

Studija potreba za radijacijskom onkologijom u Hrvatskoj: današnje stanje i potreba za unaprijeđenjem stanja radioterapijske opreme (linerani akceleratori) i organizacije mreže radioterapije u Hrvatskoj

Hrvatsko onkološko društvo

Autori: prof.dr.sc. Eduard Vrdoljak, prof.dr.sc. Antonio Juretić, doc.dr.sc. Ingrid Belac Lovasić, prof.dr.sc. Ante Bolanča, prof.dr.sc. Lidija Beketić Orešković, doc.dr.sc. Ilijan Tomaš, Darijo Hrepić

Zagreb, 18.08.2018

Uvod:

Radioterapija ima centralno mjesto, esencijalni je modalitet liječenja raka. Za razliku od drugih onkoloških modaliteta liječenja (isključivši kirurgiju) poput kemoterapije, hormonske terapije, imunoterapije ili terapije malim molekulama, radioterapija zahtjeva velika incijalna ulaganja, planiranja prostora, organizacije, ljudstva. Dakle, dok se ostali modaliteti liječenja mogu s dodatnim investicijama brzo unaprijediti, popraviti, radijacijska onkologija zahtjeva brižan, dugotrajan i postojan odnos svih uključenih u njenu implementaciju, osobito države jer male države poput Hrvatske bi morale planirati i provoditi radijacijske planove na državnoj razini (a ne prepustiti iste pojedinim institucijama, regijama, pojedincima).

Planiranje bilo kakve medicinske potrebe, investicije zahtjeva preciznu procjenu potrebe te isplativosti iste. To osobito važi za tehnike, tehnologiju koja je jako skupa i zahtjevna, poput radioterapije.

U ovoj studiji Hrvatsko onkološko društvo je okupilo vodeće stručnjake na području radijacijske onkologije da definiraju postojeće stanje radioterapije u Hrvatskoj, iskoristivost iste, kvalitetu ordinacije radioterapije, potrebe za radioterapijom danas i u slijedećih 10-20 godina, te da se donesu prijedlozi za pokušaj postizanja optimalnih rješenja vodeći pri tome brigu o cjelokupnom stanju društva, zdravstva i onkologije.

Jasno, unutar ove studije prijeko je bilo potrebno definirati naše potrebe za radioterapijom. Iste su definirane kroz pojavnost raka općenito te pojavnost pojedinih vrsta raka. Naime, različite vrste raka imaju različite indikacije, potrebe za ordinacijom radioterapije tijekom liječenja. Potrebu za nekom formom radijacijsko onkološkog liječenja ima oko 52% bolesnika s invazivnim tumorima. Daljnjih 12% ima potrebu za ponovnim liječenjem radioterapijom tijekom kroničnog liječenja bolesti. Ovdje je vrijedno navesti da u zemljama s niskim ili srednjim primanjima stanovništva imamo drugačiju stopu distribucije vrsta i stadija raka (više pušačkih tumora i u prosječno višem stadiju bolesti pri dijagnozi) što definira još višu potrebu za radioterapijom u komparaciji s zemljama visoke stope prosječnih primanja. Dakle, konzervativne procjene za Hrvatsku su da će na svakih 1000 bolesnika s rakom njih 520 će biti liječeno radioterapijom a dodatnih 120 će primiti radioterapiju ponovno, višekратно tijekom daljnjeg liječenja svoje bolesti⁽¹⁾. U zaključku, 640 radioterapijskih planiranja i liječenja se planira na svakih 1000 novodijagnosticiranih bolesnika s rakom.

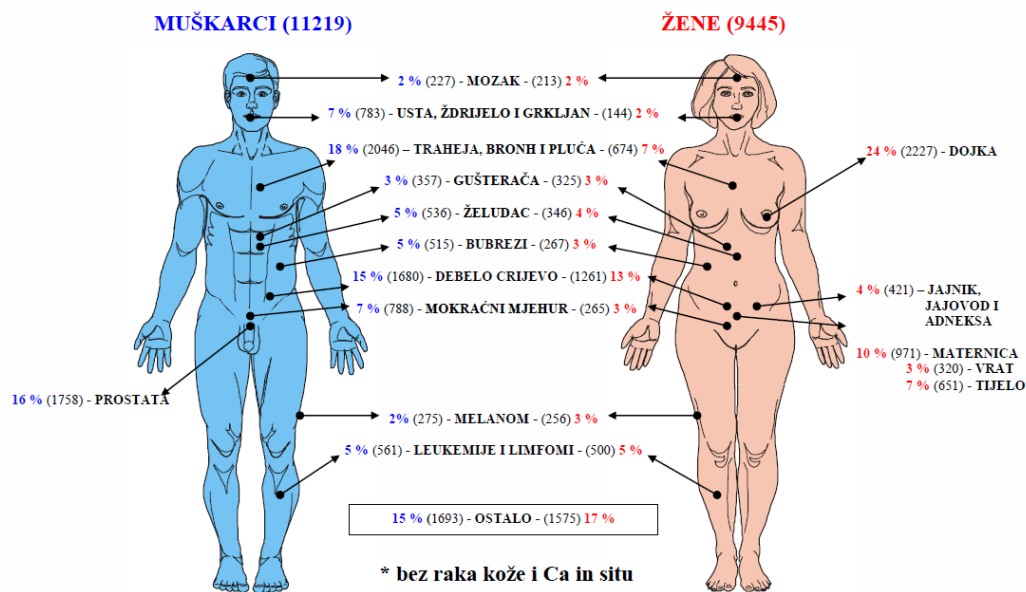
Potreba za drugim oblicima radioterapije poput brahiradioterapije ili terapije radioaktivnim izotopima nije uključena u ovu studiju i biti će predmet posebnog izvješća.

Potrebe za radioterapijom u liječenju onkoloških bolesnika u Hrvatskoj

Prema biltenu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo - Registar za rak (Bilten br.37, 2014.) ukupan broj novodijagnosticiranih bolesnika s invazivnim rakom u Republici Hrvatskoj u 2014. godini bio je 20 664 i to 11 219 muškaraca i 9 445 žena. U Republici Hrvatskoj je 2012. godine od raka umrlo 13 704 osoba, 7 904 muškaraca i 5 800 žena.

