



Agencija za
kvalitetu i
akreditaciju
u zdravstvu i
socijalnoj skrbi

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 06/2013.

Prosinac 2013. godine

Naziv: Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 06/2013.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Dr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/stranica/49/hrvatske>

Citirati kao: Huić M. Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 06/2013. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, prosinac 2013.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi
Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia
P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	7
II Procjena zdravstvene tehnologije „Radioterapija modularnog intenziteta“	9
1. Uvod i metode	9
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	10
2.1. Maligne bolesti	10
2.2. Liječenje malignih bolesti	10
3. Opis zdravstvene tehnologije: Radioterapija modularnog intenziteta	13
3.1. Radioterapija modularnog intenziteta	13
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	15
4.1. Tumori glave i vrata	15
4.2. Karcinom prostate	17
4.3. Karcinom dojke	18
4.4. Ostala sijela tumora	18
4.5. Studije u tijeku	19
5. Troškovi i ekonomske analize	20
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	20
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	21
5.3. Hrvatska	22
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	23
6.1. Organizacijski aspekti	23
6.2. Legalni i etički aspekti	24
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	26
8. Zaključak i preporuke	29
9. Literatura	30

Sažetak

Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT), za razliku od konvencionalne (standardne) radioterapije vanjskim zračenjem (2-dimenzionalna konformalna radioterapija ili 3-dimenzionalna konformalna radioterapija) koristi tzv. kolimatore koji omogućavaju modificiranje intenziteta zračenja tijekom samog postupka zračenja pa različite doze zračenja mogu biti usmjerene na različita mjesta tumora i okolnog tkiva. Osnovni cilj IMRT je povećati dozu zračenja u tumorsko tkivo, uz minimalno zračenje okolnog zdravog tkiva.

IMRT liječenje postiže se dodavanjem višelistnog kolimatora (engl. Multileaf Collimator, MLC) linearnom akceleratoru. Postoje različiti proizvođači kako linearnih akceleratora tako i višelistnih kolimatora. IMRT tehnika tipično upotrebljava pristup u kojem radijacijski onkolog i fizičar određuju cilj liječenja, okolne strukture koje moraju biti pošteđene, dozu zračenja na tumor kao i toleriranu dozu na okolno tkivo, a kompjutor tada određuje profil snopa zračenja.

U liječenju tumora glave i vrata IMRT omogućava liječenje različitih ciljeva različitim dozama zračenja, dok istovremeno smanjuje na minimum zračenje okolnih kritičnih struktura kao što su paratireoidne žlijezde, optička hijazma i mandibule.

Dokaze niske do umjerene razine kvalitete ukazuju na smanjenje toksičnosti nakon liječenja IMRT-om u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom tumora glave i vrata, prostate i karcinoma dojke. Postojeći podatci bili su nedostatni za procjenu kliničkih isхода kao što je ukupno preživljenje ili relaps bolesti. Također ukazano je na veću ukupnu dozu zračenja koja teoretski može povećati incidenciju sekundarnih tumora sa smrtnim ishodom, poglavito osoba mlađe životne dobi.

Kod bolesnika s tumorima glave i vrata pokazano je poboljšanje kvalitete života nakon liječenja IMRT-om u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom.

Neželjeni događaji uključivali su većinom regionalnu toksičnost ovisno o sijelu tumora i odnosili su se obično na akutnu i kasnu toksičnost (npr. gastrointestinalnog trakta, genitourinarnu, kserostomiju, pneumonitis, ezofagitis...).

U liječenju tumora glave i vrata dokazi umjerene razine ukazuju na smanjenje kserostomije liječenjem IMRT-om u odnosu na EBRT.

U zračenju cijele dojke dokazi umjerene razine ukazuju na pojavu teleangiektazija češće kod liječenja standardnom radioterapijom nego IMRT-om. Dokazi umjerene razine ukazali su na nepostojanje razlike u akutnoj toksičnosti (razine 2 ili više te razine 3 ili 4 kožne toksičnosti) između IMRT i EBRT.

Smrtni ishodi ili ozbiljni neželjeni događaji nisu česti, ali su zabilježeni za različita sijela tumora. Dokazi umjerene razine ukazuju na smanjenje gastrointestinalne toksičnosti korištenjem IMRT tehnike u usporedbi sa standardnom radioterapijom.

Nekoliko studija ukazalo je na troškovnu učinkovitost IMRT u liječenju tumora glave i vrata, u odnosu na trodimenzionalnu konformalnu radioterapiju.

Studije troškovne učinkovitosti IMRT u liječenju bolesnika s karcinomom prostate nisu dale jednoznačne rezultate. IMRT pokazala se troškovno učinkovitom u usporedbi s na trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom, terapijom snopom protona, ali ne i stereotaksičnom radioterapijom.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u Hrvatskoj, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U Hrvatskoj zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Planiranje liječenja zahtijeva dodatne korake i dodatno vrijeme koje znatno poskupljuje troškove IMRT u odnosu na konvencionalnu radioterapiju vanjskim zračenjem. Troškovi liječenja IMRT su obično dvostruko veći od konvencionalne radioterapije vanjskim zračenjem (engl. External Beam Radiation Therapy, EBRT). Prema dostupnim literaturnim podacima uporaba IMRT u liječenju bolesnika s karcinomom prostate porasla je s 29% u 2002. g. na 82% u 2005. te na 96% u 2008. g. Kod bolesnika s karcinomom dojke liječenje IMRT-om poraslo je s 0.9% u 2001. na 11.2% u 2005. g. Prema literaturnim podacima za postavljanje novog IMRT odjela ili jedinice potrebna je investicija oko 7 100 000€. Nadogradnja samo jednog 3DCRT odjela ili jedinice prema IMRT-u zahtijeva dodatnu investiciju oko 750 000€.

Vrijeme koje bi liječnik trebao provesti uvođenjem IMRT tehnike povećava se oko 3 puta u odnosu na standardnu konformalnu radioterapiju. Vrijeme IMRT liječenja jako varira ovisno o tipu IMRT, samom tumoru i njegovom sijelu što može utjecati na kapacitete samog IMRT odjela ili jedinice.

IMRT jedinice trebaju biti integrirani s bolničkom onkološkom, radiološkom i pedijatrijskom službom kako bi se najbolje iskoristilo medicinsko osoblje i oprema, kao što su CT, MRI i PET, u planiranju navedenog liječenja.

Potrebna je i dodatna edukacija djelatnika. Djelatnici IMRT centra uključuju liječnike radioterapeute, medicinske sestre, fizičare, inženjere radiologije ili radiološke tehničare, te osobu zaduženu za dozimetriju.

