



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Analýza nákladů u stereotaktických technik a IMRT

Cost analysis of stereotactic techniques and IMRT

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Vedoucí práce: Ing. Barbora Klíčová

Bc. Eliška Mikelinová

Kladno 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Mikelinová** Jméno: **Eliška** Osobní číslo: **492591**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Analýza nákladů u stereotaktických technik a IMRT

Název diplomové práce anglicky:

Cost analysis of stereotactic techniques and IMRT

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je analýza nákladů u stereotaktických technik a techniky IMRT u pacientů s onkologickým onemocněním mozku. Provedte analýzu současné možnosti využití RT technik u onkologického onemocnění mozku, následně zhodnoťte výhody a nevýhody jednotlivých technik. Z perspektivy zdravotnického zařízení na základě nákladové analýzy vyčíslete skutečné náklady na celý proces RT léčby pomocí stereotaktických technik a techniky IMRT. Na základě klinických studií analyzujte přínosy se zaměřením na vybranou diagózu a následně jej vyhodnoďte u vybraných technik. Následně na základě získaných dat porovnejte zvolené metody a diskutujte jejich nákladovost a přínosy.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Richard P., Phillips M., Smith W., etc., Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Preoperative Treatment of Extremity Soft Tissue Sarcomas., Radiation Oncology, ročník 95, číslo 13, 2016, 999-1008 s.
- [2] HODGES, J.C., T. BOIKE, Y. LOTAN, R. BENTON, D.A. PISTENMAA, H. CHOY a R. TIMMERMAN, Cost Effectiveness Analysis of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) versus Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer: A Markov Model Decision Analysis, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, ročník 81, číslo 2, 2011
- [3] JENSEN, A D a Jürgen DEBUS, Cost-effectiveness analysis (CEA) of IMRT plus C12 boost vs IMRT only in adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck, Radiation Oncology, ročník 14, číslo 1, 2019

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Barbora Klíčová

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **25.09.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing.
Martin
Rožánek, Ph.D.
Digitálně podepsal
Doc. Ing. Martin
Rožánek, Ph.D.
Datum: 2021.03.03
22:24:10+01'00'

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr.
Jozef Rosina,
Ph.D., MBA
Digitálně podepsal prof.
MUDr. Jozef Rosina,
Ph.D., MBA
Datum: 2021.03.04
13:17:21+01'00'

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinnen(a) vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

.....
Datum převzetí zadání

.....
Podpis studenta(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Analýza nákladů u stereotaktických technik a IMRT“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12. 5. 2022

.....

Bc. Eliška Mikelinová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala Ing. Barboře Klíčové za odborné vedení, rady a trpělivost, kterou mi během zpracování této diplomové práce věnovala. Mé poděkování taktéž patří zaměstnancům Fakultní nemocnice Ostrava a Krajské nemocnice Liberec za poskytnutí potřebných informací. V neposlední řadě bych ráda poděkovala všem svým blízkým za podporu během celé doby studia.

ABSTRAKT

Analýza nákladů u stereotaktických metod a IMRT

Cíle: Hlavním cílem diplomové práce je vypracování analýzy nákladů u stereotaktických ozařovacích technik a techniky IMRT, které jsou využívány při radioterapii pacientů s onkologickým onemocněním mozku, a to z perspektivy poskytovatele zdravotní péče na základě nákladových analýz a kalkulace nákladů.

Metody: Náklady na léčbu onkologického onemocnění mozku byly odhadnuty na základě dat poskytnutých Fakultní nemocnicí v Ostravě a Krajskou nemocnicí Liberec, a.s. Výše klinického efektu byla stanovena na základě provedení literární rešerše, a to v jednotkách QALY. Nákladová efektivita byla určena na základě výsledku analýzy nákladů a užitku.

Výsledky: Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta s onkologickým onemocněním mozku byla vyčíslena na 33 668,06 Kč pro IMRT a 66 190,27 Kč pro CyberKnife. Výše ICUR byla pro hodnoty QALY 5,17 (IMRT) a 6,53 (CyberKnife) stanovena na 23 913,39 Kč/QALY.

Závěr: Radioterapie pomocí CyberKnife je nákladnější v porovnání s metodou IMRT, avšak přináší větší klinický efekt. Přístroj CyberKnife je v léčbě mozkových nádorů oproti metodě IMRT nákladově efektivnější.

Klíčová slova

Radioterapie, mozkové nádory, CyberKnife, radioterapie s modulovanou intenzitou, analýza nákladů a užitku

ABSTRACT

Cost analysis of stereotactic techniques and IMRT

Aim: The principal aim of the diploma thesis is to create a cost analysis of stereotactic techniques and IMRT which are used in radiotherapy of patients with brain tumors from the perspective of the health care provider based on cost analysis and cost calculation.

Methods: The costs of treatment of brain tumors were estimated on the basis of data provided by University Hospital in Ostrava and the Regional Hospital Liberec, Plc. The amount of the clinical effect was determined on the basis of a literature research in QALY units. Cost-effectiveness was determined based on a cost-utility analysis.

Results: The total cost of treatment for one patient with brain tumors was calculated at CZK 33,668.06 for IMRT and CZK 66,190.27 for CyberKnife. The ICUR was set at CZK 23,913.39 / QALY for QALYs 5.17 (IMRT) and 6.53 (CyberKnife).

Conclusion: Radiotherapy with CyberKnife is more expensive compared to the IMRT method, but it has a greater clinical effect. CyberKnife is more cost-effective in treating brain tumors than the IMRT method.

