

ONDERZOEK

Trends in toepassing van primaire radiotherapie voor kanker in Nederland

BIJ PATIËNTEN MET TUMOREN VAN BORST, PROSTAAT, ENDELDARM EN LONG

Henk Struikmans, Mieke J. Aarts, Jan J. Jobsen, Caro C.E. Koning, Philip M.P. Poortmans, Marieke W.J. Louwman en Jan Willem W. Coebergh

- DOEL** Inzichtelijk maken van de toepassing van radiotherapie als onderdeel van primaire behandeling bij patiënten met kanker in Nederland.
- OPZET** Retrospectieve, beschrijvende populatiestudie.
- METHODE** Gegevens van patiënten met borstkanker, prostaatkanker, endeldarmkanker en de niet-kleincellige vorm van longkanker werden geselecteerd uit de Nederlandse Kankerregistratie in 4 regio's, die 50% van de Nederlandse bevolking omvatten. Het betrof de diagnosejaren 1997-2008 en uitgezonderd prostaatkanker ging het om patiënten zonder uitzaaiingen op afstand.
- RESULTATEN** Tussen 1997 en 2008 nam het gebruik van primaire uitwendige radiotherapie toe met circa 7% bij patiënten met borstkanker en met circa 30% bij patiënten met endeldarmkanker. Bij deze laatste groep was er een sterke toename in preoperatieve bestraling en een afname van postoperatieve bestraling. Bij prostaatkanker nam het gebruik van brachytherapie toe met 9%. De toepassing van uitwendige radiotherapie bij patiënten met prostaatkanker of niet-kleincellige longkanker bleef gelijk. Regionale verschillen in de mate van toepassing van radiotherapie voor borstkanker en endeldarmkanker namen duidelijk af. Deze verschillen bleven beperkt bij uitwendige radiotherapie voor prostaatkanker en niet-kleincellige longkanker. Radiotherapie werd minder vaak toegepast op oudere leeftijd.
- CONCLUSIE** De toename in de toepassing van radiotherapie voor borstkanker is te verklaren uit de toename van het aantal borstsparende operaties. De trends in de toepassing bij patiënten met endeldarmkanker en borstkanker hangen vermoedelijk samen met de invoering van multidisciplinaire richtlijnen. De invoering van deze richtlijnen heeft waarschijnlijk ook bijgedragen aan de afname in regionale verschillen in de toepassing van radiotherapie.

*Leids Universitair Medisch Centrum,
afd. Klinische Oncologie, Leiden.*

Prof.dr. H. Struikmans, radiotherapeut (tevens:

*Medisch Centrum Haaglanden, afd.
Radiotherapie, Den Haag).*

*Integraal Kankercentrum Zuid,
afd. Onderzoek, Eindhoven.*

*Ir. M.J. Aarts en dr.ir. M.W.J. Louwman,
epidemiologen; prof.dr. J.W.W. Coebergh, sociaal
geneeskundige/epidemioloog (tevens: Erasmus*

*MC, afd. Maatschappelijke
Gezondheidszorg, Rotterdam).*

*Medisch Spectrum Twente,
afd. Radiotherapie, Enschede.*

Dr. J.J. Jobsen, radiotherapeut.

*Academisch Medisch Centrum/Universiteit van
Amsterdam, afd. Radiotherapie, Amsterdam.*

Prof.dr. C.C.E. Koning, radiotherapeut.

Instituut Verbeeten, afd. Radiotherapie, Tilburg.

Dr. P.M.P. Poortmans, radiotherapeut.

*Contactpersoon: prof.dr. J.W.W. Coebergh
(research@ikz.nl).*

Er zijn weinig gegevens over de frequentie van de toepassing van radiotherapie als onderdeel van de primaire behandeling bij kankerpatiënten in Nederland. Met dergelijke gegevens kan worden nagegaan hoe goed richtlijnen voor behandeling gevolgd worden. Ook kan daarmee de behoefte aan de radiotherapiecapaciteit beter worden onderbouwd. Recent verschenen 4 publicaties over trends in de toepassing van radiotherapie.¹⁻⁴ In dit artikel vatten we de belangrijkste bevindingen van deze 4 studies kort samen.