Nedostatni su literaturni podaci o pokrivanju troškova liječenja IMRT-om različitih sijela tumora. Washington State HealthCare Authority, u studenom 2012. donijeli su odluku o ograničenom pokrivanju troškova liječenja IMRT-om, u ograničenim

indikacijama: kod bolesnika s tumorima glave i vrata; karcinomu prostate; kod bolesnika kod kojih se očekuje produljenje života, a u svrhu zaštite okolnih kritičnih struktura; te u kontekstu kliničkih istraživanja. Aetna (2013.), smatra radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) medicinski opravdanom i neophodnom za radiosenzitivne tumore gdje kritične okolne strukture ne mogu biti adekvatno zaštićene s primjenom standardne 3D konformalne radioterapije.

Temeljem dostupnih literaturnih podataka u liječenju tumora glave i vrata IMRT omogućava liječenje različitih ciljeva različitim dozama zračenja, dok istovremeno smanjuje na minimum zračenje okolnih kritičnih struktura kao što su paratiroidne žlijezde, optička hijazma i mandibule, uz poboljšanje kvalitete života, u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom. Literaturni podatci ukazuju na smanjenje toksičnosti nakon liječenja IMRT-om u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom tumora glave i vrata, prostate i karcinoma dojke. Ukazano je na veću ukupnu dozu zračenja koja teoretski može povećati incidenciju sekundarnih tumora sa smrtnim ishodom, poglavito osoba mlađe životne dobi.

S obzirom na nedostatan broj randomiziranih kontroliranih ispitivanja nema jednoznačnih kriterija i indikacija za primjenu IMRT kod bolesnika s malignim bolestima; određene ustanove donijele su odluku o ograničenim indikacijama: kod bolesnika s tumorima glave i vrata; karcinomom prostate; kod bolesnika kod kojih se očekuje produljenje života, a u svrhu zaštite okolnih kritičnih struktura; te u kontekstu kliničkih istraživanja, dok neke smatraju radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) medicinski opravdanom i neophodnom za radiosenzitivne tumore gdje kritične okolne strukture ne mogu biti adekvatno zaštićene s primjenom standardne 3D konformalne radioterapije.

Nekoliko studija ukazalo je na troškovnu učinkovitost IMRT u liječenju tumora glave i vrata, u odnosu na trodimenzionalnu konformalnu radioterapiju. Studije troškovne učinkovitosti IMRT u liječenju bolesnika s karcinomom prostate nisu dale jednoznačne rezultate. IMRT pokazala se troškovno učinkovitom u usporedbi s trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom, terapijom snopom protona, ali ne i stereotaksičnom radioterapijom. Rezultati navedenih studija naravno ne mogu se prenijeti na nacionalnu razinu.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija

(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/stranica/40/smjernice-za-procjenу-zdravstvenih-tehnologija>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

II Procjena zdravstvene tehnologije „Radioterapija modularnog intenziteta, engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT“

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) zatražio je procjenu nove zdravstvene tehnologije, Radioterapije modularnog intenziteta, engl. Intensity- Modulated Radiation Therapy (IMRT) kao novog terapijskog postupka u onkologiji i radioterapiji, 18. siječnja 2013. g.

Temeljem zamolbe HZZO-a (KLASA: 500-07/12-01/260, URBROJ: 338-01-34-13-2), zaprimljene putem pošte 23. siječnja 2013. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni, nadopunjeni rezultatima novijih studija (opservacijskih istraživanja, i nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja, te studija ekonomskih analiza) i prilagođeni na nacionalnu razinu.

2. Bolesti u kojoj se primjenjuju navedene zdravstvene tehnologije (1-3)

2.1. Maligne bolesti

Maligne bolesti jedan su od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu.

U Hrvatskoj učestalost i smrtnost od raka prati i proučava Državni registar za rak, pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (http://www.hzjz.hr/rak_index.htm).

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske (RH), rak je 2. najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj, od kojeg umire svaki četvrti stanovnik.

Prema podacima za 2011., pet najčešćih sijela u muškaraca, koji čine ukupno 55% u incidenciji su traheja, bronhi i pluća (19%); prostata 15%; kolon 8%; mokraćni mjehur 7% te rektum i sigmoid 6%.

Pet najčešćih sijela kod žena (koji sudjeluju sa 50% u ukupnoj incidenciji raka u žena) su dojke 22%; traheja, bronhi i pluća 8%; kolon 8%; tijelo maternice 7% i štitnjača 5%.

Rak debelog crijeva (kolon i rektum zajedno) dolazi na 2. mjesto kod muškaraca s udjelom u incidenciji od 15%, a kod žena od 13%.

Ukupan broj novodijagnosticiranih bolesnika s invazivnim rakom u RH u 2010. bio je 20 887 (11 203 muškaraca i 9 684 žena). Stopa incidencije bila je 427,8/100 000 (525,5/100 000 za muškarce i 423,6/100 000 za žene). Stopa mortaliteta u 2010. bila je 302,2/100 000 (363,6/100 000 za muškarce i 250,7/100 000 za žene).

Maligne bolesti zauzimaju 1% ukupnih bolesti djece i adolescenata, ali prema uzroku smrtnosti djece na 2. su mjestu, odmah iza prometnih nesreća. U Republici Hrvatskoj svake godine od malignih bolesti oboli oko 150 djece.

Najčešće se radi o leukemiji, limfomu i tumorima središnjeg živčanog sustava. Stopa incidencije malignih bolesti u RH iznosi oko 14/100 000 djece u dobi do 15. godina.

2.2. Liječenje malignih bolesti (4-18)

Liječenje malignih bolesti specifično je za pojedinu bolest, individualno i u domeni liječnika supspecijalista; provodi se kirurško liječenje, kemoterapija i radioterapija te njihove kombinacije.

Oko 70% djece s malignim tumorima danas se uspješno liječi, stoga je važno smanjiti rizik dugotrajnih nuspojava liječenja.

Radioterapija je jedna od najčešćih metoda liječenja tumora koja se primjenjuje kod gotovo 70% onkoloških bolesnika.

Radioterapija koristi učinak ionizacijskog zračenja, s ciljem eradikacije tumorskih stanica, i minimalnog djelovanja na okolno zdravo tkivo.

Može se koristiti i u palijativne svrhe (npr. smanjenje veličine tumora, smanjenje boli kod koštanih metastaza).

Može se primijeniti sama ili u kombinaciji s kiruškim liječenjem, kemoterapijom, a uz nju se može primijeniti i hipertermija i hiperoksigenacija.

Radioterapija se provodi na tri načina: *vanjskim zračenjem* (teleradioterapija) gdje se kao izvor vanjskog zračenja uglavnom koriste linearni akceleratori; *unutrašnjim zračenjem* (brahiterapija) i *sistemskim zračenjem*.

Kako se radioterapijom oštećuje i zdravo okolno tkivo, isto je potrebno smanjiti na najmanju moguću mjeru.

Neželjeni učinci dijele se na akutne, subakutne i kasne reakcije.

Akutne se javljaju u tkivima kao što su sluznica probavnog trakta, koštana srž i koža, liječe se simptomatski i najčešće ne zahtijevaju prekid liječenja.