Keywords

Radiotherapy, brain tumors, CyberKnife, intensity-modulated radiotherapy, cost utility analysis

Obsah

Seznam zkratk	9
1 Úvod	11
2 Přehled současného stavu	12
2.1 Specifika mozkových nádorů	12
2.2 Incidence mozkových nádorů.....	13
2.3 Přístrojová technika pro radioterapii mozkových nádorů	14
2.3.1 Trojrozměrná konformní radioterapie	14
2.3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku	15
2.3.3 Stereotaktické ozařování	17
2.3.4 Protonová léčba	19
2.4 Nákladová analýza radioterapeutické léčby	22
2.5 Souhrn současného stavu	27
3 Cíle práce	28
4 Metody	29
4.1 Sběr dat.....	29
4.2 Analýza nákladů	29
4.3 Nákladové analýzy	29
4.3.1 Analýza nákladů a užitku CUA	31
4.4 Hodnocení klinické efektivity	32
4.4.1 Koncept QALY	32
4.4.2 ICUR.....	32
4.5 Analýza postupu léčby	32
4.6 Rešerše klinických výstupů.....	32
5 Výsledky	34
5.1 Sběr dat.....	34
5.2 Analýza postupu léčby	35
5.3 Analýza nákladů spojených s léčbou	40
5.3.1 Pořizovací náklady a náklady spojené s údržbou a servisem.....	40
5.3.2 Provozní náklady	41
5.3.3 Personální náklady.....	42

5.3.4	Materiální náklady.....	44
5.3.5	Náklady na vyšetření zobrazovacími metodami.....	46
5.3.6	Celkové náklady	47
5.4	Rešerše klinických výstupů.....	49
5.5	Analýza nákladů a užitku	54
6	Diskuse.....	55
7	Závěr	61
	Seznam použité literatury	62
	Seznam použitých tabulek.....	69

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
2D-CRT	dvojměrná konformní radioterapie
3D	trojměrný
3D-CRT	trojměrná konformní radioterapie
a.s.	akciová společnost
AVM	arteriovenózní malformace
BIA	analýza dopadu na rozpočet
CAD	kanadský dolar
CBA	analýza nákladů a přínosů
CCA	analýza nákladů a důsledků
CEA	analýza nákladové efektivity
CIA	analýza nákladů na nemoc
CMA	analýza minimalizace nákladů
CNS	centrální nervový systém
CT	výpočetní tomografie
CUA	analýza nákladů a užítku
ČR	Česká republika
DPH	daň z přidané hodnoty
HDP	hrubý domácí produkt
ICER	poměr inkrementálních nákladů a přínosů
ICUR	poměr inkrementálních nákladů a užítku
IMPT	intenzitou modulovaná protonová terapie
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
Kč	koruna česká
LGN	Leksellův Gama nůž
MeV	megaelektron volt
Min	minuta
MLC	multi-leaf collimator
MR	magnetická rezonance
OAR	kritické struktury
OS	celkové přežití
ORL	oblast uší, nosu a krku
PCI	profylaktické ozáření mozkovny
PET	pozitronová emisní tomografie
PFS	medián přežití bez progresu
QALY	quality-adjusted life year
QoL	kvalita života
RT	radioterapie
SBRT	stereotaktická radioterapie
SIB	simultánní integrovaný boost
SRT	stereotaxe
SRS	stereotaktická chirurgie

SW	software
USA	Spojené státy americké
USD	Americký dolar
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VMAT	volumetric modulated arc therapy
WBRT	ozáření celé mozkovny
WHO	Světová zdravotnická organizace
WTP	ochota platit

1 Úvod

Počátky radioterapie (RT) jsou spjaty s koncem 19. století a počátkem 20. století, což radioterapii řadí mezi nejmladší lékařské obory. I přes svou krátkou historii ale představuje jeden ze základních kamenů multidisciplinárního přístupu k onkologické léčbě [1].

Radioterapie se významně uplatňuje při komplexní léčbě nádorů postihující centrální nervový systém (CNS). Při radioterapii primárních nádorů mozku se lze nejčastěji setkat s adjuvantním postupem léčby, tedy po chirurgické léčbě primárního nádoru. Tento postup se nejvíce využívá u high-grade gliomů, low-grade gliomů, maligních meningeomů a u embryonálních nádorů. Největší zastoupení má však paliativní radioterapie. Ta je indikována především u mozkových nádorů, které jsou inoperabilní či v případě mozkových metastáz [2].

Diplomová práce je zaměřena na analýzu nákladů radioterapeutických technik používaných při ozařování mozkových nádorů – konkrétně na techniku IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku) a přístroj CyberKnife. Mimo náklady se práce zabývá i přínosy radioterapie.

V teoretické části diplomové práce jsou zmíněny radioterapeutické metody, které jsou využívány při léčbě mozkových nádorů. Je zde stručně zmíněn jejich princip, jaké mají jednotlivé metody výhody a nevýhody a při které onkologické léčbě se uplatňují. Mimo samotné techniky jsou zde popsána i specifika mozkových nádorů, včetně jejich incidence. V neposlední řadě práce obsahuje přehled současného stavu problematiky nákladů spojených s léčbou.