DATA EN METHODEN

De gegevens van patiënten met borstkanker, prostaatkanker, endeldarmkanker en longkanker, uit de diagnosejaren 1996-2008, werden verkregen uit de Nederlandse Kankerregistratie voor 4 van de in totaal 8 Integrale Kankercentra (IKC): Amsterdam, Stedendriehoek Twente, West en Zuid. In dit artikel zijn deze IKC's aangeduid als regio's. De 4 regio's waren heterogeen in samenstelling (bevolkingsdichtheid, leeftijdsopbouw en dergelijke). Overigens zijn in 2011 7 van de 8 IKC's in Nederland

gefuseerd tot het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL); het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ) bleef bestaan als zelfstandige organisatie. De 4 regio's omvatten in 2006 ongeveer 50% van de Nederlandse bevolking. Met uitzondering van de patiënten met prostaatkanker betrof het patiënten zonder uitzaaiingen op afstand. De uitbreiding van het ziekteproces werd weergegeven volgens de systematiek van de TNM-indeling.⁵⁻⁷ De tumorlocatie en de histologische kenmerken werden gecodeerd volgens de 'International Classification of Diseases for Oncology'.⁸ Primaire radiotherapie was gedefinieerd als de behandeling die binnen 6 maanden na diagnose als enige therapie werd toegepast of die onderdeel uitmaakte van de primaire behandeling bestaande uit meerdere therapiemodaliteiten.

Bevindingen werden getoetst op significantie middels een non-parametrische toets (bij continue variabelen) en de χ^2 -toets (bij categoriale variabelen). Multivariate analyses werden uitgevoerd om in te schatten wat de kans was dat een patiënt radiotherapie kreeg, rekening houdend met diverse andere variabelen. Verschillen in de mate van toepassing van radiotherapie werden uitgedrukt in een oddsratio (OR). Een OR van 1 houdt in dat er geen verschil is met de referentieregio.

RESULTATEN

BORSTKANKER

Voor dit onderzoek werden gegevens van 65.966 vrouwelijke borstkankerpatiënten geanalyseerd.¹ De toepassing van primaire radiotherapie in de 4 regio's nam toe van 55-61% in 1997 tot 58-68% in 2008 (figuur). Na een borstsparende operatie nam dit toe van 90-99% in 1997 tot 96-98% in 2008. In 2 regio's werden patiënten minder frequent primair bestraald en in de 3e regio juist vaker dan in de 4e regio (referentieregio). Dit veranderde niet na correctie voor verschillen in de verdeling van leeftijd, stadium en periode van diagnose, met OR's van respectievelijk 0,6, 0,9 en 1,7 ten opzichte van de OR van 1 van de 4e regio. Ook bleek een toename van de leeftijd gepaard te gaan met een afname van het gebruik van radiotherapie, vooral bij patiënten ouder dan 75 jaar. De verschillen tussen de 4 regio's in het gebruik van radiotherapie na een borstsparende operatie bij patiënten met borstkanker in stadium I en II namen na verloop van tijd duidelijk af en waren in 2008 niet langer statistisch significant.

Toepassing van radiotherapie na een niet-borstsparende operatie voor ziekte in stadium II nam af in de 4 regio's (32-53% in 1997 versus 19-34% in 2008). In tegenstelling tot stadium I en II, werd voor stadium III na een niet-borstsparende operatie een duidelijke gemiddelde toename van het gebruik van radiotherapie gezien (59-86%

in 1997 versus 84-86% in 2008). De verschillen tussen de 4 regio's in het gebruik van radiotherapie bij patiënten met ziekte in stadium III na een niet-borstsparende operatie namen duidelijk af en waren in 2008 niet langer statistisch significant.

PROSTAATKANKER

Gegevens van 47.259 prostaatkankerpatiënten werden geanalyseerd.² Gedurende de observatieperiode bleef de frequentie van toediening van uitwendige bestraling op een stabiel niveau van ongeveer 25% (zie de figuur). Het aandeel van de brachytherapie (inwendige radiotherapie) op het totaal van de toepassing van uitwendige radiotherapie en brachytherapie samen, steeg van 1% in 1997 tot 10% in 2008. In 1 regio was er sprake van een afwijkend patroon: de toepassing van uitwendige bestraling nam in deze regio duidelijk af ($p < 0,05$). Tegelijkertijd was er in deze regio sprake van een sterke toename in het aandeel van brachytherapie, met een piek van 24% in 2006.