Subakutne reakcije javljaju se dva do tri mjeseca nakon zračenja, kao npr. iradijacijski pneumonitis, a promjene su djelomično reverzibilne.

Kasne reakcije su ireverzibilnog karaktera, i viđaju se kod ozračivanja središnjeg živčanog sustava, srca i kosti kao npr. atrofija mozga, postiradijacijski mijelitis, te pojava sekundarnih tumora.

Navedene nuspojave ovise o dozi zračenja, veličini i broju frakcija te ozračenom tkivu.

Zato su se razvile nove tehnike kao što su *radioterapija modularnog intenziteta* (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT); *stereotaksična radioterapija* (engl. Stereotactic Radiotherapy); *slikom upravljana radioterapija* (engl. Image Guided Radiotherapy, IGRT), te *radioterapija česticama* (kao npr. snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama).

Nove tehnike radioterapije

Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)

Stereotaksična radioterapija (engl. Stereotactic Radiotherapy)

Slikom upravljana radioterapija (engl. Image Guided Radiotherapy, IGRT)

Radioterapija česticama (kao npr. snopom protona, engl. Proton Beam Therapy, PBT; ugljikovih iona; iona helija ili drugim česticama)

Za provedbu standardne radioterapije koriste se *kobaltni uređaj* i *linerani akcelerator*.

Kobaltni uređaj ima radioaktivni izvor, Co 60 koji raspadom daje dvije gama-zrake energije 1,25 MV.

U linearnom akceleratoru stvaraju se elektroni, odnosno x-zrake različitih energija, a omogućavaju primjenu propisane doze u zadanom volumenu u točno određenom vremenu.

Za radioterapiju česticama potrebni su *ciklotroni* ili *sinhrotroni*, uređaji koji su značajno skuplji od linearnog akceleratora, zahtijevaju značajno više prostora, ali im je očekivani vijek trajanja značajno dulji. Prema literaturnim podacima radioterapija česticama, najčešće snopom protona, koristi se u liječenju pedijatrijskih bolesnika, adolescenata i odraslih bolesnika s malignim bolestima, primarno za tumore oka, hondrome i hondrosarkome leđne moždine i baze lubanje, sarkome kosti i mekog tkiva oko leđne moždine, tumore glave i vrata, tumore mozga, a neki ih koriste i kod bolesnika s limfomima, karcinoma pluća ne-malih stanica, karcinoma prostate i nekih gastrointestinalnih tumora.

Prema literaturnim podacima radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) koristi se u liječenju tumora središnjeg živčanog sustava, glave i vrata, dojke, prostate, gastrointestinalnog sustava te ginekoloških tumora, a može se koristiti u terapiji prethodno ozračenih mjesta u blizini organa i vulerabilnog tkiva. Može se koristiti i u zračenju cijelog tijela koje prethodi transplantaciji koštane srži gdje se navedena tehnika koristi za selektivno zračenje koštane srži. Nisu svi tumori pogodni za terapiju IMRT-om, a mnogi dobro reagiraju na konvencionalno zračenje.

3. Opis zdravstvene tehnologije: Radioterapija modularnog intenziteta, (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) (11-18)

3.1. Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)

Radioterapija modularnog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT), za razliku od konvencionalne (standardne) radioterapije vanjskim zračenjem (2-dimenzionalna konformalna radioterapija ili 3-dimenzionalna konformalna radioterapija) koja se provodi u 25 do 50 frakcija 5 dana u tjednu kroz 5 do 10 tjedana koristi tzv. kolimatore koji omogućavaju modificiranje intenziteta zračenja tijekom samog postupka zračenja pa različite doze zračenja mogu biti usmjerene na različita mjesta tumora i okolnog tkiva. Osnovni cilj IMRT je povećati dozu zračenja u tumorsko tkivo, uz minimalno zračenje okolnog zdravog tkiva. Stoga planiranje liječenja zahtijeva dodatne korake i dodatno vrijeme koje znatno poskupljuje troškove IMRT u odnosu na konvencionalnu radioterapiju vanjskim zračenjem.

Troškovi liječenja IMRT su obično dvostruko veći od konvencionalne radioterapije vanjskim zračenjem (engl. External Beam Radiation Therapy, EBRT).

Tumor	Konvencionalna radioterapija vanjskim zračenjem (troškovi izraženi u USD)	IMRT (troškovi izraženi u USD)
Karcinom pluća ne-malih stanica	55,000	146,000
Karcinom dojke (zračenje cijele dojke)	9,500	17,900
Karcinom dojke (parcijalno zračenje)	7,200	9,200
Karcinom prostate	10,000-27,000	33,000-52,000

Prema dostupnim literaturnim podacima uporaba IMRT u liječenju bolesnika s karcinomom prostate porasla je s 29% u 2002. g. na 82% u 2005. te na 96% u 2008. g. Kod bolesnica s karcinomom dojke liječenje IMRT-om poraslo je s 0.9% u 2001. na 11.2% u 2005. g.

IMRT liječenje postiže se dodavanjem višelistnog kolimatora (engl. Multileaf Collimator, MLC) linearnom akceleratoru. Postoje različiti proizvođači kako linearnih akceleratora tako i višelistnih kolimatora (npr. Elekta Synergy system, Varian On-Board imager system). Sustav je opremljen software-om koji liječniku omogućava određivanje doze i distribuciju zračenja. Američka agencija za hranu i lijekove, U.S. Food and Drug Administration (FDA) odobrila je nekoliko sustava, kao npr. TomoTherapy Hi•Art System® (TomoTherapy Inc., Madison, WI); Peacock™ System (NOMOS Corp., Sewickley, PA); SmartBeam™ IMRT (Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA).

Hi-ART sustav predstavlja inačicu IMRT tehnike nazvanu spiralna tomoterapija, engl. "Helical tomotherapy". Navedena inačica kombinira spiralni CT skener s linearnim akceleratorom koji pruža IMRT.

U Peacock sustavu IMRT se dostavlja kroz sustav Peacock koji omogućava dostavu radijacijske doze u sam tumor uz minimizaciju učinka na okolno zdravo tkivo. Sustav se sastoji od dvije komponente, višelistnog kolimatora koji modulira intenzitet snopa zračenja (MIMiC komponenta) i CORVUS sustava za planiranje zračenja-kompjutora koji planira dozu zračenja temeljenu na veličini, obliku i sijelu tumora. U liječenju tumora glave i vrata omogućava liječenje različitih ciljeva različitim dozama zračenja, dok istovremeno smanjuje na minimum zračenje okolnih kritičnih struktura kao što su paratiroidne žlijezde, optička hijazma i mandibule.

IMRT tehnika tipično upotrebljava pristup u kojem radijacijski onkolog i fizičar određuju cilj liječenja, okolne strukture koje moraju biti pošteđene, dozu zračenja na tumor kao i toleriranu dozu na okolno tkivo, a kompjutor tada određuje profil snopa zračenja.