Cílem diplomové práce je vypracování analýzy nákladů u stereotaktických ozařovacích technik (konkrétně u techniky CyberKnife) a techniky IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku), které jsou využívány při radioterapii pacientů s onkologickým onemocněním mozku, a to z perspektivy poskytovatele zdravotní péče na základě nákladových analýz a kalkulace nákladů. Cílem je vyčíslení nákladů na celý proces radioterapie. Součástí diplomové práce je také zpracování literární rešerše, shrnující přínosy onkologické léčby a následné vyhodnocení těchto výsledků. Na závěr budou zvolené metody porovnány a diskutována jejich nákladovost a přínos.

2 Přehled současného stavu

Přibližně polovina všech pacientů, kteří trpí jakýmkoliv onkologickým onemocněním, jsou v průběhu nemoci léčeni pomocí radioterapie (RT). Radioterapie může být indikována jako kurativní, tedy s cílem vyléčit pacienta, jako podpůrná k jiné onkologické léčbě, či za účelem zabránění recidivy onkologického onemocnění. Dostupnost zařízení poskytující RT se po celém světě velmi liší, a do značné míry souvisí s HDP (hrubý domácí produkt) daného státu a infrastrukturou zdravotnických služeb [1, 3, 4].

V následujících kapitolách jsou popsána specifika mozkových nádorů, jejich incidence a ozařovací techniky, se kterými se můžeme při radioterapii mozkových nádorů setkat. Závěrem kapitoly je literární rešerše zabývající se nákladovostí ozařovacích technik zmíněných v diplomové práci.

2.1 Specifika mozkových nádorů

Nádory mozku lze rozdělit celkem do tří skupin. První skupinu tvoří primární nádory centrálního nervového systému, kam se řadí jak benigní, tak i maligní novotvary. Nejčastěji vyskytujícími se typy primárních nádorů jsou gliomy (40–50 % všech mozkových nádorů) a meningeomy (12–15 %). Druhou skupinou jsou nádory nepravé (pseudotumory), které jsou si s primárními nádory makroskopicky podobné, avšak jejich mikroskopické složení se liší (například etiologií). Poslední skupinu tvoří nádory sekundární. Jedná se neoplazmata, která vznikla na základě metastatického rozsevu z tkáně jiného orgánu do CNS. Nádory můžeme dále dělit podle místa, kde vznikají, na extra-axiální a intra-axiální a dále dle anatomické lokalizace na supratentoriální, infratentoriální a nádory v mozkovém kmeni [2, 5].

Nejčastěji se s mozkovými nádory můžeme setkat u pacientů v dětském věku do 16 let. U této skupiny se výskyt pohybuje mezi 10 a 20 % všech mozkových nádorů. Dále se se zvýšeným výskytem lze setkat přibližně po šesté dekádě života. Naopak nejnižší incidence je zaznamenána ve věkové skupině od 16 do 24 let [2].

Etiologii mozkových nádorů lze rozdělit na endogenní a exogenní. Jako příklad endogenního faktoru lze například uvést abnormalita 22. chromozomu u meningeomů. Exogenní faktory jsou například viry, záření, některé chemické látky či stavy spojené s imunosupresí [2].

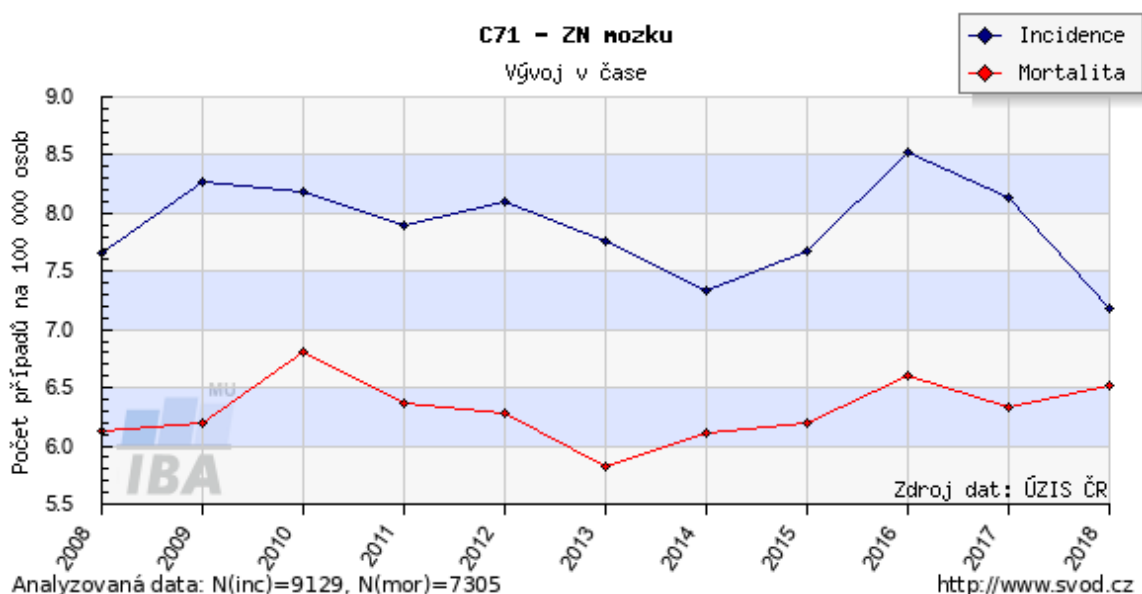
Specifikem mozkových nádorů je jejich uložení v uzavřeném prostoru. Jelikož v tomto prostoru nacházíme i životně důležité struktury, i sebemenší zvětšení objemu těchto malignit může ohrozit život pacienta. A to i v takovém případě, kdy se tumor histologicky jeví jako benigní, či pokud jeví pouze nízký stupeň malignity. Benigní nádory tedy v tomto případě představují to riziko, že jejich růst probíhá v pevné, kostěné

schránce, která je špatně přístupná. O těchto nádorech se dá říct, že ač jsou benigní, jsou potenciálně maligní. Maligní nádory jsou typické především svým rychlým růstem, agresivitou a infiltrací do okolních tkání. Extrakraniální metastazování maligních nádorů CNS je však spíše výjimečné [6].