In alle regio's bleek bij patiënten met prostaatkanker in een vroeg stadium steeds vaker brachytherapie te worden toegepast. Voor patiënten met een lokaal meer uitgebreide ziekte nam het gebruik van uitwendige bestraling ook duidelijk toe. Na multivariate analyse, waarin rekening werd gehouden met verschillen in leeftijdsopbouw, stadium bij diagnose en periode, bleek dat de mate van toepassing van uitwendige bestraling significant verschilde tussen de 4 regio's; de OR's varieerden tussen 0,7 en 0,9 ten opzichte van de referentieregio. Bovendien bleek het minder vaak toepassen van uitwendige radiotherapie samen te hangen met het vaker toepassen van brachytherapie. De regionale verschillen konden in multivariate analyses niet worden verklaard door verschillen in risicoprofielen zoals opgesteld in de richtlijn 'Prostaatcarcinoom' (www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom, klik op 'behandeling' en dan op 'T1-2NoMo, gelokaliseerd prostaatcarcinoom').

ENDELDARMKANKER

Er werden gegevens van 13.055 patiënten met endeldarmkanker in dit onderzoek betrokken.⁴ De toepassing van radiotherapie in de 4 regio's nam toe van 37-46% in 1997 tot 66-76% in 2008. De toename was het meest uitgesproken voor de preoperatief toegediende radiotherapie (13-31% in 1997 versus 58-67% in 2008, zie de figuur). Het gebruik van postoperatieve radiotherapie nam duidelijk af (6-23% in 1997 versus 0-2% in 2008). In 2 regio's werd preoperatieve radiotherapie overigens significant minder vaak toegepast, ook na correctie voor tumorstadium, geslacht en regio (OR's voor deze regio's 0,4 en 0,7 ten opzichte van de referentieregio). Deze verschillen werden kleiner na verloop van tijd. Ouderen ondergingen minder vaak radiotherapie dan jongere patiënten. Preoperatieve radiotherapie werd minder vaak toegepast bij patiënten

van 65 jaar en ouder; voor postoperatieve radiotherapie gold dit vanaf de leeftijd van 75 jaar. Deze afnames bleven statistisch significant nadat gecorrigeerd was voor verschillen in de mate van lokale uitbreiding van de tumor, het geslacht en de regio.

LONGKANKER

In deze studie werden de gegevens van 24.185 patiënten met de niet-kleincellige vorm van longkanker geanalyseerd.³ De mate van toepassing van alleen radiotherapie bij longkanker nam tussen 1997 en 2008 af van gemiddeld 35% naar 19%, terwijl de toepassing van radiotherapie in combinatie met chemotherapie steeg van 5% naar 19%. Het totale percentage patiënten bij wie radiotherapie werd toegepast bleef daarmee stabiel op ongeveer 40% (zie de figuur). De regionale verschillen waren in het algemeen beperkt (< 15%). Patiënten van 75 jaar of ouder met geringe tumoruitbreiding (stadium I en II) werden vaker bestraald dan patiënten jonger dan 50 jaar (OR: 2,6). Oudere patiënten met de ziekte in stadium III kregen minder vaak radiotherapie (OR: 0,5 voor patiënten \geq 75 jaar versus <50 jaar). Bij 17-24% van alle patiënten met niet-kleincellige longkanker werd alleen 'best supportive care' toegepast.