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (11-32)

4.1. Tumori glave i vrata

IMRT može biti indiciran u liječenju tumora središnjeg živčanog sustava kao i tumora glave i vrata zbog kritičnih struktura koje se nalaze oko tumora.

Literaturni podatci ukazuju na korist IMRT u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom u očuvanju okolnih organa, kao što su žlijezde slinovnice i optički živac. IMRT može povećati kvalitetu života ovih bolesnika. Nema dostatnih podataka za procjenu utjecaja na preživljenje ili relaps bolesti. Studija liječenje IMRT-om djece s meduloblastomom ukazuje na smanjenje ototoksičnosti u odnosu na 3D konformalnu radioterapiju.

Nerandomizirano istraživanje Al-Mamganiya i sur. 2013., ukazalo je na superiornost IMRT, u usporedbi s 3DCRT u liječenju orofaringealnog karcinoma značajno smanjivši radijacijsku toksičnost. Učestalost akutne toksičnosti stupnja 3 bila je značajno manja u bolesnika liječenih IMRT-om u usporedbi s onima liječenim 3DCRT (45% : 70%, $p = 0.001$). Potreba za endoskopskim hranjenjem smanjena je sa 50% na 37% ($p = 0.04$). Trogodišnja incidencija kasne toksičnosti stupnja ≥ 2 također je bila značajno samnjena primjenom IMRT, u usporedbi s 3DCRT (20% : 45%, $p \leq 0.0001$). Učestalost kasne disfagije stupnja ≥ 2 i kserostomije za IMRT u usporedbi s 3DCRT iznosila je 10% : 31% za disfagiju, $p = 0.004$ i 13% : 37%, za kserostomiju ($p = 0.001$). Trogodišnja Kaplan-Meier procjena LRC, DFS, i OS za bolesnike liječene IMRT u usporedbi s 3DCRT bila je 90% : 82% ($p = 0.1$), 82% : 76% ($p = 0.3$), i 72% : 64% ($p = 0.2$).

Prospektivna studija Toledana i sur. 2012., provedena u razdoblju od 2002. do 2008., uključila je 208 bolesnika s tumorima glave i vrata liječenih IMRT-om u 8 centara (38 tumora nazofarinksa, 117 orofarinksa, 25 faringo-larinksa, 24 usne šupljine and 4 nepoznatog primarnog sijela (28.5% stupnja I-II i 71% stupnja III-IV). Devedeset tri bolesnika (46%) dobilo je postoperativno IMRT, a 78 bolesnika (37.5%) i kemoterapiju. Dvogodišnja loko-regionalna kontrola bolesti i ukupno preživljenje bilo je 86% i 86.7%. Nakon 18 mjeseci, kserostomija stupnja ≥ 2 bila je prisutna u 16.1% bolesnika.

Rezultati randomiziranog kontroliranog ispitivanja Nuytsa i sur. koje je uključilo 200 bolesnika s tumorima glave i vrata, ukazali su na značajno smanjenje doze, kao i smanjenje doze primijenjene na strukture povezane sa žvakanjem te na leđnu moždinu.

Nije bilo značajne razlike u akutnoj toksičnosti. Tri mjeseca nakon zračenja bilo je značajno manje disfagije stupnja ≥ 3 (2% : 11%; $p=0.03$). Nakon prosječnog razdoblja praćenja od 6 mjeseci nije bilo značajne razlike u lokoregionalnoj kontroli bolesti, ukupnog preživljenja te preživljenja bez pojave bolesti.

Randomizirano kontrolirano ispitivanje Gupte i sur. 2013., uključilo je šezdeset prethodno neliječenih bolesnika sa skvamoznim karcinomom orofarinksa, larinksa ili hipofarinksa (T1-3, N0-2b). Bolesnici su randomizirani u skupinu liječenu 3D-CRT ($n=28$) ili IMRT ($n=32$). Akutna toksičnost žlijezda slinovnica bila je značajno manja kod bolesnika liječenih IMRT-om [19 od 32 bolesnika (59%, 95% CI: 42-75%)] u usporedbi s 3D-CRT [25 od 28 bolesnika (89%, 95% CI: 72-97%; $p=0.009$)]. Kasna kserostomia i supkutana fibroza bile su također značajno manje kod bolesnika liječenih IMRT-om, uz značajno brži oporavak funkcije žlijezda slinovnica. Nakon 3 godine nije bilo značajne razlike u lokoregionalnoj kontroli bolesti i preživljenju između dvije skupine bolesnika.

Tumori paranazalnih sinusa i nosne šupljine vrlo su rijetki, i čine 2-3% svih tumora glave i vrata. Optimalno liječenje uključuje kiruršku resekciju i postoperativnu radioterapiju, kemoterapiju samu ili u kombinaciji s prethodne dvije. U sustavnom pregledu i meta-analizi ukazano je na statistički značajnu lokalnu kontrolu bolesti bolesnika liječenih radioterapijom snopom protona u usporedbi s radioterapijom modularnog intenziteta (88%:66%, $p=0.035$).

Pregledni članak Tribiusa i Bergelta, 2011., uključio je 14 studija (pet prospektivnih i 9 retrospektivnih, od njih samo jedan RCT) bolesnika s karcinomom nazofarinksa, orofarinksa ili bolesnika s oba tumorska sjela. IMRT bio je povezan sa značajnim poboljšanjem određenih domena kvalitete života u odnosu na 2D CRT i 3D CRT, naročito onih vezanih uz kserostomiju, uključujući suha usta, ljepljivu slinu kao i domena vezanih uz proces hranjenja. U nekoliko studija pokazano je i globalno poboljšanje kvalitete života bolesnika liječenih IMRT-om. Autori navode kako su potrebne prospektivne randomizirane studije u kojima se IMRT uspoređuje s 3DCRT u homogenoj skupini bolesnika, uz standardizirani upitnik i procjenu kliničkih ishoda.

Autori RCT-a provedenog između 2003. i 2007. (Nutting i sur. 2011.) usporedili su konvencionalnu radioterapiju s IMRT-om kod 94 bolesnika s faringealnim karcinomom skvamoznih stanica. Primarni ishod bio je udio bolesnika koji su razvili kserostomiju stupnja ≥ 2 nakon 12 mjeseci. Kserostomija stupnja ≥ 2 nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupni liječenih IMRT-om u odnosu na konvencionalnu radioterapiju: 25 [74%; 95% CI 56-87] od 34 bolesnika liječenih konvencionalnom radioterapijom : 15 [38%; 23-

55] od 39 liječenih IMRT-om, $p=0.0027$). Jedini akutni neželjeni događaj koji je bio značajno više prisutan u bolesnika liječenih IMRT-om je opća slabost, $p=0.0015$. Nakon 24 mjeseca, kserostomija stupnja ≥ 2 bila je značajno manje prisutna u skupini liječenoj IMRT-om, $p<0.0001$. Nakon 12 i 24 mjeseci bilo je vidljivo značajno poboljšanje funkcije žlijezda slinovnica, te kvaliteta života. Nakon 24 mjeseci nije bilo značajne razlike u kasnoj toksičnosti, lokoregionalnoj kontroli bolesti te ukupnom preživljenju.