2.2 Incidence mozkových nádorů

Mozkové nádory, konkrétně primární maligní nádory, tvoří obecně pouze 2 % všech neoplazmat u dospělých jedinců. Přes takto nízkou četnost se ale oproti jiným malignitám vyznačují vysokou morbiditou a mortalitou. V České republice každý rok nově onemocní nádorovým onemocněním mozku přibližně 800 pacientů [2].

Incidence mozkových nádorů v České republice v roce 2017 činila 7,94 případů na 100 000 obyvatel, a jelikož se jedná o nádory většinou inoperabilní, je s tím spojena i vysoká mortalita – 6,28 případů na 100 000 obyvatel. V předchozích deseti letech nedocházelo k markantnějšímu nárůstu či poklesu případů onemocnění mozkovými nádory, což je graficky znázorněno na obrázku 2.1 níže [7].



Obrázek 2.1: Incidence a mortalita mozkových nádorů v ČR na 100 000 obyvatel [7]

Incidence se v zahraničí od České republiky nijak razantně neliší. Například ve Spojených státech amerických incidence k tomu samému roku (tedy rok 2017) činila 6,0 případů na 100 000 obyvatel a mortalita 4,4 případů na 100 000 obyvatel. I v USA, stejně jako v České republice, horizont minulých deseti let nevykazuje rapidnější změny jak v incidenci, tak v mortalitě [8].

Ani například v sousedním Německu se incidence a mortalita nijak extrémně neodlišuje. I zde na 100 000 obyvatel připadá necelých 7 případů onemocnění mozkovým nádorem, kdy nejčastěji se vyskytující jsou gliomy [9].

V roce 2018 mozkové nádory (a celkově nádory CNS) celosvětově zaujímaly 17. místo v žebříčku nejčastějších typů nádorů. Odhadovaný počet nových případů pro rok 2018 byl po celém světě celkem 297 000 případů [10]. Autoři z univerzity v Calgary v systematické rešerši uvádějí, že celosvětová incidence mozkových nádorů je 10,82 případů na 100 000 obyvatel [11].

2.3 Přístrojová technika pro radioterapii mozkových nádorů

Při radioterapeutické léčbě mozkových nádorů se lze setkat s hned několika modalitami. Princip jednotlivých metod, včetně jejich výhod, nevýhod a využití jsou blíže popsány v kapitolách níže.

2.3.1 Trojrozměrná konformní radioterapie

Jedná se o techniku, při které je ozařovaný objem přizpůsoben nepravidelnému trojrozměrnému tvaru plánovacího cílového objemu. Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) je založena na využití zobrazovacích metod, využívajících trojrozměrné zobrazování (CT, MR), a při plánování samotné radioterapie jsou tato vyšetření spojena s 3D plánovacím systémem. Plánování na základě výpočetní tomografie umožňuje konturaci cílového objemu a rizikových struktur na jednotlivých axiálních řezech, které následně projdou trojrozměrnou rekonstrukcí [1, 12, 13].

Technika 3D-CRT umožňuje ozáření cílového objemu s menším bezpečnostním lemem, což vede k menšímu zatížení okolních zdravých tkání a k možnosti navýšit dávku. Eskalace dávky v cílovém objemu je pak spojena s vyšší lokální kontrolou a u konkrétních druhů nádorů může vést i k prodloužení přežití [1].

Jako hlavní výhodu využívání 3D-CRT (v porovnání s konvenční radioterapií) je lepší dávková distribuce, která odpovídá tvaru cílového objemu v prostoru. Tím je pak zajištěno adekvátní ozáření předem definovaného ložiska tumoru a zároveň je redukována dávka na okolní nepostížené zdravé tkáně. Lokální kontrola tak má význam u řady tumorů a celkově ovlivňuje dobu přežití pacienta [1, 12, 13].

I přes to, že 3D-CRT umožňuje redukci dávky do okolních tkání, i tak dochází k jejich ozáření, což lze považovat za nevýhodu 3D-CRT. Pokud by se mělo jednat o ozařování orgánu, který je v přítomnosti kritické struktury (OAR), je lepší zvolit IMRT [13].

3D-CRT se po nástupu IMRT dostává do pozadí i co se týče indikací, které jsou totožné s indikacemi v kapitole zabývající se IMRT. S technikou 3D-CRT se lze ale častěji setkat u paliativní radioterapie mozku, neboť zde není cílem pacienta vyléčit, ale

pouze zmírnit symptomy onemocnění. Další možnost, kde lze využít 3D-CRT je ozáření celé mozkovny, které se používá hned v několika případech. U malobuněčného karcinomu plic se provádí profylaktické ozáření mozkovny (PCI), jehož cílem je snížení incidence mozkových metastáz. Profylaktické ozáření mozku a prodloužené míchy je indikováno u akutních leukemií a ozáření celého CNS (tzv. ozáření kraniospinální osy) se provádí u nádorů, u nichž je riziko šíření mozkomíšním mokem. Takovými nádory jsou například meduloblastomy [1, 2].

