, jopa kertafraktioita käytetään (Mäenpää tässä numerossa).

Hoitokerta kestää yleensä noin 10–15 minuuttia, mutta erikoishoidoissa hoitoaika voi venyä puoleen tuntiinkin. Jokaisen hoitokerran aluksi otetaan röntgenkuvat, joilla varmistetaan, että hoito kohdennetaan oikein. Päivittäisen kuvantamisohjauksen myötä hoidon tarkkuus on parantunut merkittävästi (1). Stereotaktisissa hoidoissa päästään parhaimmillaan jopa millimetrin tarkkaan hoitoon. Näissä erikoishoidoissa annetaan suuria kerta-annoksia tilavuudeltaan pieneen kasvaimen. Yleisimpiä stereotaktisia hoitokohteita ovat pienet keuhkojen ja aivojen etäpesäkkeet sekä kallonsisäiset hyvänlaatuiset kasvaimet.

Potilas tapaa lääkärin yleensä loppuvastaan-

otolla. Röntgenhoitajat välittävät mahdolliset muutokset potilaan voinnissa tai muut ongelmat hoidon toteutuksessa tiedoksi sädehoitolaäkärille, joka antaa tarvittavat jatkohoito-ohjeet. Ylimääräisiä taukoja hoitajakson aikana pyritään välttämään, sillä ne voivat heikentää hoidon tehoa. Jos kohdealue muuttuu potilaan laihtuessa pitkän hoitajakson aikana (ravitusongelma) tai keuhkoateleaktaasin auetessa, kun kasvain pienentyy, alkuperäistä hoitosuunnitelmaa voidaan joutua muokkaamaan kesken hoitajakson vastaamaan muuttunutta anatomiaa (adaptiivinen sädehoito).

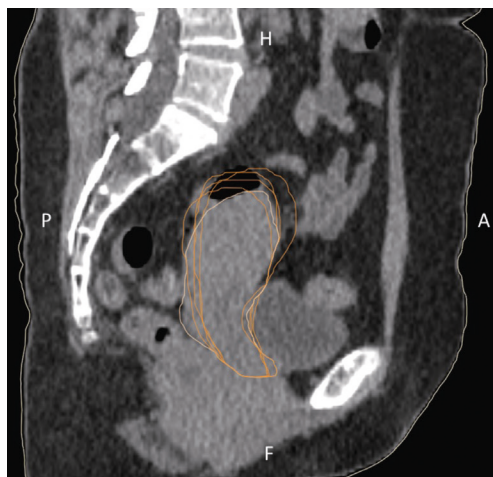
Liikkeen hallinta

Rintakehän ja ylävatsan alueen hengityksestä johtuva liike voidaan määrittää neliulotteisen (4D) kuvauksen avulla. Pallean lähellä sijaitsevat kasvaimet saattavat liikkua jopa sentin hengityksen mukana, joten niiden liikelaaajuus on tärkeää määrittää hoidon osuvuuden varmistamiseksi. Tarvittaessa sädehoito voidaan antaa hengitystahdistetusti eli uloshengityksen loppuvaiheessa. Tämä lisää hoidon kestoa mutta parantaa sen osuvuutta ja pienentää keuhkojen säderasitusta.

Sädehoito voidaan toteuttaa myös potilaan pidättäessä hengitystään, jolloin kohteen liike saadaan pysäytetyksi. Toinen hengityspidätyksen tuoma etu on sydämen siirtyminen kauemaksi rintakehästä, jolloin vasemmanpuoleisen rintasyövän sädehoidossa sydämen säderasitus pienenee. Hengitysliikettä voidaan seurata hoidon aikana rintakehälle asetettavan palikan tai optisen pintatunnistuksen avulla. Kamera seuraa joko palikasta tai iholta heijastunutta valoa ja sallii hoidon, kun rintakehän asento vastaa annettuja parametreja.

Lantiassa rakan ja suolen täyttöaste (koko) vaikuttaa hoitojen osuvuuteen. Esimerkiksi eturauhanen ja kohtu kiertyvät päivittäin eri asentoon sen mukaan, kuinka täynnä virtsarakko on tai kuinka paljon suolessa on ilmaa (KUVA 3). Tätä vaihtelua yritetään vakioida ohjeistamalla potilasta ruokavaliosta ja nesteytyksestä.