Rathod i sur. 2013., uspoređivali su kvalitetu života (QOL) 60 bolesnika s tumorima glave i vrata (karcinomi skvamoznih stanica) randomiziranih u skupinu liječenih ili IMRT-om ili 3D konformalnom radioterapijom (3D-CRT). Nekoliko pokazatelja, odnosno domena kako općenitih (emocijalna funkcija, socijalni kontakt) tako i specifičnih (suhoća usta, otvaranje usta, ljepljiva slina, bol, osjet) bili su značajno bolji u skupini liječenih IMRT-om u odnosu na 3D-CRT u različitim vremenskim točkama. U obje skupine došlo je do značajnog smanjenja kvalitete života neposredno nakon primjene liječenja, ali se ona postepeno poboljšavala tijekom vremena. Nije bilo značajne razlike u lokoregionalnoj kontroli bolesti te ukupnom preživljenju između dvije skupine bolesnika.

4.2. Karcinom prostate

Literaturni podatci nisu jednoznačni.

KCE 2007, zaključuje kako se obje IMRT i 3D konformalna radioterapija mogu koristiti u liječenju visokim dozama teleradioterapije karcinoma prostate. Nije bilo dokaza poboljšanja preživljenja.

Sheets i sur. 2012. uspoređivali su morbiditet i kontrolu bolesti korištenjem IMRT, protonske terapije i konformalne radioterapije u liječenju bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate ($n=12976$). IMRT u usporedbi s konformalnom radioterapijom povezana je s nižim morbiditetom GI trakta (RR 0.91, 95% CI 0.86-0.96); smanjenjem fraktura kuka (RR 0.78, 95% CI 0.65-0.93), ali s povećanom učestalosti erektilne disfunkcije (RR 1.12, 95% CI 1.03-1.20).

Goldin i sur. 2013., korištenjem baza podataka (the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare-linked database) identificirali su bolesnike s karcinomom prostate koji su primili radioterapiju (IMRT ili CRT) unutar 3 godine od prostatektomije. Ishodi 457 IMRT i 557 CRT bolesnika koji su primili radioterapiju između 2002. i 2007. uspoređeni su primjenom metode tzv. Propensity score, zbog uravnoteženja bazičnih karakteristika i određivanja RR-a uz 95% CI.

Primjena IMRT porasla je s 0 u 2000. g. na 82.1% u 2009. g. Nije bilo statistički značajne razlike u nastanku kasnih gastrointestinalnih neželjenih događaja između skupina bolesnika liječenih IMRT u odnosu na CRT, RR 0.95; 95% CI, 0.66-1.37; urinarne inkontinencije (RR 0.93; 95% CI, 0.66-1.33), ili erektilne disfunkcije (RR 0.85; 95% CI,

0.61-1.19). Nije bilo značajne razlike u daljnjem liječenju relapsa bolesti (RR 1.31; 95% CI, 0.90-1.92). Autori zaključuju kako IMRT i CRT postižu sličan učinak na kontrolu bolesti nakon prostatektomije, te imaju podjednaku incidenciju kasnih neželjenih događaja, pa tako ne uočavaju moguću kliničku dodatnu korist IMRT-a kao značajno skuplje metode liječenja bolesnika s karcinomom prostate, uz pretpostavku njene troškove neučinkovitosti. Ipak navode potrebu provedbe formalne analize troškovne učinkovitosti.

Rezultati retrospektivnog opservacijskog istraživanja protonske terapije u usporedbi s IMRT bolesnika s karcinomom prostate nisu ukazali na statistički značajnu razliku genitourinarnih komplikacija nakon 12 mjeseci, kao niti gastrointestinalnih i ostalih komplikacija terapije nakon 6 i 12 mjeseci. Troškovi liječenja bolesnika iznosili su \$ 32 428 za protonsku radioterapiju, dok su za IMRT bolesnike iznosili \$ 18 575.

U tijeku je faza III randomiziranog kliničkog ispitivanja IMRT u usporedbi s PBT kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate (NCT 01617161), s ciljem procjene kliničke učinkovitosti, sigurnosti, troškovne učinkovitosti i kvalitete života.

4.3. Karcinom dojke

Donovan i sur. 2007. objavili su rezultate RCT-a na 306 žena s ranom fazom karcinoma dojke nakon ekscizije tumora liječenih IMRT-om koji je bio povezan s manjom učestalošću kasnih neželjenih događaja kao što su palpabilna induracija i promjene izgleda dojke, a bez značajne razlike u kvaliteti života.

KCE izvješće 2007. ukazalo je da IMRT smanjuje učestalost kožnih komplikacija.

Rezultati RCT-a Pignol i sur. 2008. provedenog na 358 bolesnica ukazali su na statistički značajno smanjenje akutne kože toksičnosti primjenom IMRT u usporedbi sa standardnom adjuvantnom radioterapijom.

Barnett i sur. 2012., objavili su prijevremene privremene rezultate (nakon 2 g.) randomiziranog kontroliranog ispitivanja koje je uključilo 1145 bolesnica s ranom fazom karcinoma dojke liječenih IMRT-om ili standardnom radioterapijom. Primarni ishod bio je fotografska analiza smanjivanja dojke. Nakon 2 g. nije bilo statistički značajne razlike između dviju skupina bolesnica u primarnom ishodu (Odds ratio, OR 1.51; 95% CI, 0.83-1.58; $p = 0.41$). Bolesnice u skupini liječenoj standardnom radioterapijom statistički značajno više razvile su teleangiektazije u odnosu na skupinu liječenu IMRT-om (OR 1.68; 95% CI 1.13-2.40; $p = 0.009$).

4.4. Ostala sijela tumora

Karcinom pluća

BlueCross BlueShield Association Technology Evaluation Center (BCBSA) 2006., ukazali su na nedostatke dokazi koji bi ukazali na poboljšanje kliničkih ishoda korištenjem IMRT u usporedbi s 3D konformalnom radioterapijom.

Kim i sur. 2013. uspoređivali su rizik razvoja sekundarnog tumora kod petoro bolesnika s karcinomom pluća liječenih IMRT, tomoterapijom (TOMO) ili tzv. Volumetric arc therapy (VMAT) uz procjenu tzv. Organ equivalent doses (OEDs). Procjena OED ukazala je na manji ili sličan rizik tomoterapije kao i riziku IMRT ili VMAT.