BESCHOUWING

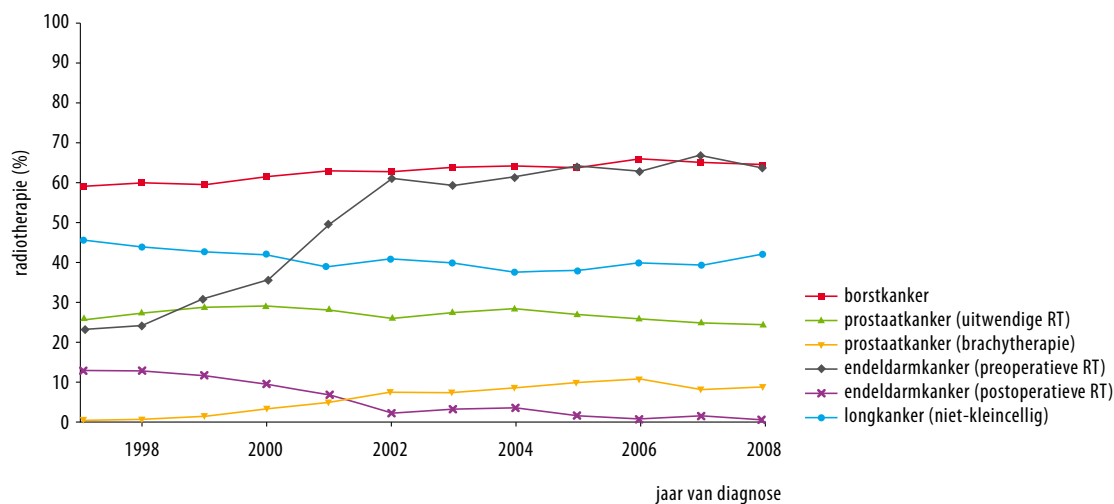
BORSTKANKER

Het percentage primair bestraalde patiënten met borstkanker in de 4 regio's nam toe van 55-61% in 1997 tot

58-68% in 2008. Deze toename wordt verklaard door een toename van het aantal borstsparende behandelingen, waarbij radiotherapie altijd geïndiceerd is. Na een niet-borstsparende operatie was – en is – radiotherapie alleen geïndiceerd bij patiënten met een grote kans op een lokaal of regionaal recidief, bijvoorbeeld bij ziekte in stadium III. In een Australische studie werd vastgesteld dat 83% van alle borstkankerpatiënten bestraald zouden moeten worden; in werkelijkheid bleken deze percentages tussen de diverse Australische regio's te variëren van 24% tot 71%.⁹ In onze studie waren deze verschillen veel kleiner, met een duidelijk hogere mate van toepassing.

Voor borstsparende behandelingen zagen we dat de toepassing van radiotherapie in 1997 varieerde van 92 tot 99% en in 2008 van 96 tot 98%. In Canada en de Verenigde Staten bedroegen deze percentages slechts respectievelijk 75% en 65%,¹⁰ waarschijnlijk vanwege slechtere beschikbaarheid van radiotherapiefaciliteiten. In een eerdere studie, in een van de door ons onderzochte regio's, werd gerapporteerd dat grote verschillen in het aantal radiotherapieverwijzingen deels verklaard werden door persoonlijke voorkeuren van chirurgen om wel of niet te kiezen voor een borstsparende behandeling.¹¹ Wat dit laatste punt betreft, is het ook mogelijk dat de voorkeur van patiënten en specialisten voor een borstsparende behandeling in de 4 regio's onderling verschilt.

De aanvankelijk duidelijke regionale verschillen in de mate van toepassing van radiotherapie (zowel voor de sparende als niet-sparende behandelingen) namen na



FIGUUR Trends in de toepassing van primaire radiotherapie in de periode 1997-2008 bij patiënten met borstkanker, longkanker, endeldarmkanker of prostaatcanker. Uitgezonderd prostaatcanker betrof het alleen patiënten zonder uitzaaiingen op afstand. Per diagnose is het percentage patiënten weergegeven dat radiotherapie kreeg. Bij patiënten met endeldarmkanker werd onderscheid gemaakt tussen pre- en postoperatieve radiotherapie, bij patiënten met prostaatcanker onderscheid tussen uitwendige radiotherapie en brachytherapie. RT = radiotherapie.

verloop van de tijd duidelijk af. Dit laatste lijkt samen te hangen met de implementatie van de Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van borstkanker vanaf 2002 (www.oncoline.nl/mammacarcinoom). Een oorzakelijk verband kon echter niet worden aangetoond gezien de opzet van onze studie.