Pet najčešćih sijela raka čine ukupno 56% novih slučajeva raka u muškaraca: traheja, bronh i pluća (18%), prostata (16%), kolon (9%), mokraćni mjehur (7%) i rektum, rektosigma i anus i (6%). Pet najčešćih sijela raka u žena: dojka (24%), kolon (8%), traheja, bronh i pluća (7%), tijelo maternice (7%) i rektum, rektosigma i anus (5%), čine 51% novih slučajeva raka u žena. Kolon, rektum, rektosigma i anus zajedno u incidenciji sudjeluju s 15% u muškaraca i 13% u žena (slika1)

Slika1. Raspodjela novooboljelih od raka u RH prema sijelima u 2012. godini



Uloga radioterapije u liječenju maligne bolesti je polivalentna. Koristimo je kao primarni, jedini modalitet liječenja (samo ili u kombinaciji s kemoterapijom ili imunoterapijom) u liječenju lokalno uznapredovalih tumora, za preveniranje povrata bolesti nakon radikalnog kirurškog liječenja, za smanjenje velikih tumora koji se prevode iz inicijalno inoperabilnih u operabilne te u palijativne svrhe; sprječavanje fraktura, za ublažavanje boli, pritiska i krvarenja kada je tumor inkurabilan. Prema podacima ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) najmanje 55% bolesnika oboljelih od onkoloških bolesti liječiti će se radioterapijom⁽²⁾. Od toga 60% je sa kurativnom namjerom - cilj je izliječenje pacijenta. Slijedom rečenog te prije spomenutih izvora (Australija) možemo doći do konzervativnih potreba Hrvatske (prije je navedeno da u slučaju zemalja s nižim i srednjim primanjima imamo drugačiju, lošiju distribuciju stadija bolesti pri dijagnozi te

prosječno lošije, manje liječive i radioterapijsko potrebnije vrste tumora) za eksternom radioterapijom⁽¹⁾(tablica 1).

Broj novodijagnosticiranih tumora	Primarna radioterapija (52%)	Reiradijacije (12%)	Ukupna potreba za radioterapijom na god. razini u HR
20664	10745	2480	13225

Tablica 1. Prikaz potreba za radioterapijom na godišnjoj razini za Hrvatsku: broj bolesnika koji će na godišnjoj razini trebati eksternu radioterapiju tijekom liječenja svog tumora

U zaključku, slijedom procjena ESTRO i australskih autora možemo zaključiti potrebe za eksternom radioterapijom kod 13225 bolesnika s rakom u hrvatskoj na godišnjoj razini. Ponavljamo, riječ je o vjerojatno konzervativnoj procjeni a poradi činjenice da se kod nas dijagnosticiraju lošiji (pušački a samim tim radioterapijom potrebiji) i uznapredovaliji (opet veća potreba za radioterapijom) tumori.

Većina radioterapijskih tretmana u RH obavlja se 3D konformalnim radioterapijom sa ili bez IGRT, međutim vrlo značajnu, danas u civiliziranom svijetu nezaobilaznu ulogu u liječenju radioterapijom imaju i moderne radioterapijske tehnike koje imaju za cilj što bolju lokalnu kontrolu bolesti, istovremeno uz zaštitu okolnog zdravog tkiva, tj rizičnih organa.

Moderne tehnike su IGRT (Image-Guided Radiation Therapy), IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) i Cyber Knife (Robotic Radiosurgery System). Te moderne tehnike počivaju na sve kompleksnijim i zahtjevnijim tehnologijama i tehnikama, koje zahtjevaju više novca, vremena i ljudi za njihovo provođenje, međutim provođenje radioterapije modernim tehnikama ima za rezultat i uspješnije liječenje onkoloških bolesnika.

Udio bolesnika koji se liječe modernim radioterapijskim tehnikama u RH je relativno, ili apsolutno mali. Razlog za to je prvenstveno što nam nedostaje potrebna oprema ali kad i imamo opremu manjka vremena (preveliki broj bolesnika po uređaju nedozvoljava provođenje zahtjevnijih tehnika radioterapije) i ljudstva (zahtjevnije planiranje zahtjeva više zaposlenih po ordiniranoj radioterapiji).

Stanje radioterapijske opreme u RH

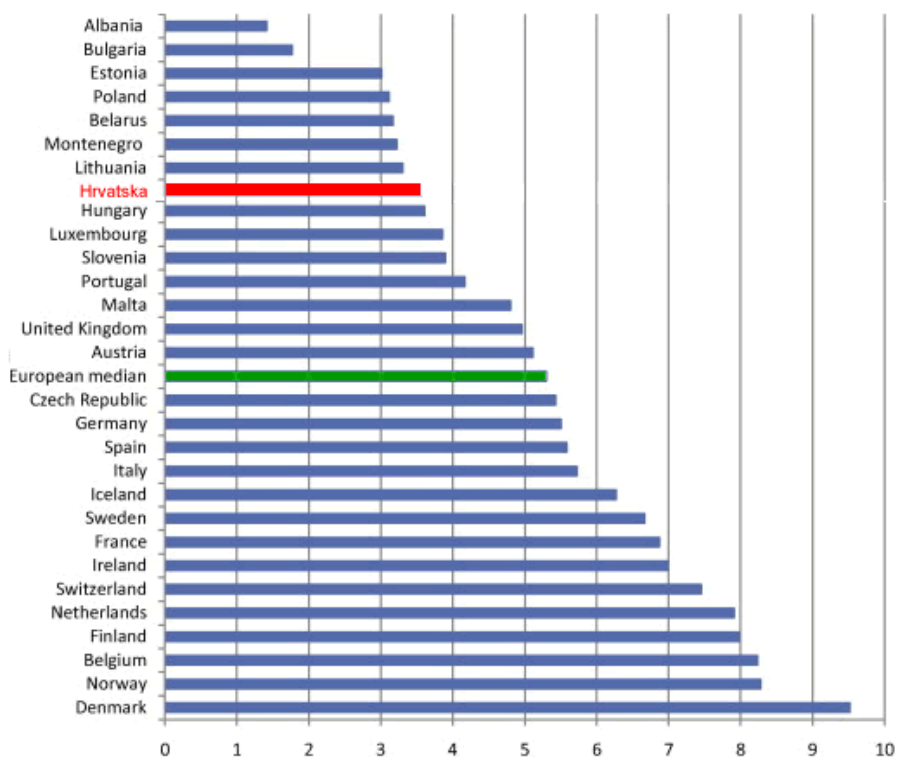
U Republici Hrvatskoj organizirano je pet radioterapijskih ustanova u četiri regionalna centra. Radioterapijski centri organizirani su u znanstveno-nastavnim ustanovama zbog kompleksnosti planiranja i provođenja radioterapijskog liječenja kojeg provodi radioterapijski tim.

U Zagrebu su radioterapijski centri u KBC Zagreb i KBC Sestre milosrdnice, te KBC Rijeka, KBC Split i KBC Osijek imaju također radioterapijske klinike. S obzirom na

broj stanovnika (4 250 000 stanovnika u 2013. godini) imamo optimalnu regionalnu raspoređenost radioterapijskih ustanova od 1.07 centara/milijun stanovnika što je vrlo blizu prosjeka Europske unije, a slično kao u zemljama poput Mađarske, Norveške, Nizozemske i Litve⁽⁴⁾, te, zaključno, regionalna raspoređenost radioterapijskih centara u RH je optimalna i ne postoji nikakav razlog za dodatno investiranje u radijacijske centre jer će isti biti financijski neisplativi za društvo a loši po onkološke bolesnike, poradi činjenice da centri s malim očekivanim godišnjim brojem bolesnika generalno rečeno polučuju lošije rezultate u liječenju, a poglavito u kompleksim i zahtjevnim, multidisciplinarnim vrstama liječenja kakva je radijacijska onkologija⁽³⁾.