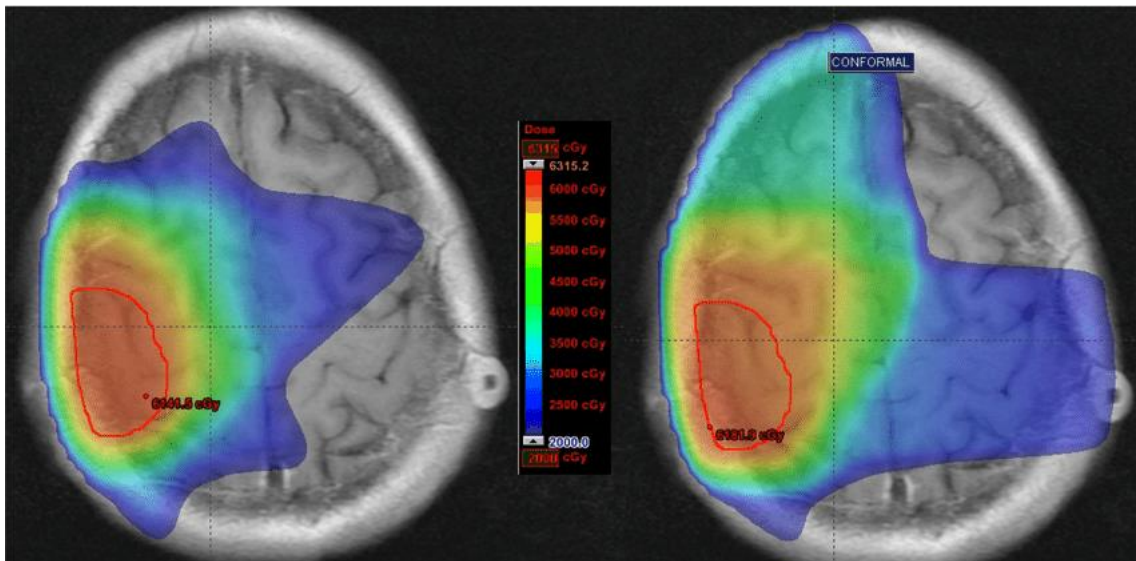
2.3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) je vyspělejší formou 3D-CRT. Při využití této techniky, je kromě přizpůsobení svazku tvaru cílového ozařovaného objemu, přizpůsobena i intenzita neboli fluence. Modulace svazku je pak prováděna různými technickými možnostmi, z nichž v praxi nejběžnější je metoda využívající vícelamelový kolimátor (MLC), který je umístěn v hlavici přístroje [1, 12, 13].

K modulaci svazku se používají dvě metody – klinicky využívanější metoda *sliding window* funguje na principu, kdy lamely MLC průběžně navzájem mění svou polohu, takže během ozařování průběžně mění tvar ozařovaného pole. Tím nedochází k pozastavení ozařování a ozáření celého pole tak probíhá bez přerušování. Druhou metodou je metoda *step and shoot*, a při použití této techniky dochází při pohybu lamel vždy k přerušení svazku záření, a po dosažení předem definované požadované polohy je svazek opět zapnut [1, 12, 13].

Výhodou IMRT je lepší rozložení dávky v prostoru (oproti 3D-CRT), což je způsobeno ovlivněním intenzity svazku. IMRT dokáže poskytnout takovou distribuci dávky, kdy oblast vysoké dávky přesně kopíruje tvar cílového objemu, což je žádoucí například u struktur konkávního tvaru. Tím jsou významně šetřeny okolní tkáň a orgány, což může vést ke zvýšení kvality života pacienta [13]. Porovnání dávkového rozložení 3D-CRT a IMRT je vyobrazeno na obrázku 2.2.

Nevýhody IMRT jsou především spojeny s technickými požadavky na lineární urychlovač. Podmínkou je přítomnost MLC a plánovacího software, který umožňuje inverzní plánování. Další důležitou součástí jsou také programy, které umožňují fúzi obrazů pořízených zobrazovacími metodami (MR, CT, PET), které následně přesně určí cílový objem. Nezbytnost těchto součástí se pak odráží na cenové náročnosti IMRT [12, 13].



Obrázek 2.2: Porovnání dávkového rozložení IMRT (vlevo) a 3D-CRT (vpravo) [14]

IMRT je využíváno při ozařování geometricky složitějších tvarů, jelikož je zde dosahováno vyšší shody těchto tvarů a rozložení dávky. Typickým příkladem jsou objemy konkávních tvarů, kdy tak dochází k většímu šetření zdravých struktur. Toto snížení dávky v oblasti kritických struktur tak umožňuje její navýšení v oblasti cílového objemu. Oproti 3D-CRT umožňuje IMRT zároveň dosáhnout i rozdílného rozložení dávky v cílovém objemu tzv. *nehomogenní distribuce* [1, 12, 13].

Pokud se hovoří o navýšení dávky v určitém objemu, používá se pojem *simultánní integrovaný boost* (SIB). Zde se používá technika postupně se zmenšujících polí, *schrinking field technika*, která ozáření pomyslně rozdělí do dvou fází. V první fázi je ozařováno lůžko tumoru, nejčastěji se svodnou lymfatickou oblastí, a v druhé fázi je ozařován pouze samotný tumor. SIB navíc umožňuje i dosažení více konformní objemové distribuce dávky [1].