Karcinom endometrija

Shih i sur. 2013. objavili su rezultate nerandomizirane studije koja je uključila 46 bolesnica s karcinomom endometrija stupanja I-III nakon operativnog zahvata (histerektomije i obostranog odstranjenja jajovoda i jajnika), liječenih IMRT-om prosječnom dozom 50.4 Gy. Adjuvantnu kemoterapiju dobilo je 30 (65%) bolesnica. Relaps bolesti nakon 5 godina iznosio je 9% (95% CI, 0-13.6%). Petogodišnje preživljenje bez ponovne pojave bolesti (DFS) bilo je 88% (95% CI, 77-98%); ukupno preživljenje (OS) iznosilo je 97% (95% CI, 90-100%). Dvije bolesnice liječene IMRT-om razvile su toksičnost 3 stupnja: 1 (2%) akutnu and 1 (2%) kroničnu GI toksičnost.

Limfomi

Stopa izliječenja Hodgkin limfoma dijagnosticiranih u ranoj fazi je visoka, a time izbjegavanje kasnih komplikacija i sekundarnih tumora postaje iznimno važno; radioterapija snopom protona potencijalno pruža prednost prema konvencionalnoj radioterapiji. Rezultati nedavne studije faze II koja je uključila dozimetrijsku usporedbu trodimenzionalne konformalne radioterapije, radioterapije modularnog intenziteta i radioterapije snopom protona kod 10 bolesnika s IA-IIIIB Hodgkin limfomom s uključenjem medijastinuma, terapija snopom protona rezultirala je manjom dozom na srce, pluća i dojke kod svih 10 bolesnika u usporedbi s trodimenzionalnom i radioterapijom modularnog intenziteta.

4.5. Studije u tijeku

U javno dostupnom registru kliničkih ispitivanja ClinicalTrials.gov upisano je 78 kliničkih ispitivanja u tijeku; samo njih 23 predstavlja studije komparativne (relativne) učinkovitosti i sigurnosti IMRT u odnosu na konvencionalnu radioterapiju ili radioterapiju tumora česticama, različitih sijela tumora.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA*, *Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA*, *Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis*, *BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije. Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza (33-36)

Tumori glave i vrata

Studija troškovne učinkovitosti Yonga i sur. 2012., ukazala je na troškovnu učinkovitost u liječenju orofaringealnih tumora (ICER \$5084/QALY), prema konvencionalnom liječenju-trodimenzionalnoj konformalnoj radioterapiji (3DCRT).

Studija troškovne učinkovitosti Kohlera i sur. 2013., ukazala je na troškovnu učinkovitost (uz granicu ICER \$50000/QALY) IMRT u liječenju tumora glave i vrata nakon 15 godina (ICER \$34,523 /QALY), prema konvencionalnom liječenju-trodimenzionalnoj

konformalnoj radioterapiji (3DCRT). Ista se nije pokazala troškovno učinkovitom nakon 2 godine liječenja (ICER \$101,100/QALY).

Karcinom prostate

Studija troškovne učinkovitosti Yonga i sur. 2012., ukazala je na troškovnu učinkovitost IMRT u liječenju lokaliziranog tumora prostate, dozama >70 Gy, uz ICER \$26 768 /QALY, prema konvencionalnom liječenju-trodimenzionalnoj konformalnoj radioterapiji (3DCRT).

Coen i sur. 2011., prikazali su rezultate studije troškovne učinkovitosti radioterapije snopom protona (PBT) u usporedbi s radioterapijom modularnog intenziteta (IMRT) kod bolesnika s karcinomom prostate, te ukazali kako PBT nije troškovno učinkovita terapija; dodatni omjer cijene i probitaka liječenja, ICER, iznosio je 63 578 \$/QALY kod 70. godišnjih bolesnika te 55 726 \$/QALY kod 60. godišnjih bolesnika.

Ollendorf i sur. 2009., pokazali su kako troškovi liječenja, praćenja, liječenja ponovne pojave bolesti i nuspojava iznose 53 828 \$ za PBT; 37 861 \$ za IMRT; 25 484 \$ za brahiterapiju; 28 348 \$ za radikalnu prostatektomiju te 30 422 \$ za aktivno praćenje bolesnika.

Parthan i sur. 2012., ukazali su da je stereotaksična radioterapija (SBRT) troškovno učinkovita opcija u usporedbi s radioterapijom modularnog intenziteta (IMRT) i radioterapijom snopom protona (PBT liječenjem).

5.3. Hrvatska

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstava nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti

6.1. Organizacijski aspekti

Prema literaturnim podacima za postavljanje novog IMRT odjela ili jedinice potrebna je investicija oko 7 100 000€.

Nadogradnja samo jednog 3DCRT odjela ili jedinice prema IMRT-u zahtijeva dodatnu investiciju oko 750 000€.

Planiranje liječenja zahtijeva dodatne korake i dodatno vrijeme koje znatno poskupljuje troškove IMRT u odnosu na konvencionalnu radioterapiju vanjskim zračenjem.

Troškovi liječenja IMRT su obično dvostruko veći od konvencionalne radioterapije vanjskim zračenjem (engl. EBRT).

Tumor	Konvencionalna radioterapija vanjskim zračenjem (troškovi izraženi u USD)	IMRT (troškovi izraženi u USD)
Karcinom pluća ne-malih stanica	55,000	146,000
Karcinom dojke (zračenje cijele dojke)	9,500	17,900
Karcinom dojke (parcijalno zračenje)	7,200	9,200
Karcinom prostate	10,000-27,000	33,000-52,000

Vrijeme koje bi liječnik trebao provesti uvođenjem IMRT tehnike povećava se oko 3 puta u odnosu na standardnu konformalnu radioterapiju. Vrijeme IMRT liječenja jako varira ovisno o tipu IMRT, samom tumoru i njegovom sijelu što može utjecati na kapacitete samog IMRT odjela ili jedinice.

IMRT jedinice trebaju biti integrirani s bolničkom onkološkom, radiološkom i pedijatrijskom službom kako bi se najbolje iskoristilo medicinsko osoblje i oprema, kao što su CT, MRI i PET, u planiranju navedenog liječenja.

Potrebna je i dodatna edukacija djelatnika. Djelatnici IMRT centra uključuju liječnike radioterapeute, medicinske sestre, fizičare, inženjere radiologije ili radiološke tehničare, te osobu zaduženu za dozimetriju.

Malo je dostupnih literaturnih podataka o pokrivanju troškova liječenja IMRT-om različitih sijela tumora. U SAD-u troškovi liječenja pokrivaju se različito; neki pokrivaju troškove liječenja tumora SŽS-a, prostate, pluća, gušterače, leđne moždine, glave i vrata,

karcinoma nadbubrežne žlijezde, tumora hipofize, nekih torakalnih, tumora dojke, zdjelice i nekih retroperitonealnih tumora.

Washington State HealthCare Authority, u studenom 2012. donijeli su odluku o ograničenom pokrivanju trškova liječenja IMRT-om, samo u ograničenim indikacijama; kod bolesnika s tumorima glave i vrata; karcinomu prostate; kod bolesnika kod kojih se očekuje produljenje života, a u svrhu zaštite okolnih kritičnih struktura; te u kontekstu kliničkih istraživanja.