Ukupni broj linearnih akceleratora u Republici Hrvatskoj je 15 što nas svrstava u zemlje Europe koje su ispodprosječno opremljene (3.5 uređaja milijun stanovnika) (sl.2) dok je europski prosjek 5.3 uređaja/ milijun stanovnika⁽³⁾.

Slika.2 Broj teleradioterapijskih uređaja na milijun stanovnika Europe⁽²⁾



Unutar Republike hrvatske oprema je raspodijeljena na sljedeći način:

- KBC Zagreb 5 linearnih akceleratora
- KBC Sestre milosrdnice 4 linearna akceleratora
- KBC Split 2 linearna akceleratora
- KBC Rijeka 2 linearna akceleratora
- KBC Osijek 2 linearna akceleratora

S obzirom na broj stanovnika koji gravitiraju regionalnim centrima, regionalna raspodjela uređaja nije ujednačena (sl.3.), te npr. Zagreb ima 4.5 akceleratora na milijun stanovnika, dok Split ima 2.1 akceleratora na milijun stanovnika koji gravitiraju regionalnom centru.

Slika 3. Regionalna raspodjela teleradioterapijskih uređaja u RH



Radioterapijski uređaji u svim onkološkim institucijama rade u dvije smjene (12-15 sati dnevno), a opterećenost pojedinih uređaja dana je u tbl.2 (izvor podataka HZZO 2014., prema broju izdanih računa). Neujednačenost u opterećenju pojedinih uređaja posljedica je neujednačenosti regionalne raspodjele opreme, te raspodjele bolesnika unutar grada Zagreba koji ima tri lokacije sa radioterapijskom opremom.

Tablica 2. opterećenost linearnih akceleratora u RH po ustanovama u 2014. godini (HZZO 2014., prema broju izdanih računa)

Ustanova	Broj oboljelih	Broj pacijenata po akceleratoru
KZT Zg	1375	523
KBC Zg	1333	352
KBC St	1120	643
KBC Ri	1092	591
KBC Os	736	379
KBCSM	563	609

Prosječna starost linearnih akceleratora u Republici Hrvatskoj (2016.god.) je 7.7 godina (range 3 - 18 godina), te je u tijeku natječajni postupak za zamjenu dva najstarija akceleratora (17 i 18 godina starosti) (tbl.3).

Tablica 3. Prosječna starost linearnih akceleratora u RH (podaci MZ)

Starost (godina)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Broj akceleratora	0	0	1	1	3	4	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Institucija			ZG [*]	ZG [*]	SM [*] , ST [*] , ST [*]	RI [*] , ZG [*]			ZG [*] , RI [*] , KZT [*]	KZT [*]							OS [*]	ZG [*]

* ZG-KBC Zagreb, SM-KBC Sestre Milosrdnica, ST-KBC Split, RI-KBC Rijeka, OS-KBC Osijek, KZT-Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice

Kako su linearni akceleratori iznimno skupa medicinska oprema, neophodno je razmišljati i o financijskom impaktu održavanja postojeće opreme. S obzirom sa su radioterapijski centri regionalno ustrojani, u slučaju kvara uređaja, bolesnici nemaju alternativni uređaj ili način liječenja u ustanovi u kojoj se liječe ili u ustanovama u neposrednoj blizini, te su prisiljeni čekati popravak uređaja na kojem se liječe i nakon popravka nastaviti s terapijom. Kako je duža pauza u zračenju nepovoljni faktor za kontrolu bolesti onkoloških bolesnika, kvarove linearnih akceleratora neophodno je prevenirati (planirani preventivni servisi), a u slučaju kvara potrebno ga je ukloniti u što kraćem roku. Soga je uobičajeno da onkološke instituciju u Europi, pa i u Hrvatskoj, imaju, sa ovlaštenim servisima, potpisane ugovore o održavanju koji potpuno pokrivaju preventivne i izvredne servise u što kraćem roku i vremenu servisiranja. Prema našem iskustvu i iskustvu drugih onkoloških institucija u EU takav ugovor, na godišnjoj razini, košta 10-12% cijene novog akceleratora, što iznosi 1.5-2 milijuna kuna za jedan akcelerator po godini. U RH je trenutno instalirano 15 akceleratora, te se u budućnosti očekuje povećanje broja uređaja, pa je jasno da održavanje opreme značajno financijski utječe na onkološke institucije, odnosno matične KBC-ove i Ministarstvo zdravstva u konačnici. Stoga bi bilo racionalno da Ministarstvo zdravstva provodi zajedničku nabavu usluge održavanja/servisiranja linearnih akceleratora za sve onkološke institucije u RH, a u svrhu minimalizacije troškova, kvalitetnog funkcioniranja radioterapijskih centara u RH i izbjegavanja sklapanja različitih ugovora s različitim uvjetima održavanja opreme za pojedine zdravstvene ustanove.

Standardi centara radijacijske onkologije i radioterapijske opreme EU

U 2005, European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) je preporučio vodiče za RT kapacitete kroz njegov QUAntification of Radiation Therapy Infrastructure And Staffing Needs (QUARTS) projekt⁽²⁾. Većina ovih vodiča također se preporuča od strane International Atomic Energy Agency (IAEA) i trenutno je prihvaćen kao univerzalni standard⁽⁵⁾. Tablica 4. prikazuje prijedlog QUARTS-a za za radioterapijskom opremom u Europi.

Tablica 4. Potrebe radioterapijske infrastruktureu 39 europskih zemalja temeljeno na ESTRO-QUARTS i IAEA normativima i projekcijama za 2020 godinu na temelju epidemioloških podataka GLOBOCAN-a (Global cancer incidence, mortality and prevalence) – prosjek (Datta NR et al.).

Infrastruktura i osoblje	Standardi Broj jedinica/broj bolesnika	Vrijednost uzeta u ovoj analizi	Postojeće potrebe (n=39 zemalja)		Potrebe do 2020	
			Postojeće/ Potrebe	% deficita	Ukupne potrebe	% dodatnih potreba
Teleterapijske jedinice	1/450	1/450	3550/4772	25.6	5248	+47.8