PROSTAATKANKER

De behandeling van prostaatkanker zonder uitzaaiingen hing tijdens de onderzoeksperiode af van het risicoprofiel en bestond uit brachytherapie, uitwendige radiotherapie, actief afwachten of chirurgie al dan niet in combinatie met hormonale therapie. Gedurende de observatieperiode van onze studie van in totaal 12 jaar bleef het percentage patiënten met prostaatkanker dat uitwendige radiotherapie kreeg stabiel op een niveau van ongeveer 25%. Het percentage dat brachytherapie kreeg nam daarentegen toe van 1% in 1997 tot 10% in 2008.

In vergelijking tot 2 Noord-Amerikaanse studies zijn de percentages primaire radiotherapie in Nederland lager: 33-39% versus 24% in 1997 en 31% in 2008.^{12,13} Wij constateerden kleine verschillen tussen de 4 regio's in het aantal verwijzingen voor uitwendige radiotherapie. Deze regionale verschillen bleken in de Verenigde Staten veel groter te zijn.¹⁴ Dit verschil tussen Nederland en de Verenigde Staten kan mogelijk verklaard worden door demografische verschillen, maar ook kan de toestandkoming en implementatie van de Nederlandse nationale multidisciplinaire behandelingsrichtlijnen een belangrijke rol hebben gespeeld (www.oncoline.nl).¹⁵

Er was een groot verschil in het aantal verwijzingen voor brachytherapie tussen 1 regio en de 3 andere regio's. Dit is waarschijnlijk toe te schrijven aan persoonlijke voorkeuren van verwijzers. In de Verenigde Staten bleek de leeftijd van de patiënt een grotere rol te spelen bij de vraag of radiotherapie wel of niet zou worden toegepast.¹⁴ Eerdere Nederlandse en Canadese studies toonden aan dat oudere patiënten (> 70-75 jaar) minder vaak werden behandeld met uitwendige radiotherapie.¹⁶⁻¹⁸

ENDELDARMKANKER

De behandeling van endeldarmkanker bestond in 1997 uit chirurgie, al dan niet gevolgd door radiotherapie. De resultaten van een Nederlandse studie, verschenen in 2001, toonden aan dat preoperatieve radiotherapie de kans op een lokaal recidief van endeldarmkanker duidelijk verlaagde, vergeleken met geen radiotherapie.¹⁹ Deze studie was voor een groot deel bepalend voor het opstellen van de richtlijnen voor behandeling van endeldarmkanker (www.oncoline.nl/

rectumcarcinoom). Na de implementatie van deze landelijke richtlijn in 2001 bleek dan ook dat meer patiënten met endeldarmkanker radiotherapie ondergingen (42% in 1997 versus 71% in 2008). Het gebruik van preoperatieve radiotherapie nam duidelijk toe terwijl postoperatieve radiotherapie na verloop van tijd bijna niet meer werd toegepast.

In de Verenigde Staten werd radiotherapie in de periode 1976-2000 bij gemiddeld 34% van alle patiënten met endeldarmkanker toegepast; postoperatieve bestraling kwam na verloop van tijd minder vaak voor.²⁰ Volgens een soortgelijke studie werd in Australië 38% van de patiënten bestraald.²¹ In onze studie waren in de recentste periode geringe verschillen tussen de regio's (58-66%). Een deel van deze verschillen is waarschijnlijk toe te schrijven aan de voorkeur van chirurgen om oudere patiënten geen preoperatieve radiotherapie aan te bieden.

LONGKANKER

De behandeling van niet-kleincellige longkanker bestond in 1997 uit alleen 'best supportive care', operatie (soms gevolgd door radiotherapie) of radiotherapie. In de laatste jaren van de onderzoeksperiode werden deze 2 behandelingen steeds meer gecombineerd met chemotherapie. De toepassing van primaire of postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een niet-kleincellige vorm van longkanker in stadium I-III bleef van 1997 tot 2008 op een stabiel niveau van circa 42%. Dit percentage komt redelijk overeen met de percentages 36-59% uit Australië, Europa, Canada en de Verenigde Staten.^{13,22-25}