Aetna 2013., smatra radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) medicinski opravdanom i neophodnom za radiosenzitivne tumore gdje kritične okolne strukture ne mogu biti adekvatno zaštićene s primjenom standardne 3D konformalne radioterapije.

Prema American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO) 2007. g. IMRT posjeduje nekoliko prednosti pred standardnom radioterapijom zbog okolnih kritičnih struktura (rektum, mokraćni mjehur, glava femura) te naglašava IMRT kao terapijsku opciju ispred 3D konformalne radioterapije.

6.2. Legalni i etički aspekti

Legalni aspekti

Zakon o zdravstvenoj zaštiti (NN 150/2008, 71/10., 139/10., 22/11., 84/11., 12/12., 35/12. 70/12., 144/12. i 82/13.)

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, NN 150/2008., člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju.

Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti.

Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

Etički aspekti

Potrebno je imati na umu teoretsku mogućnost povećanja incidencije sekundarnih tumora sa smrtnim ishodom, poglavito kod osoba mlađe životne dobi, zbog ukupne veće doze zračenja tijekom primjene IMRT.

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

BCBSA, 2006.

Nedostatni su dokazi koji bi potvrdili superiornost IMRT prema 3D konformalnoj radioterapiji u liječenju karcinoma dojke.

KCE, 2007.

Autori ukazuju na dokaze niske do umjerene razine kvalitete koji pokazuju smanjenje toksičnosti nakon liječenja IMRT-om u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom tumora glave i vrata, prostate i karcinoma dojke.

Postojeći podatci bili su nedostatni za procjenu kliničkih isхода kao što je ukupno preživljenje ili relaps bolesti. Također ukazuju na veću ukupnu dozu zračenja koja teoretski može povećati incidenciju sekundarnih tumora sa smrtnim ishodom, poglavito osoba mlađe životne dobi.

Health Technol Assess, UK, 2010.

Humell i sur. 2010., sustavnim pregledom i ekonomskom analizom zaključili su kako visoke doze zračenja IMRT-om, do 81 Gy mogu dovesti do poboljšanja biokemijskog preživljenja bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate, uz smanjenje toksičnosti, posebno GI toksičnosti, u odnosu na liječenje 3DCRT. Je li razlika u GI toksičnosti dovoljna da bi se IMRT pokazala i troškovno učinkovitom ostaje nejasno, ovisno o razlici u incidenciji GI toksičnosti, njenom trajanju i razlikama troškova IMRT i 3DCRT.

Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA), 2010.

Temeljem analize tri randomizirana kontrolirana ispitivanja (dva koja su uključila bolesnice s karcinomom dojke i jedno koje je uključilo bolesnike s glioblastomom multiforme) ukazali su na smanjenje akutne i kronične toksičnosti, regionalnu kontrolu tumora, te smanjenje boli kod bolesnika liječenih IMRT-om u odnosu na 2DRCT.

Center for Evidence-based Policy, Oregon Health and Science University, 2012.

HTA izvješće Clarka i sur., 2012., prikazuje literaturne podatke o primjeni IMRT-a u liječenju malignih tumora različitih sijela: abdomena (anusa i rektuma, jetre i gušterače); mozga, dojke, zdjelice, glave i vrata, pluća, prostate, sarkoma mekih tkiva, kao i ostalih sijela (kože, štitnjače i spinalnih metastaza). U procjeni kliničke učinkovitosti i sigurnosti analizirano je 16 sustavnih pregleda i 108 pojedinačnih kliničkih studija, od kojih je

većina bila provedena u odraslih, bez kontrolne skupine. Samo dvije studije uključivale su djecu s meduloblastomom.

Literaturni podatci ukazali su uglavnom na studije umjerene i niže razine dokaza, opservacijska istraživanja, uz nedostatak randomiziranih kontroliranih ispitivanja komparativne učinkovitosti za većinu indikacija, uz različite definicije ishoda i neželjenih događaja i heterogenu populaciju, uz potrebu daljnjih kliničkih komparativnih istraživanja u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, protonsku radioterapiju ili stereotaksičnu fotonsku radioterapiju.

Za kliničke ishode kao što su preživljenje i ponovna pojava bolesti rezultati su vrlo heterogeni, a za mnoga sjela tumora komparativni podatci ne postoje.

Podatci vezani uz kvalitetu života također su bili vrlo nekonzistentni izuzev za dva anatomska sjela s umjerenom razinom kvalitete dokaza.

Prvo sjelo odnosi se na potpuno zračenje dojke, gdje nije dokazana razlika u kvaliteti života bolesnika liječenih IMRT u usporedbi sa standardnom teleradioterapijom.

Drugo su tumori glave i vrata gdje je pokazano poboljšanje kvalitete života nakon liječenja IMRT-om u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom.

Neželjeni događaji uključivali su većinom regionalnu toksičnost ovisno o sjelu tumora i odnosili su se obično na akutnu i kasnu toksičnost (npr. gastrointestinalnog trakta, genitourinarnu, kserostomiju, pneumonitis, ezofagitis...).

U zračenju cijele dojke dokazi umjerene razine ukazuju na pojavu teleangiektazija češće kod liječenja standardnom radioterapijom nego IMRT-om.

Dokazi umjerene razine ukazali su na nepostojanje razlike u akutnoj toksičnosti (razine 2 ili više te razine 3 ili 4 kožne toksičnosti) između IMRT i EBRT.

U liječenju tumora glave i vrata dokazi umjerene razine ukazuju na smanjenje kserostomije liječenjem IMRT-om u odnosu na EBRT.

Smrtni ishodi ili ozbiljni neželjeni događaji nisu česti, ali su zabilježeni za različita sjela tumora. Dokazi umjerene razine ukazuju na smanjenje gastrointestinalne toksičnosti korištenjem IMRT tehnike u usporedbi sa standardnom radioterapijom.

Troškovi liječenja IMRT-om bili su veći nego standardnom radioterapijom u liječenju karcinoma dojke, glave i vrata te karcinoma prostate. Karcinom prostate jedino je sjelo koje je imalo analize troškovne učinkovitosti, ali s obzirom na metodološke nedostatke istih ne može se donijeti jasan zaključak.

AETNA, 2013.

Aetna smatra radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) medicinski opravdanom i neophodnom za radiosenzitivne tumore gdje kritične okolne strukture ne mogu biti adekvatno zaštićene s primjenom standardne 3D konformalne radioterapije.

8. Zaključak i preporuke

Temeljem dostupnih literaturnih podataka u liječenju tumora glave i vrata IMRT omogućava liječenje različitih ciljeva različitim dozama zračenja, dok istovremeno smanjuje na minimum zračenje okolnih kritičnih struktura kao što su paratiroidne žlijezde, optička hijazma i mandibule, uz poboljšanje kvalitete života, u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom. Literaturni podatci ukazuju na smanjenje toksičnosti nakon liječenja IMRT-om u usporedbi s 2D ili 3D konformalnom radioterapijom tumora glave i vrata, prostate i karcinoma dojke. Ukazano je na veću ukupnu dozu zračenja koja teoretski može povećati incidenciju sekundarnih tumora sa smrtnim ishodom, poglavito osoba mlađe životne dobi.