Trenutno se godišnje dijagnosticira 3.43 milijuna novih slučajeva raka u 39 europskih zemalja, a projekcija je da će se taj broj do 2020 povećati na 3.77 milijuna, što je porast od 9.9% od 2012.g. ⁽⁶⁾. RT je bila indicirana za 2.14 milijuna pacijenata 2012 i procjenjuje se da će biti indicirana za 2.36 milijuna do 2020. Trenutno, prema IAEA-DIRAC bazi podataka, ukupan dostupni broj RT vanjskih uređaja (TRT jedinica) u 39 Europskih zemalja je 3550 (tablica 4). Trenutni potreban broj TRT, prema vodičima, kao i prema vodičima i trenutnoj incidenciji raka prikazan je detaljno u tablici 5. Do 2020, potrebe za sve zemlje temeljeno na njihovim pojedinačnim projekcijama incidencije raka prikazano je u tablici 6. Potrebe za TRTs su različite gledajući pojedinačne zemlje. Prema BDP i dostupnim TRT jedinicama 28 od 39 zemalja pripada skupini zemalja visokog BDP, dok 11 zemalja spada u niske do srednje zemlje u odnosu BDP prema klasifikaciji Svjetske banke. Srednji broj TRT jedinica je 4.9 jedinica/milijun stanovnika (raspon: 1.12–10.45) što je izravno u odnosu s BDP (raspon: USD 2070– 98780/stanovniku). Studija iz Belgije je pokazala donji prag od 1000 pts na godinu po RT centru što još jednom potvrđuje sadašnju optimalnu distribuciju RT centara u RH, nepostojanje potrebe za otvaranjem novih te postojanje jasne potrebe za dodatnim ulaganjem i rastom glede opreme i ljudstva istih (minimum 2 uređaja po centru) ⁽⁷⁾.

Tablica 5. Potrebe radioterapijske infrastrukture u 39 europskih zemalja temeljeno na ESTRO-QUARTS i IAEA normativima i projekcijama za 2020 godinu na temelju epidemioloških podataka GLOBOCAN-a (Global cancer incidence, mortality and prevalence) – po pojedinim državama (Datta NR, EJC).

RB	Država	TRT/ milijun stan.	Dostupnost RT - %	Sadašnji deficit u RT uređajima ¹				Dodatni broj potreba za RT uređajima do 2020. ²			
				TRT				TRT			
1.	Albanija	2.22	70.56	-3				5			
2.	Austrija	5.59	82.30	-10				18			
3.	Bjelorusija	2.95	62.18	-17				18			
4.	Belgija	8.59	103.57	3				8			
5.	B i H	3.12	87.18	-2				3			
6.	Bugarska	2.03	33.69	-30				30			
7.	Hrvatska	3.92	53.47	-15				17			
8.	Češka	5.50	72.47	-22				34			
9.	Danska	10.45	115.62	8				-1			
10.	Estonija	3.85	58.85	-3				4			
11.	Makedonija	1.90	39.29	-6				8			
12.	Finska	8.38	113.97	6				0			
13.	Francuska	7.64	93.57	-33				101			
14.	Njemačka	6.41	77.57	-154				226			
15.	Grčka	4.32	84.35	-9				13			
16.	Mađarska	3.30	47.07	-37				40			
17.	Island	6.29	99.38	0				0			
18.	Irska	5.82	89.97	-3				9			
19.	Italija	6.68	82.06	-88				137			
20.	Latvija	5.26	76.54	-3				2			
21.	Litva	5.54	84.30	-3				1			
22.	Luksemburg	5.91	87.24	0				1			
23.	Malta	4.71	75.71	-1				1			
24.	Moldavija	1.12	29.11	-10				10			
25.	Crna Gora	3.23	68.09	-1				1			
26.	Nizozemska	7.58	97.08	-4				26			
27.	Norveška	8.38	104.63	2				5			

28.	Poljska	2.93	52.98	-99				123			
29.	Portugal	4.53	70.28	-20				27			
30.	Rumunjska	1.56	31.08	-75				83			
31.	Rusija	2.60	58.75	-263				289			
32.	Srbija	1.55	25.58	-44				45			
33.	Slovačka	4.97	80.85	-6				11			
34.	Slovenija	3.89	50.27	-8				10			
35.	Španjolska	5.20	80.17	-59				103			
36.	Švedska	7.99	106.97	5				3			
37.	Švicarska	8.43	113.02	8				4			
38.	V. Britanija	5.11	69.63	-138				196			
39.	Ukrajina	2.39	56.17	-86				86			
	Ukupno	4.91	74.3	-				1698			
				1222							

TRT – teleterapijski uređaji

¹Negativni iznosi znače nedostatak, a pozitivni višak uređaja.

²Pozitivni iznosi znače potrebu za uređajima, a negativni iznos znači da nema dodatnih potreba.

Rosenblatt i suradnici su pokazali da je prosječan broj TRT uređaja po RT centru od 1.2 do 7 u 33 Europske zemlje koje su analizirane ⁽⁸⁾. Postotak potreba za TRT jedinicima ide od -47% do +72%, s prosjekom od 19% u analiziranim državama (tablica 6).

Tablica 6. Postojeće i potrebne megavoltažne radioterapijske jedinice u Europi⁽⁸⁾

Država	Broj MV TRT	Broja zračenja i reiradijacija ¹	Broja zračenja i reiradijacija po uređaju ²	Potrebni broj TRT	Potrebni – stvarni broj MV TRT	% stvarnih potreba
Austrija	43	24 244	564	54	11	20%
Belgija	56	37 363	389	83	-13	-16%
Bugarska	15	18 819	1255	42	27	64%
Hrvatska	18	14 081	782	31	13	42%
Cipar	3	1381	460	3	3	0
Češka	59	33 419	566	74	15	20%
Danska	54	20 069	372	45	-9	-20%
Estonija	4	3413	853	8	4	50%
Finska	45	15 988	355	36	-9	-25%
Francuska	426	207 931	488	462	36	8%
Njemačka	529	299 444	566	665	136	20%
Grčka	48	23 894	498	53	5	9%
Mađarska	38	31 406	826	70	32	46%
Island	2	788	394	2	0	0%
Irska	26	12 063	464	27	1	4%
Italija	396	212 375	536	472	76	16%
Latvija	11	5 875	534	13	2	15%
Litva	11	8 806	801	20	9	46%
Luksemburg	3	1 463	488	3	0	0%
Makedonija	3	3 894	1 298	9	6	67%
Malta	2	913	456	2	0	0%
Norveška	38	15 394	405	34	-4	-12%
Poljska	107	88 250	825	196	89	45%
Portugal	48	26 525	553	59	11	19%
Rumunjska	28	44 325	1583	99	71	72%
Slovačka	26	13 181	507	29	3	10%

Slovenija	7	6 000	857	13	6	46%
Španjolska	250	124 406	496	276	26	9%
Švedska	78	28 788	369	64	-14	-22%
Švicarska	35	22 988	307	51	-24	-47%
Nizozemska	127	51 744	407	115	-12	-10%
Turska	201	160 808	800	357	156	44%
V. Britanija	340	193 925	570	431	91	21%
Ukupno	3157	1 753 958	556	3898	741	19%

¹Temeljeno na podatku da 62.5% bolesnika zahtijeva reiradijaciju.

²Temeljeno na 450 pts po uređaju prosječno.