Joidenkin liikkuvien hoitokohteiden, kuten eturauhasen ja pienten maksakasvaimien, hoidossa kohdistusta voidaan parantaa kasvaimen



KUVA 3. Kohdun asento esitettyinä viiden ensimmäisen hoitokerran ajalta sagittaalisuunnasta. Kohtu kiertyy päivittäin eri tavalla esimerkiksi rakan ja suoliston täyttöasteen sekä lantion kiertymisen mukaan. Tämä huomioidaan hoitoalueen marginaaleissa. H = head, F = feet, A = anterior, P = posterior.

implantoitujen merkkilankojen avulla. Merkkilangat näkyvät hyvin hoidon kohdistuskuvissa, ja niitä voidaan seurata röntgenkuville hoidon aikana. Mikäli kohdealue liikkuu yli marginaalien, hoito voidaan keskeyttää ja kohdistus korjataan ennen kuin hoitoa jatketaan.

Vierasesineiden aiheuttamat haasteet

Kehon vierasesineet kuten nivelproteesi, sydämentahdistin, hermostimulaattori, luudutusnaulat, hammaspaikat, leikkausklipsit ja stentit eivät yleensä estä sädehoidon antamista mutta saattavat vaikuttaa sädehoidon suunnitteluun ja toteutukseen. TT:tä nämä eivät estä, mutta ne voivat rajoittaa magneettikuvauksen käyttöä ja laajuutta tai heikentää kuvanlaatua.

Leikkausklipsit, stentit ja hammaspaikat eivät pienen kokonsa puolesta vaikuta sädehoidon toteutukseen. Sen sijaan suurehkot ja materiaaliltaan tiiviit proteesit ja tahdistimet vaikuttavat sädehoidon suunnitteluun ja toteutukseen, etenkin jos ne ovat hoitokohteen lähellä. Proteesi haittaa lähinnä kohteen erottamista kuvavirheiden joukosta, sen sijaan sydämentahdistimen herkkä elektroniikka voi pahimmassa tapauksessa vaurioitua suuressa säteilykentässä.

Tahdistimen pysyvän vaurion riski on pieni, mutta yhteistyö kardiologian kanssa ja tahdistimen toiminnan tarkastus sädehoidon jälkeen ovat tärkeitä riskien minimoimiseksi. Tyksissä sädehoidossa oli vuonna 2022 yhteensä noin 20 tahdistinpotilasta eli reilu prosentti kaikista hoidetuista potilaista. Vaikka kokonaismäärä ei ole suuri, tahdistinpotilaat yleistyvät väestön ikääntyessä.

Lopuksi

Sädehoito on tarkasti kohdistettua nykyaikaisilla laitteilla ja tekniikoilla. Tietokonepohjais-

ten työkalujen kehityksen myötä sädeannokset voidaan myös laskennallisesti määrittää entistä tarkemmin. Tulevaisuudessa syövän hoito räätälöidään entistä yksilöllisemmäksi, kun eri hoitomuotoja opitaan yhdistelemään parhaan hoitotuloksen saamiseksi. Tekoälyn käyttöä kehitetään rakenteiden automaattirajauksen lisäksi myös annossuunnittelun avuksi, jotta suunnitteluprosessia voitaisiin nopeuttaa. Tämä vaatii panostusta moniammatillisen henkilöstön koulutukseen ja riittävyteen, sillä potilasmäärän lisääntyessä yksilöllisen sädehoidon suunnitteluun tarvitaan riittävästi aikaa. ■

PAULA LINDHOLM, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
JAANA MÄKITALO, FL, sairaalafysikko
Tyks, syöpäklinikka

TEEMAN TOIMITTAJAT

Anu Anttonen, Liisa Porra ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Paula Lindholm: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas)

Jaana Mäkitalo: Apuraha (MVision AI Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Varian medical systems, ESTRO)

KIRJALLISUUTTA

1. Viani GA, Viana B, Martin J, ym. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122:2004–11.
2. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, ym. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180039.
3. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, ym. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* 2004;4:153–61.
4. Gregoire V, Evans M, Le QT, ym. Delineation of the primary tumour clinical target volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO; TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3–24.
5. ESTRO Guidelines Committee. Guidelines. Bryssel: The European Society for Radiotherapy and Oncology. <https://estro.org/Science/Guidelines>.
6. Havilland J, Owen JR, Dewar JA, ym. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086–94.
7. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, ym. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047–60.
8. Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, ym. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1613–26.
9. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, ym. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:385–95.