Využití techniky IMRT je zejména u nádorů ORL oblasti (nádory hlavy a krku), mozku, baze lební, prostaty či gynekologických malignit. [1].

Pokud jde o radioterapii mozkových nádorů, má tato léčebná metoda nezastupitelnou roli. Zejména po nekompletně provedených extirpacích je radioterapie indikována pro výrazně zlepšující výsledky léčby (konkrétně u high-grade astrocytomů a glioblastomů). Velikost ozařovacího pole se mění v závislosti na rozsahu a také na pravděpodobnosti, jak se onemocnění může dále lokálně či systematicky šířit do okolních tkání. Pokud se ozařují nádory, které mají tendenci infiltrativního růstu (například high-grade tumory), pak jsou používána ozařovací pole větší, s většími lemy,

než je tomu u nádorů, které neprorůstají do okolní tkáně. U low-grade tumorů je radioterapie indikována pouze při vzniku recidiv po chirurgickém zákroku. V neposlední řadě má IMRT zastoupení při ozařování mozkových metastáz [1, 15, 16, 17, 18, 19].

Radioterapie je dále prováděna u pacientů s inoperabilními nádory za účelem paliativní léčby. Vzhledem ke složitosti uspořádání mozkových struktur a uložení několika životně důležitých center v mozku, se standardem pro radioterapii mozkových nádorů stává právě IMRT. Pokud se jedná o opravdu drobné struktury, uložené v těsné blízkosti těchto struktur, metodou první volby bývá stereotaktické ozáření [1].

2.3.3 Stereotaktické ozařování

Přesná prostorová lokalizace cílové struktury vychází z principu stereotaxe. Tato struktura je určena pomocí přesného trojrozměrného koordinačního systému a zobrazovací metody (MR, CT), a to bez další přímé vizuální kontroly. Tento princip umožňuje precizně určit místo, přes které bude vedena příslušná terapie, tedy záření. Mezi charakteristiky stereotaktického ozařování patří vysoká konformita ozáření a vysoká přesnost, možnost aplikace vysoké dávky záření a strmý gradient dávky vně cílového objemu [1].

Pro stereotaktické ozařování lze využít jak fotonové, tak i protonové svazky záření. V ČR jsou v současnosti k dispozici svazky fotonové – X a γ záření. Záření X je podstatou tzv. X-nožů a přístroje CyberKnife. Záření γ je využíváno v případě Leksellova gama nože [1].

Při stereotaktické radioterapii (SRT) je celková dávka rozdělena do frakcí, či lze vyšší dávku aplikovat jednorázově. SRT lze oproti stereotaktické radiochirurgii, která se využívá pouze u ložisek do 3,5 cm, použít i u větších ložisek [1].

Nejčastější indikací pro SRT jsou metastázy CNS, adenomy hypofýzy, meningeomy, rezidua či lokální recidivy gliových nádorů. Indikace nemusí být ale pouze onkologického původu. Mezi časté neonkologické indikace patří například AVM či neuralgie trojklaného nervu [1].

CyberKnife

CyberKnife je radioterapeutický přístroj primárně určený k léčbě nádorových onemocnění, která se mohou vyskytovat v jakékoli části lidského těla. Jedná se o neinvazivní robotický ozařovač, kdy je lineární urychlovač umístěn v robotickém rameni. Svazek záření, který vychází z tohoto ramene je pomocí fixních kruhových vyměnitelných kolimátorů (či automatickým kolimátorem) tvarován do potřebného tvaru. Robotické je také lůžko, na kterém je pacient. Další součástí celého systému jsou dva rentgenové snímače a detektory, které jsou na podlaze pod lůžkem. V průběhu ozařování jsou pacientovi zhotovovány snímky v oblasti ložiska ze 45° úhlu, které jsou následně

přeneseny do počítače, který řídí samotné ozařování. Snímkováním se tak získá prostorová lokalizace lůžka tumoru, kterou software porovná s 3D daty z plánovacího vyšetření. Při vyšetření se robotické rameno přesouvá do různých pozic a zaměřuje nádorové ložisko. Pokud jsou při ozařování překročeny limity, což může být způsobeno polohou nádoru nebo polohou pacienta, dojde k přerušení ozáření a k úpravě polohy pacienta [1, 20, 21].

Jako výhodou přístroje CyberKnife lze uvést, že při ozařování pacient nemusí být nijak složitě fixován (jako například při použití Leksellova gama nože), což pacientovi přináší značný komfort. Oproti tomu jednou z hlavních nevýhod je relativně dlouhá doba ozáření, která se může pohybovat v rozmezí od 30 do 120 minut, což je dáno vysokou přesností systému a upravováním polohy pacienta během ozařování [1, 20, 21].

CyberKnife lze využít jak pro intrakraniální, tak i pro extrakraniální radioterapii a léčba většinou probíhá v 1–5 frakcích [1].

Leksellův gama nůž

Leksellův gama nůž (LGN) je zdravotnický prostředek využívaný k radioterapii. Léčba pomocí gama nože umožňuje ozáření velmi malých cílových objemů v hlavě a mozku. Gama nůž (a související software pro plánování léčby) umožňují lékařům s extrémně vysokou přesností lokalizovat a ozářit relativně malé cílové objemy. Do cílové oblasti tak mohou být podány intenzivní svazky záření, přičemž do značné míry šetří okolní tkáň [22, 23, 24].