Isplativost ulaganja

Kada se govori o ekonomiji u medicini važno je razlikovati „troškove“ i „isplativost“. Isplativost uzima u obzir, račun, rezultate liječenja, cijenu u odnosu na polučeni rezultat. Isplativost svih terapija protiv raka, pored neosporne senzibilizacije društava za potrebe bolesnika s rakom, pod posebnim je povećalom u svjetlu sve većih ograničenja na proračune za zdravstvo općenito te, ne manje važno, sve većih cijena onkoloških modaliteta liječenja. Radijacijska onkologija, radioterapija se suočava s posebnim izazovima u tom pogledu zbog nekoliko razloga: radioterapija se naširoko smatra, pogrešno, kao vrlo skup modalitet onkološkog liječenja, ponajviše zbog visokih početnih troškova za nabavku opreme, gradnju bunkera, zgrada.

Ipak, radijacijska oprema, linerni akcelerator, se koristi kod velikog broja pacijenta (prosječno 450 bolesnika na godinu, i sukladno tome troškovi se amortiziraju tijekom razdoblja od 10-15 godina koliko je prosječno trajanje jednog linearnog akceleratora. Jasno, danas u svim aspektima organizacije društva, uključivši zdravstvo, formalni podaci o ekonomičnosti, razrađeni poslovni modeli su potrebni za donošenje odluka zdravstvene politike i planiranja ulaganja, u ovom slučaju u radioterapijsku opremu. Nažalost, relativno je malo istraživanja isplativosti inovativnih radioterapijskih metoda poglavito u usporedbi s drugim onkološkim modalitetima ⁽⁹⁻¹²⁾.

Zaključak ESTRO (European Society for Radioterapy and Oncology) je da je radioterapija visokovrijedan onkološki modalitet liječenja s relativno niskom cijenom. Globalno, jednokratno, ulaganje u radioterapijsku opremu i prostor te stručno usavršavanja kadra je oko \$ 350 za svaku pojedinačnu dozu (ili "frakciju") u zemljama niske ili srednje razine prihoda i 800 \$ po frakciji u zemljama s visokim dohotkom. Nakon toga, operativni troškovi su (uključujući amortizaciju) u rasponu od samo 60 - 86 \$ po frakciji 3D-konformalne radioterapije u zemljama s nižim - srednjim dohotkom, u usporedbi sa 235 \$ u zemljama s visokim dohotkom ^[13]. U zaključku, ESTRO definira da su troškovi za radioterapiju u odnosu na učinak obično niži od onih citotoksičnih lijekova (posebno novih molekularno ciljanih lijekova). Međutim, izravne usporedbe isplativosti, uzimajući u obzir ishode liječenja, obično su nerealne zbog razlika u stadiju onkološke bolesti, lokalna u odnosu na sistemnu. Također, stručnjaci iz ESTRO naglašavaju da su nove metode radioterapije (poput IMRT, IGRT, SBRT) uglavnom isplative u usporedbi s manje naprednim radioterapijskim tehnologijama, uz pripadajuće omjere isplativosti (ICER) obično ispod standardnih pragova isplativosti (tj. manje od 50.000 € po kvalitetnoj godini dobjenog života [QALY]) ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

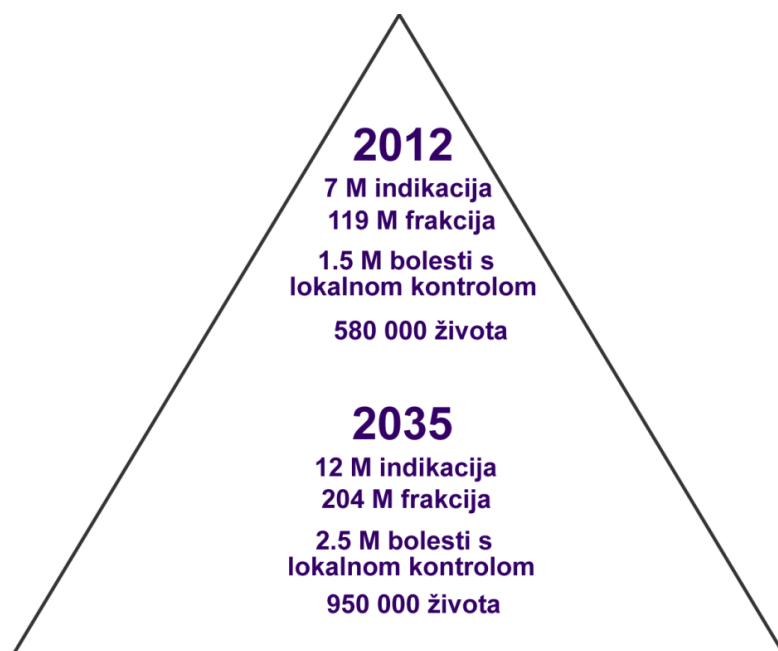
Potrošnja na radioterapiju je trenutno nesrazmjerno niska u odnosu na njenu ključnu ulogu u optimalnom liječenju raka. Povrat na ulaganja u radioterapiju po GTFRC (The Global Task Force on Radiotherapy for Cancer Control) studiji je između 0.5% i 6 % što je velika rijetkost u medicini ⁽¹³⁾.

GTRFCC zajedno sa (The Lancet Oncology Commission on Global Radiotherapy) je imao zadatak, na globalnom planu, pojasniti izazove i kvantificirati ulaganja potrebna za optimalni pristup radioterapiji do 2035 ⁽¹⁸⁾.

Prvi rezultati komisije objavljeni su 2015. na Europskom onkološkom kongresu u Beču. Zaključci komisije su globalni, a ESTRO i IAEA daju punu podršku zaključcima komisije, te se zaključci mogu primjeniti na zemlje EU, pa tako i Hrvatsku.

Zaključci komisije su da će do 2035. godine porasti broj radioterapijskih indikacija sa 7 milijuna na 12 milijuna, što je povećanje za 70% (slika 4). Investiranjem se može postići 2.5 milijuna lokalnih kontrola bolesti (povećanje QALY i održanje radne sposobnosti) i spasiti gotovo milijun života. Ukupan benefit se procjenjuje na 27 milijuna godina života bez bolesti, odnosno sa kontroliranom bolesti ⁽⁵⁾.

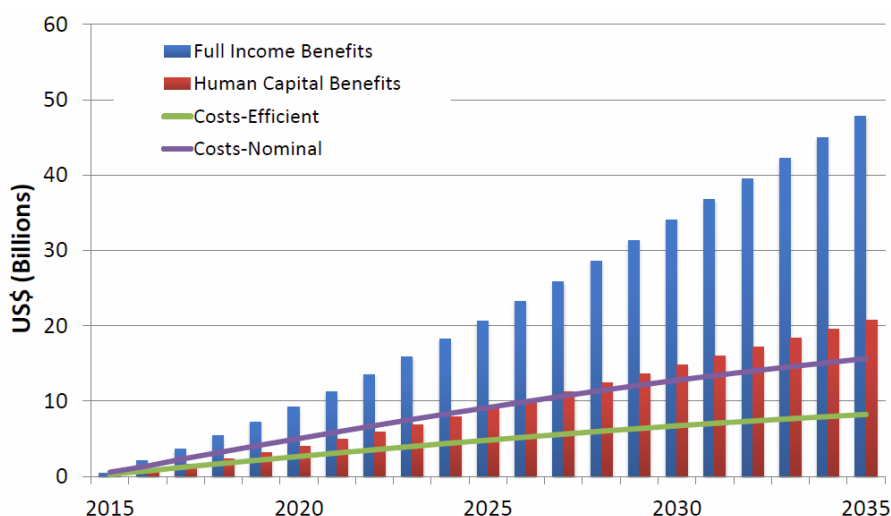
Slika 4. Budućnost ulaganja u radioterapijsku opremu



Takve procjene zahtjevaju u sljedećih 10 godina dodatno povećanje kapaciteta radioterapijskih centra za 25%.