De toepassing van radiotherapie nam toe bij oudere patiënten met longkanker in stadium I-II. Dit lijkt er op te duiden dat radiotherapie vaker werd gebruikt wanneer oudere patiënten niet fit genoeg werden geacht voor een operatieve ingreep. De verwachting is dat deze trend zich zal voortzetten, omdat veel radiotherapieafdelingen in Nederland de beschikking hebben of zullen krijgen over stereotactische radiotherapie, waarbij een hoge dosis straling met grote precisie wordt toegediend in slechts enkele fracties. De resultaten van deze weinig belastende behandeling lijken vergelijkbaar met die van primaire chirurgie bij kleine niet-kleincellige longtumoren.^{26,27} De verschillen in de mate van toepassing van radiotherapie in de 4 regio's waren beperkt en klinisch niet relevant, vooral in de laatste periode van het onderzoek. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de ontwikkeling en implementatie van nationale behandelrichtlijnen vanaf 1997 (www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom), waarna de verschillen tussen de regio's geleidelijk afnamen.

CONCLUSIE

De 4 studies zijn gebaseerd op de gegevens van 50% van de inwoners van Nederland. We constateerden dat er van 1997-2008 sprake was van een duidelijke toename van het percentage patiënten dat behandeld werd met radiotherapie bij borstkanker, met preoperatieve bestraling bij endeldarmkanker en met brachytherapie bij prostaatkanker. Voor uitwendige radiotherapie bij prostaatkanker en longkanker bleef de mate van toepassing op een stabiel niveau. De regionale verschillen in de mate van toepassing van radiotherapie voor borstkanker en endeldarmkanker namen duidelijk af; deze afname is vermoedelijk toe te schrijven aan de introductie van de multidisciplinaire richtlijnen. Voor uitwendige radiotherapie bij prostaatkanker en niet-kleincellige longkanker bleven beperkte regionale verschillen in de toepassing bestaan. Ten slotte werd bevestigd dat radiotherapie minder vaak werd toegepast op oudere leeftijd bij patiënten met borstkanker, prostaatkanker, endeldarmkanker en niet-kleincellige longkanker met ziektestadium III.

De gegevens voor de 4 onderliggende studies werden vastgelegd door de registratieteams van de Nederlandse Kankerregistratie. De volgende personen waren coauteur van de genoemde 4 artikelen: Marnix L. Lybeert; Sjaak A. Burgers; Jos Immerzeel; Maryska L.G. Janssen-Heijnen; Joost Klaase; Evert L. Koldewijn; Jos W.S. Merkus; Sabine Siesling; Laetitia Veerbeek; Otto Visser; Ans J.C. Vulto.

- **Recent werd onderzoek gepubliceerd over de toepassing van primaire radiotherapie in Nederland bij patiënten met borstkanker, prostaatkanker, endeldarmkanker of longkanker in de periode 1997-2008.**
- **In deze periode nam het gebruik van primaire radiotherapie toe bij patiënten met borstkanker (met circa 7%) en endeldarmkanker (circa 30%); bij patiënten met prostaatkanker nam de toepassing van inwendige radiotherapie toe (circa 9%).**
- **De toepassing van uitwendige radiotherapie bij patiënten met prostaatkanker of niet-kleincellige longkanker bleef gelijk.**
- **Primaire radiotherapie werd minder vaak toegepast op oudere leeftijd bij patiënten met borstkanker, prostaatkanker, endeldarmkanker en niet-kleincellige longkanker met ziektestadium III.**
- **Regionale verschillen in toepassing van radiotherapie bij borstkanker en endeldarmkanker waren duidelijk afgenomen tussen 1997 en 2008; het lijkt erop dat de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen daaraan heeft bijgedragen.**

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 januari 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4426

[Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- 1 Struikmans H, Aarts MJ, Jobsen J, et al. An increased utilisation rate and better compliance to guidelines for primary radiotherapy for breast cancer from 1997 till 2008: A population-based study in The Netherlands. *Radiother Oncol.* 2011;100:320-5.
- 2 Poortmans PM, Aarts MJ, Jobsen JJ, et al. A population-based study on the utilisation rate of primary radiotherapy for prostate cancer in 4 regions in the Netherlands, 1997-2008. *Radiother Oncol.* 2011;99:207-13.
- 3 Koning CC, Aarts MJ, Struikmans H, et al. Mapping use of radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer in the Netherlands between 1997 and 2008. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:e46-53.
- 4 Jobsen JJ, Aarts MJ, Siesling S, et al. Use of primary radiotherapy for rectal cancer in the Netherlands between 1997 and 2008: a population-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:e1-8.
- 5 Sobin L, Wittekind C (red). UICC International Union against Cancer. TNM Classification of malignant tumours, 4e dr. Genève: Wiley-Liss; 1993.
- 6 Sobin L, Wittekind C. UICC International Union against Cancer. TNM Classification of malignant tumours, 5e dr. Genève: Wiley-Liss; 1997.
- 7 Sobin L, Wittekind C (red). UICC International Union against Cancer. TNM Classification of malignant tumours, 6e dr. Genève: Wiley-Liss; 2002.
- 8 Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology. 3e dr. Genève: World Health Organization; 2000.
- 9 Delaney G, Barton M, Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for breast carcinoma: a review of the evidence. *Cancer.* 2003;98:1977-86.
- 10 Kerba M, Miao Q, Zhang-Salomons J, Mackillop W. Defining the need for breast cancer radiotherapy in the general population: a criterion-based benchmarking approach. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19:481-9.
- 11 Vulto JC, Lybeert ML, Louwman MW, Poortmans PM, Coebergh JW. Population-based study of trends and variations in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in the southern Netherlands between 1988 and 2006, with an emphasis on breast and rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:464-71.
- 12 Kerba M, Miao Q, Zhang-Salomons J, Mackillop W. Defining the need for prostate cancer radiotherapy in the general population: a criterion-based benchmarking approach. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:801-9.
- 13 Tyldesley S, McGahan C. Utilisation of radiotherapy in rural and urban areas in British Columbia compared with evidence-based estimates of radiotherapy needs for patients with breast, prostate and lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:526-32.

- 14 Lai S, Lai H, Lamm S, Obek C, Krongrad A, Roos B. Radiation therapy in non-surgically-treated nonmetastatic prostate cancer: geographic and demographic variation. *Urology*. 2001;57:510-7.
- 15 De Reijke TM, Battermann JJ, van Moorselaar RJ, de Jong IJ, Visser AP, Burgers JS. Richtlijn 'Prostaatcarcinoom: diagnostiek en behandeling'. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152:1771-5.
- 16 Vulto A, Louwman M, Rodrigus P, Coebergh JW. Referral rates and trends in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in South Netherlands, 1988-2002. *Radiother Oncol*. 2006;78:131-7.
- 17 Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MW, et al. The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer*. 2006;106:2734-42.
- 18 Tyldesley S, Zhang-Salomons J, Groome PA, et al. Association between age and the utilization of radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:469-80.
- 19 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46.
- 20 Baxter NN, Rothenberger DA, Morris AM, Bullard KM. Adjuvant radiation for rectal cancer: do we measure up to the standard of care? An epidemiologic analysis of trends over 25 years in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:9-15.
- 21 Delaney G, Barton M, Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gastrointestinal carcinoma: a review of the evidence. *Cancer*. 2004;101:657-70.
- 22 Tyldesley S, Delaney G, Foroudi F, Barbera L, Kerba M, Mackillop W. Estimating the Need for Radiotherapy for Patients with Prostate, Breast, and Lung Cancers: Verification of Model Estimates of need with Radiotherapy Utilization Data from British Columbia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1507-15.
- 23 Delaney G, Barton M, Jacob S, Jalaludin B. A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4:120-8.
- 24 Vinod SK, Simonella L, Goldsbury D, Delaney GP, Armstrong B, O'Connell DL. Underutilization of radiotherapy for lung cancer in New South Wales, Australia. *Cancer*. 2010;116:686-94.
- 25 Barbera L, Zhang-Salomons J, Huang J, Tyldesley S, Mackillop W. Defining the need for radiotherapy for lung cancer in the general population: a criterion-based, benchmarking approach. *Med Care*. 2003;41:1074-85.
- 26 Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer*. 2010;116:406-14.
- 27 Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28:5153-9.