LGN využívá izotopové záření ze zdrojů ^{60}Co . Tyto zdroje jsou fixně uloženy v hemisférické jednotce přístroje a jsou rovnoměrně rozmístěny v řadách po obvodu. Každý zdroj obsahuje 12–20 hermeticky uzavřených válečků ^{60}Co . K usměrnění záření slouží tři různé kolimátory s různými průměry. Moderní přístroje mají celkem 192 zdrojů ^{60}Co , které jsou opatřeny třemi průměry kolimačního systému (o průměru 4, 8 a 16 mm) [1].

Výhodou LGN je především skutečnost, že se jedná o neinvazivní metodu. Není tedy třeba narušovat integritu lebky, což souvisí s eliminací rizik jako je krvácení do tkáně či pooperační infekce (a z toho vyplývající krátká doba hospitalizace). Hlavní terapeutickou výhodou LGN je jeho přesnost, která hraje velkou roli při šetření okolních tkání [1, 20, 21].

Jako nevýhodou lze považovat nutnost instalace fixačního rámu, což je pro pacienty nekomfortní. Další nevýhodou je nevyužitelnost LGN při léčbě akutních případů, což je způsobeno nutností vytvořit radiační plán, jehož příprava je časově náročná a jednak také kvůli dlouho trvajícím hojivému efektu [22, 25].

Terapie pomocí gama nože je indikována k léčbě maligních nádorů, které vznikají nebo se šíří do mozku (primární mozkové nádory nebo metastázy) a benigních mozkových nádorů (meningiomy, adenomy hypofýzy, neurinomy akustiku). Mimo onkologická onemocnění lze využít například při terapii defektů krevních cév (AVM) nebo při funkčních problémech (trigeminální neuralgie) [22, 25].

2.3.4 Protonová léčba

Oproti ozařovacím technikám využívající fotonové (eventuálně elektronové) svazky, je v protonové terapii využíváno svazku urychlených protonů (o energii 200 MeV a více). Oproti elektronům protony rychle procházejí tkání a poté v určité hloubce snižují svou rychlost, až se zastaví. V tomto bodě dochází k předání většiny energie protonu do cílového objemu v oblasti tzv. Braggova peaku. Za touto oblastí dále nedochází k předávání energie, a tak nedochází k ozařování struktur, které jsou umístěny za oblastí zájmu [1, 24].

Zdrojem protonů je v tomto případě urychlovač nabitých částic, tzv. synchrotron. Tyto protony jsou posléze odváděny pomocí elektromagnetů do gantry ozařovače, kde se protonový svazek formuje a dále vstupuje do ozařované tkáně. Při aplikaci protonového záření je používáno podobných technik jako u konvenčního ozařování. U protonové terapie hovoříme například o intenzitou modulované protonové terapii (IMPT), což je protějšek IMRT, které je využíváno u ozařování fotonovými svazky [1, 24].

Jako výhody protonové terapie lze uvést vysokou konformitu ozařování, nízkou integrální dávku (která je 1,5–3× menší než u techniky IMRT) a radiobiologické výhody. Jako radiobiologické výhody lze považovat malou závislost efektu protonového záření na fázi buněčného cyklu. Dále malou závislost na obsahu kyslíku v nádorových buňkách, čímž se protonová terapie stává vhodnou metodou pro léčbu hypoxických tumorů, a v neposlední řadě malá pravděpodobnost reparace subletálních poškození buněk [1, 24].

Hlavní nevýhodou protonové léčby je její vysoká cena. Jako další nevýhodu lze zmínit například problém s výpočty nehomogenity v cílových objemech [1].

V současné době neexistuje přesný výčet indikací, které jsou vhodné pro protonovou terapii. Existují ale indikace, které jsou pro tento druh léčby z technických důvodů nevhodné. Jedná se o všechny diagnózy, u kterých nelze zajistit reprodukovatelnou polohu při ozařování a tvar orgánů v ozařované oblasti se může měnit, jako je například karcinom žaludku či karcinom močového měchýře [24].

Co se nádorů mozku týče, k protonové terapii mohou být doporučeni pacienti s níže maligními gliomy, s meningeomy, které jsou indikovány k ozáření, s chordomy či chondrosarkomy. V případě high-grade gliomů lze protonová terapie použít v kombinaci s fotonovou terapií. Tato léčba je indikována ale spíše u mladších pacientů [24].

V následující tabulce (tabulka 2.1) jsou pro lepší přehlednost znázorněny výše zmíněné ozařovací techniky včetně jejich výhod, nevýhod a využití.