Nadalje u sljedećih 20 godina na globalnoj razini neophodno je linearno ulaganje u nabavku, održavanje i znavljanje opreme, te zapošljavanje novih radnika u iznosu od 97 milijardi američkih dolara, a procijenjena ušteda zbog lokalne kontrole bolesti i produljenja života bolesnika (CEA analiza) iznosi 365 milijarda američkih dolara (slika 5) ⁽¹³⁾.

Slika 5. Procjena uštede ulaganjem u radioterapiju do 2035.



Trenutne potrebe nabavke radioterapijske opreme u RH

Nekoliko je načina za određivanje potreba za radioterapijskom opremom. Neke preporuke se vode brojem stanovnika koji gravitiraju pojedinom uređaju, dok druge preporuke preporučuju određivanje broja potrebnih terapijskih uređaja prema broju bolesnika koji u jednoj godini trebaju liječenje radioterapijom, odnosno prema broju terapijskih tretmana.

Prema analizi stanja radioterapijske opreme u RH ukupan broj liječenih pacijenata radioterapijom je u 2014. godini 7164, a prosječna opterećenost uređaja je 516 pacijenata po linearnom akceleratoru (tablica 7). Navedeni broj radioterapijskih bolesnika je značajno manji od onog procijenjenog na temelju australskih ili ESTRO izračuna koji je gotovo dvostruko veći (13000 -14000)⁽¹⁾. Vjerojatni razlog za takvo stanje, značajno manji broj ordiniranih radioterapija na 1000 novodijagnosticiranih bolesnika s rakom leži u manjku opreme, stručnjaka, posljedične opterećenosti iste te vjerojatne super selekcije bolesnika za radioterapiju ("autocenzure").

Tablica. 7 ukupan broj liječenih bolesnika radioterapijom (HZZO 2014., prema broju izdanih računa, podaci dobijeni iz Ministarstva zdravstva)

Ustanova	Broj linearnih akceleratora	Broj pacijenata po akceleratoru	Ukupan broj pacijenata
KZT Zg	3	523	1569
KBC Zg	5	352	1760
KBC St	2	643	1286
KBC Ri	2	591	1182
KBC Os	2	379	758
KBCSM	1	609	609

Prema regionalnoj opterećenosti radioterapijske opreme, a u analizi s brojem pacijenata prosječan broj bolesnika po regionalnom centru dan je u tablici 8.

Tablica 8. prosječan broj bolesnika prema regionalnom centru RH

Regionalni centar	Broj linearnih akceleratora	Broj pacijenata po akceleratoru
Zagreb	9	438
Rijeka	2	591
Split	2	643
Osijek	2	379

Nadalje, analizom broja bolesnika prema regionalnoj opterećenosti linearnih akceleratora, može se zaključiti da se dio bolesnika ne liječi u ustanovama prema kojima geografski gravitiraju već da se veći broj stanovnika liječi u Zagrebu. Stoga se regionalna opterećenost ne može razmatrati prema geografskoj gravitaciji stanovništva po županijama, već prema stvarnoj opterećenosti pojedinih ustanova (slika 6.)

Slika 6. opterećenost onkoloških centara RH



Na taj se način može preciznije odrediti broj radioterapijskih uređaja prema broju stanovnika, što je bitno za određivanje potreba za radioterapijskom opremom u pojedinoj regiji. U ovom trenutku radioterapija u Zagrebu ima jedan uređaj na 260 000 stanovnika, radioterapija u Splitu jedan uređaj na 380 000 stanovnika, radioterapija u Rijeci jedan uređaj na 300 000 stanovnika i radioterapija u Osijeku jedan uređaj na 250 000 stanovnika. Prema kriterijima IAEA⁽⁵⁾, a prema broju stanovnika potreban je jedan linearni akcelerator na 180 000 stanovnika te po tom kriteriju u RH treba biti instalirana 24 uređaja i to u Zagrebu 13, u Splitu i Rijeci po 4 uređaja, a u Osijeku 3 uređaja. Drugi kriterij IAEA⁽⁵⁾ je prema broju bolesnika liječenih u jednoj godini na jednom linearnom akceleratoru koji iznosi 450. Prema tom kriteriju, a s obzirom na broj bolesnika liječenih u 2014. godini, Zagreb treba najmanje 9 uređaja, Split i Rijeka po 3, a Osijek 2 uređaja. To je minimalan broj uređaja uz

pretpostavku da 50% svih dijagnosticiranih onkoloških bolesnika treba liječenje radioterapijom. S obzirom da se oko 63% onkoloških bolesnika u RH liječi radioterapijom, Zagreb treba 12 uređaja, Split i Rijeka po 5, a Osijek 4 uređaja. Nadalje prema kriteriju Department of Health - UK ("Radiotherapy services in England" - 2012.) , odnosno prema vodećem svjetskom časopisu za onkologiju Lancet Oncology⁽⁸⁾ potrebno je u RH 23 - 31 linearni akcelerator, ovisno o tome je li kriterij broj stanovnika ili broj oboljelih po uređaju.

Prema tome, minimalni broj linearnih akceleratora u RH prema svim spomenutim kriterijima iznosi 23-24 uređaja (trenutno u RH ima 15 uređaja).

KBC Osijek, prema obračunatim uslugama iz 2014., nema dovoljan broj odrađenih usluga za nabavku četvrtog linearnog akceleratora. Međutim, zbog potrebe regionalnog razvoja radijacijske onkologije i činjenice da je u proteklom razdoblju KBC Osijek bio jedini centar u RH sa jednim modernim uređajem, te su bolesnici koji gravitiraju Osijeku zbog toga odlazili u druge ustanove na liječenje, mišljenja smo da KBC Osijek treba imati instalirana četiri uređaja. Na taj će se način u potpunosti pokriti potrebe za radioterapijom Slavonije i Baranje i omogućit će se povrat bolesnika iz te regije na liječenje u ustanovu gdje geografski gravitiraju.