S obzirom na nedostatan broj randomiziranih kontroliranih ispitivanja nema jednoznačnih kriterija i indikacija za primjenu IMRT kod bolesnika s malignim bolestima; određene ustanove donijele su odluku o ograničenim indikacijama: kod bolesnika s tumorima glave i vrata; karcinomom prostate; kod bolesnika kod kojih se očekuje produljenje života, a u svrhu zaštite okolnih kritičnih struktura; te u kontekstu kliničkih istraživanja, dok neke smatraju radioterapiju modularnog intenziteta (IMRT) medicinski opravdanom i neophodnom za radiosenzitivne tumore gdje kritične okolne strukture ne mogu biti adekvatno zaštićene s primjenom standardne 3D konformalne radioterapije.

Nekoliko studija ukazalo je na troškovnu učinkovitost IMRT u liječenju tumora glave i vrata, u odnosu na trodimenzionalnu konformalnu radioterapiju. Studije troškovne učinkovitosti IMRT u liječenju bolesnika s karcinomom prostate nisu dale jednoznačne rezultate. IMRT pokazala se troškovno učinkovitom u usporedbi s na trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom, terapijom snopom protona, ali ne i stereotaksičnom radioterapijom. Rezultati navedenih studija naravno ne mogu se prenijeti na nacionalnu razinu.

9. Literatura

1. Gallagher CJ, Lister TA, Smith M. Malignant disease. In: Kumar P, Clark M, eds. Clinical Medicine 2012 8th edition. Edinburgh: Elsevir 2012:431-492.
2. Croatian National Institute of Public Health. Croatian Health Service Yearbook 2011. Zagreb, 2012.
3. Državni registar za rak, http://www.hzjz.hr/rak_index.htm
4. Šamija M, Pučo K. Učinci radioterapije. U: Šamija M, Nemet D i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada 2010:24-31.
5. Krajcar Bronić I, Kimura M. Radiation physics and chemistry in heavy ion cancer therapy. Chemistry in Industry. 2007;56:643-54.
6. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Trikalinos TA, Terasawa T, Ip S, Raman G, Lau J. Particle Beam Radiation Therapies for Cancer. Technical Brief No. 1. (Prepared by Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS-290-07-10055.) Rockville, MD: AHRQ. Revised November 2009. Available at: [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev1-09\(r\).pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev1-09(r).pdf).
7. Carbon Ion Radiation therapy, CADTH, 2009., Available at: <http://www.cadth.ca/products/environmental-scanning/environmental-scans/issue-3>
8. United Healthcare. Proton Beam Radiation therapy, 2012., Available at: https://www.unitedhealthcareonline.com/cmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Proton_Beam_Radiation_Therapy.pdf
9. Blue Cross Blue Shield. Technology Evaluation Center. TEC Assessment Program. Proton beam therapy for prostate cancer. 2011 Jun;25(10):1-4. Available at: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/25/25_10.pdf.
10. Proton beam radiation therapy. Clinical Practice Guideline. Alberta Health Service, 2013.
11. Bekelman JE, Hahn SM. The body of evidence for advanced technology in radiation therapy. JNCI. 2013;105:6-7.
12. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Technology Assessment. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an update. August 2010. Available at: <http://www.cms.gov/coveragegeninfo/downloads/id69ta.pdf>.
13. Gray PJ, Pally JJ, Yeap BY, Sandra MG, Sandler HM, Mitchalski JM, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer. 2013;119:1729-35.
14. American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO). The ASTRO/ACR Guide to Radiation Oncology Coding 2007. Fairfax, VA: ASTRO; 2007.
15. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010;14(47).
16. Aetna 2013, http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0590.html
17. Van den Steen Dirk, Hulstaert Frank, Camberlin Cécile. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 62C (D/2006/10.273/34).

18. Clark, E.E., Thielke, A., Kriz, H., Bunker, K., Ryan, K., & King, V. (2012). Intensity modulated radiation therapy. Portland, OR: Center for Evidence-based Policy, Oregon Health and Science University.
19. Al-Mamgani A, Van Rooij P, Tans L, Teguh DN, Levendag PC. Toxicity and outcome of intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy for oropharyngeal cancer: a matched-pair analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12(2):123-30.
20. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol.* 2012;103(1):57-62.
21. Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F, Daisne JF, Van Gestel D, Van den Weyngaert D, et al. Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):323-9.
22. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2013;107(2):189-94.
23. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev.* 2011;37(7):511-9.
24. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-36.
25. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol.* 2013;49(6):634-42.
26. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1611-1620.
27. Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, Kuo TM, Wu Y, Stürmer T, et al. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1136-43.
28. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, et al.; Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):254-264.
29. Pignol J, Olivetto I, Rakovich E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2085-2092.
30. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy for early breast cancer: interim results at 2 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):715-23.

31. Kim DW, Chung WK, Shin D, Hong S, Park SH, Park SY, et al. Risk of second cancer from scattered radiation of intensity-modulated radiotherapies with lung cancer. *Radiat Oncol*. 2013;8:47.
32. Shih KK, Milgrom SA, Abu-Rustum NR, Kollmeier MA, Gardner GJ, Tew WP, et al. Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy in high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(3):535-9.
33. Yong JH, Beca J, O'Sullivan B, Huang SH, McGowan T, Warde P, Hoch JS. Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in oropharyngeal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(7):532-8.
34. Kohler RE, Sheets NC, Wheeler SB, Nutting C, Hall E, Chera BS. Two-year and lifetime cost-effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):683-9.
35. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Kuba M, Pearson SD. Management Options for Low-Risk Prostate Cancer: A Report On Comparative Effectiveness And Value. Institute for Clinical and Economic Review: 2009; Boston, MA, USA.
36. Parthan A, Prurivarasin N, Davies D, Taylor DCA, Pawar V, Bijlani A et al. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Frontiers in Oncology*. 2012;2:1-9.
37. BlueCross BlueShield Association (BCBSA), Technology Evaluation Center (TEC). Special Report: Intensity Modulation Radiation Therapy for Cancer of the Breast or Lung. TEC Assessment in Press. Chicago, IL: BCBSA; November 2005.
38. Caballero-Villarraso J, Marquez-Pelaez S, Corbacho-Martin B, Palacios-Eito A. Estudio sobre eficacia, efectividad y eficiencia de IMRT: uso y utilidad en cancer de mama, tumores del sistema nervioso central y sarcomas oseos y de partes blandas. [A study on efficacy, effectivity and efficiency of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Utility for treatment of breast and central nervous system neoplasms and sarcomas of bones and soft tissue] Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). AETSA 2007/11. 2010.
39. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:25-32.