Kod nabavke nove radioterapijske opreme neophodno je i voditi računa o potrebama i afinitetima onkoloških institucija za provođenjem modernih radioterapijskih tehnika (IMRT, IGRT, VMAT, SBRT...), te nabavku individualno prilagoditi tim potrebama i afinitetima. IMRT i IGRT bi trebale biti obvezatne tehnike, minimum standarda kvalitete ordinirane radioterapije a VMAT bi se trebao selektivno koristiti u pojedinim centrima. SBRT bi se trebao razviti u dva centra s najviše bolesnika i koji najbolje geografski pokrivaju te potrebe: Zagreb i Split. Stoga je potrebno, u Splitu i Zagrebu i to što prije, nabaviti uređaj za SBRT (stereotaksijska radioterapija - radiokirurgija) i na taj način uvesti jednu od modernih radioterapija u zdravstveni sustav RH.

Konačna regionalna raspodjela dana je u tablici 9.

Tablica 9. Regionalne potrebe za nabavkom nove opreme

Regionalni centar	Broj potrebnih linearnih akceleratora	Uvećanje u odnosu na trenutno stanje
Zagreb	11+1 SBRT	+22% (+33%)
Rijeka	4	+100%
Split	3+1 SBRT	+100%
Osijek	3+1	+50% (+100%)

Nabavkom dodatnih devet uređaja RH bi dostigla europski prosjek od 5 linearnih akceleratora na milijun stanovnika.

Nadalje, očito je da regija Split i Rijeka trebaju, a s obzirom na broj bolesnika u 2014., povećanje za 100% od trenutnog broja linearnih akceleratora, te je žurno i neophodno odmah nabaviti po jedan akcelerator za KBC Split i KBC Rijeka, uz preraspodjelu bolesnika po klinikama u regiji Zagreb, kako bi se osigurala približno jednaka opterećenost opreme. Nakon toga, potrebno je planirati još po jedan akcelerator za KBC Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice Zagreb, KBC Split, KBC Rijeka, SBRT uređaj za KBC Zagreb i dva uređaja za KBC Osijek.

Dugoročno planiranje nabave/zanavljanja radioterapijske opreme

Jedan od glavnih razloga za nezadovoljavajuće stanje radioterapijske opreme u više Europskih zemalja, uključujući i Hrvatsku, sigurno leži i u činjenici da mnoge zemlje, uključujući Hrvatsku, nemaju (kvalitetne) dugoročne planove za nabavu/zanavljanje radioterapijske opreme.

Analize planiranja usluge radioterapije brojnih zemalja pokazuju da se najbolji rezultati postižu kada:

- se planovi donose na razini države, a njihovo provođenje se kontinuirano nadzire koristeći validirane indikatore
- su planovi za uslugu radioterapije integrirani u nacionalni plan borbe protiv raka
- se lokalni problemi (ne)dostupnosti usluge radioterapije na vrijeme identificiraju i rješavaju sustavno
- se uspije senzibilizirati cjelokupna javnost i političari o važnosti kvalitetne usluge radioterapije za cjelokupno društvo te tako osigura lakše pribavljanje potrebnih materijalnih sredstava iz državnih izvora, međunarodnih organizacija i nevladinih organizacija ⁽¹⁹⁾.

Glavne prepreke kvalitetnijoj i učinkovitijoj radioterapiji na razini države su:

- nepostojanje umrežene organizacijske strukture koja će povezati radioterapijske centre na način da bolesnicima učini dostupnim široki raspon radioterapijskih tehnika a njeno funkcioniranje učiniti financijski i klinički najučinkovitijim
- organizacija rada usmjerena na svakodnevne poslove, a ne na srednjeročno ili dugoročno strateško planiranje
- nedostatak sustava samovrjednovanja na temelju pomno zabilježenih kliničkih ishoda
- neadekvatna kapitalna ulaganja
- nedostatak stručnog kadra ^(19,20).

Pri dugoročnom planiranju nabavke/zanavljanja radioterapijske opreme treba voditi računa o nizu čimbenika među kojima su najvažniji spoznaja o brzini starenja populacije i porasta incidencije karcinoma.

Radioterapija je jedna od najpropulzivnijih medicinskih disciplina. Stoga je važno da se pri nabavi nove radioterapijske opreme kupuju tehnološki najmoderniji uređaji. U protivnom, iako postoji konsenzus o potrebi mijenjanja linearnih akceleratora svakih 10-ak godina, taj rok može biti značajno kraći ukoliko je postojeća oprema zastarjela i nema mogućnosti kvalitetne nadogradnje/osuvremenjivanja ^(20,21). Ne smije se zaboraviti da sve veća kompleksnost radioterapije često povećava i vrijeme zračenja pojedinog bolesnika. Usprkos visokoj cijeni modernih radioterapijskih uređaja uvođenje novih tehnika poput IMRT SBRT nema alternative. Primjerice, više istraživanja je pokazalo da korištenje IMRT pri zračenju bolesnika s rakom prostate u usporedbi s 3D radioterapijom rezultira boljom učinkovitošću, manjom toksičnošću te, dugoročno gledano, manjim troškovima ^(22,23). SBRT je u analizama troškova i učinkovitošću pri liječenju bolesnika s karcinomom pluća pokazala superiornost u usporedbi sa konvencionalnom 3D radioterapijom ⁽²⁴⁾.

Stvaranje sustava koji bi osigurao kontinuirano kvalitetno pružanje usluge radioterapije bolesnicima diljem zemlje predstavlja vrlo složen i financijski zahtjevan

projekt. Stoga je za njegovu realizaciju važno osigurati kontinuirano financiranje iz svih raspoloživih izvora; Vlada odnosno Ministarstvo zdravstva, fondovi Europske unije, međunarodne organizacije, lokalna samouprava, nevladine organizacije. U konačnici, cilj dugoročnog planiranja je izgraditi kvalitetan, financijski održiv sustav koji će svim bolesnicima osigurati naprednu i inovativnu radioterapiju što će rezultirati poboljšanjem ishoda liječenja bolesnika, povećanjem udjela izlječenih bolesnika uz manje neželjenih posljedica liječenja.

Prijedlozi mogućih načina financiranja nabavke radioterapijske opreme

Zaključci

Nakon provedene analize stanja i potreba radioterapijske opreme u Republici Hrvatskoj, kao i analize standarda radioterapijskih ustanova u Europi i Svijetu, možemo zaključiti:

- Broj radioterapijskih institucija (1.07/milijun stanovnika), kao i njihova regionalna raspoređenost je optimalna, te nema potrebe za osnivanjem novih radioterapijskih centara u RH.
- Broj radioterapijskih uređaja u Republici Hrvatskoj je kritično manji od Europskog prosjeka.
- Broj radioterapijskih bolesnika na godišnjoj razini je signifikantno manji od očekivanog, procjenjenog, vjerojatno zbog nedostatka opreme i kadra te posljedične kritičnosti u indiciranju radioterapije.
- Regionalna opterećenost opreme u Republici Hrvatskoj nije ujednačena te neki centri imaju značajno veći broj pacijenata po uređaju godišnje od drugih.

Stoga je neophodno, a sa svrhom poboljšanja kvalitete liječenja onkoloških bolesnika, sljedeće:

1. Nabaviti, u što kraćem roku, po jedan linearni akcelerator za najopterećenije radioterapijske ustanove (KBC Split i KBC Rijeka) uz preraspodjelu bolesnika unutar regije Zagreb, kako bi opterećenost opreme bila ujednačena.
2. Planirati u sljedeće dvije godine nabavku sedam novih linearnih akceleratora (KBC Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice Zagreb, KBC Split, KBC Rijeka, i dva za KBC Osijek) kako bi se dostigao Europski prosjek opremljenosti, a time poboljšala i kvaliteta provođenja radioterapije.
3. SBRT bi se trebao razviti u dva centra s najviše bolesnika i koji najbolje geografski pokrivaju te potrebe: Zagreb i Split. Stoga je potrebno, u KBC Split i KBC Zagreb, i to što prije, nabaviti uređaj za SBRT (stereotaksijska radioterapija - radiokirurgija) i na taj način uvesti jednu od modernih radioterapija u zdravstveni sustav RH.
4. Pomno planiranje održavanja i znavljanja postojeće opreme, kao i uvođenje novih tehnologija u radioterapiju, kako bi se pravovremeno i optimalno planiralo financiranje.
5. Organizirati radioterapijsku mrežu institucija u RH čija bi uloga bila optimalizacija (maksimalizacija) korištenja sve radioterapijske opreme u RH te praćenje kontrole kvalitete radioterapijskog sustava i rezultata liječenja

6. U sljedećih deset godina planirati povećanje kapaciteta svih radioterapijskih ustanova u Republici Hrvatskoj zbog povećanja incidencije malignih bolesti u EU, pa tako i u RH. Ulaganje treba pratiti moderne trendove u radioterapiji, kao i afinitete pojedinih ustanova.
7. U što kraćem roku izgraditi kvalitetan, financijski održiv sustav, koji će moći ispratiti potrebe radioterapijski ustanova u RH, a samim tim i svim bolesnicima osigurati naprednu i inovativnu radioterapiju što će rezultirati poboljšanjem ishoda liječenja bolesnika, povećanjem udjela izlječenih bolesnika uz manje neželjenih posljedica liječenja.

Literatura:

1. Geoff Delaney M.B.B.S, M.D., Susannah Jacob M.B.B.S., M.D., M.H.A., Carolyn Featherstone M.B.Ch.B., Michael Barton M.B.B.S.: The role of radiotherapy in cancer treatment; Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines, *Cancer* Volume 104, Issue 615 September 2005, Pages 1129–1137
2. Slotman BJ, Cottier B, Bentzen SM, Heeren G, Lievens Y, van den Bogaert W. Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. *ESTRO-QUARTS: work package 1. Radiother Oncol* 2005;75:349–54.
3. Cai Grau, Noémie Defourny, Julian Malicki, Peter Dunscombe, Josep M. Borrás, Mary Coffey, Ben Slotman, Marta Bogusz, Chiara Gasparotto, Yolande Lievens: Radiotherapy equipment and departments in the European countries: Final results from the ESTRO-HERO survey, *Radiotherapy and Oncology* 112 (2014) 155–164
4. [Yolande Lievens](#), [Jose Maria Borrás](#) & [Cai Grau](#): Cost calculation: a necessary step towards widespread adoption of advanced radiotherapy technology, [Acta Oncologica](#) Volume 54, 2015 - [Issue 9](#)
5. International Atomic Energy Agency. IAEA Human Health Series Nos. 14. Planning national radiotherapy services: a practical tool. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010. Available from: (http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1462_web.pdf) (accessed 23.09.13).
6. International Atomic Energy Agency. DIRAC (DIrectory of RAdiotherapy Centres) [Internet]. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency. Available from: <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dirac/> (accessed 27.04.14).
7. Lievens Y, van den Bogaert W, Kesteloot K. Activity-based costing: a practical model for cost calculation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**: 522–35.
8. Rosenblatt E, Izewska J, Anacak Y, et al. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol* 2013;14:e79–86.
9. van Loon J, Grutters J, Macbeth F. Evaluation of novel radiotherapy technologies: what evidence is needed to assess their clinical and cost

- effectiveness, and how should we get it? *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):e169-77. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70379-5. Epub 2012 Mar 30
10. Lievens Y, Pijls-Johannesma M. Health economic controversy and cost-effectiveness of proton therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2013 Apr;23(2):134-41. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.11.005.
 11. Barbieri M1, Weatherly HL, Ara R, Basarir H, Sculpher M, Adams R et al. What is the quality of economic evaluations of non-drug therapies? A systematic review and critical appraisal of economic evaluations of radiotherapy for cancer. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014 Oct;12(5):497-510. doi: 10.1007/s40258-014-0115-8.
 12. Nguyen TK, Goodman CD, Boldt RG, Warner A, Palma DA, Rodrigues GB et al. Evaluation of Health Economics in Radiation Oncology: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1;94(5):1006-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.359. Epub 2015 Dec 24.
 13. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(10):1153-86. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00222-3.
 14. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 2005;44(8):850-61.
 15. Konski A. Cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2005 Apr;5(2):137-40. doi: 10.1586/14737167.5.2.137.
 16. Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):e767-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.074. Epub 2011 Feb 6.
 17. Amin NP, Sher DJ, Konski AA. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014 Aug;12(4):391-408. doi: 10.1007/s40258-014-0106-9.
 18. The Lancet Oncology/The Lancet Cancer Campaign [Internet], [cited 2017 Jan 22], Available from (<http://www.thelancet.com/campaigns/cancer/radiotherapy>)
 19. Rosenblatt E. Planning National Radiotherapy Services. *Front Oncol* 2014;4:315. (doi: [10.3389/fonc.2014.00315](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00315).)
 20. Cullen J, Drabble D, Castellanos C, et al. Recommendations for achieving a world-class radiotherapy service in the UK. *The Tavistock Institute* (http://www.tavistock.org/wp-content/uploads/2014/05/Tavistock_Projects_Recommendations-for-achieving-a-world-class-radiotherapy-service-in-the-UK-.pdf) (2014).
 21. Cancer Research UK and NHS England (2014), *Vision for Radiotherapy 2014-24*. https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/policy_feb2014_radiotherapy_vision2014-2024_final.pdf
 22. Carter HA, Martin A, Schofield D et al. A decision model to estimate the cost-effectiveness of intensity modulated radiation therapy (IMRT) compared to

three dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) in patients receiving radiotherapy to the prostate bed. *Radiother Oncol.* 2014 ;112:187-93. doi: 10.1016/j.radonc.2014.03.020.

23. Amin NP, Sher DJ, Konski AA. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12:391-408. doi: 10.1007/s40258-014-0106-9.
24. Sher DJ, Wee JO, Punglia RS et al. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. ([Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#)) 2011 Dec 1;81(5):e767-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.074