Tabulka 2.1: Srovnání jednotlivých ozařovacích technik

ozařovací technika	výhody	nevýhody	využití
IMRT	<ul style="list-style-type: none"> • lepší rozložení dávky v prostoru • významné šetření okolních tkání • ozařování geometricky složitějších tvarů 	<ul style="list-style-type: none"> • vysoké technické požadavky na lineární urychlovač • nutnost přítomnosti MLC a SW pro inverzní plánování • cenově náročné 	<ul style="list-style-type: none"> • po nekompletně provedených exstirpacích • high-grade astrocytomy a glioblastomy • low-grade tumory (recidivy)
3D-CRT	<ul style="list-style-type: none"> • je lepší dávková distribuce (oproti konvenční radioterapii) 	<ul style="list-style-type: none"> • dochází k ozařování okolních tkání 	<ul style="list-style-type: none"> • viz. IMRT • paliativní radioterapie mozkových nádorů • profylaktické ozáření mozku
CyberKnife	<ul style="list-style-type: none"> • menší nároky na fixaci pacienta (oproti LGN) • neinvazivní metoda • ozařování struktur i mimo CNS 	<ul style="list-style-type: none"> • časová náročnost ozáření 	<ul style="list-style-type: none"> • intrakraniální i extrakraniální ozařování
LGN	<ul style="list-style-type: none"> • neinvazivní metoda • vysoká přesnost 	<ul style="list-style-type: none"> • nutnost instalace fixačního rámu • absence indikací pro akutní stavy 	<ul style="list-style-type: none"> • maligní i benigní novotvary mozku • AVM • funkční obtíže v oblasti hlavy
protonová léčba	<ul style="list-style-type: none"> • vysoká konformita ozařování • nízká integrální dávka • radiobiologické výhody 	<ul style="list-style-type: none"> • vysoká cena • výpočet nehomogenity v cílovém objemu 	<ul style="list-style-type: none"> • gliomy • meningeomy • chondrosarkomy

Zdroj: [1, 12, 13]

2.4 Nákladová analýza radioterapeutické léčby

Léčba mozkových nádorů pomocí RT na území České republiky probíhá ve všech zdravotnických zařízeních disponujících radioterapeutickým oddělením. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) uvádí informaci z roku 2020 o počtu lineárních urychlovačů. K tomuto roku bylo v České republice evidováno celkem 47 těchto přístrojů. Výjimkou je ozařování pomocí LGN, které probíhá pouze v nemocnici Na Homolce, a ozařování pomocí CyberKnife, který v současné době vlastní pouze Fakultní nemocnice v Ostravě a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha [26, 27].

V zahraničí, stejně jako v České republice, je RT mozkových nádorů prováděna ve všech zdravotnických zařízeních, jejichž součástí je radioterapeutické oddělení. Přístrojů LGN je v současné době po celém světě přes 300 a ročně je na něm odhadem ošetřeno více jak 60 000 pacientů [23].

Radioterapie obecně vyžaduje vysoké kapitálové výdaje a samotný provoz je náročný. Náklady jsou tedy velmi důležitým faktorem, který musí být brán v úvahu a musí být ekonomicky udržitelný, jelikož se jedná o náklady, které souvisejí se zdravotním systémem. Znalost skutečných nákladů na léčbu (v tomto případě na RT) je tedy nezbytná [3].

Jak uvádí Rahman a kolektiv ve své publikaci [3], mezinárodně existuje několik možností, jak definovat náklady či způsoby, jak tyto náklady na RT zjišťovat. Proto je k vytvoření přesného znázornění nákladů na RT vhodné použít metody založené na důkazech. Metody kalkulace RT se jeví jako nekonzistentní, což ztěžuje jejich srovnání [3].

Autor Van Dyk a kolektiv ve své publikaci [4] uvádějí zprávu z Lancetovy onkologické komise (Lancet Oncology Commission), která ve svém závěru došla k tomu, že investice do RT umožňuje nejen léčení většího počtu onkologických pacientů za účelem prodloužení délky jejich života, ale přináší také pozitivní ekonomické výsledky. Data obsažená v této zprávě byla rozdělena na tři hlavní komponenty. První se týkala poptávky a jejího zatížení, tedy výskytu rakoviny a populačního mixu podle zemí a průměrný počet frakcí pro konkrétní stát. Druhá komponenta se týkala základních investic, které jsou potřebné na uskutečnění takového počtu frakcí, které vyplývají z první složky. Třetí složka se věnovala zdraví (respektive přežití) pacienta a ekonomický přínos spojený s investicemi do RT. Dle zprávy z Lancetovy onkologické komise mohou investice do RT vytvářet pozitivní ekonomické výnosy, což velmi úzce s náklady souvisí [4].

Pomocí literární rešerše bylo nalezeno sedm publikovaných studií, které se zabývají problematikou nákladů vynaložených na radioterapii. Náklady v těchto publikacích byly hodnoceny z hlediska poskytovatele zdravotní péče v přepočtu na jednoho pacienta. Jednotlivé studie byly vyhledávány v databázích Web of Science, PubMed, SpringerLink, Medline a Science Direct, v časovém rozmezí deseti let (2012–2022). Přehled studií zahrnutých do literární rešerše je pro lepší přehlednost znázorněn v tabulce 2.2.

Tabulka 2.2: Přehled použitých studií

autor	rok	název	metoda
Rahman a kolektiv	2016	Radiation costing methods: a systematic review	3D-CRT IMRT SRT
Van Dyk a kolektiv	2017	Cost evaluation to optimise radiation therapy implementation in different income settings: A time-driven activity-based analysis.	IMRT
Yushen Qian a kolektiv	2017	Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma,	IMRT
Lievens a kolektiv	2020	How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO–HERO analysis of reimbursement.	3D-CRT IMRT VMAT
Marta a kolektiv	2018	Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for head and neck cancer: cost-effectiveness analysis.	IMRT 3D-CRT
R. Diel a N. Lampenius	2014	Techniques of economic appraisal (including cost- effectiveness analysis and modelling, cost-utility analysis, option appraisal and cost-benefit analysis, the measurement of health benefits in terms of QALYs and related measures e.g. DALYs)	IMRT 3D-CRT
Wen-Yuen Lee a kolektiv	2018	Outcomes and cost-effectiveness of gamma knife radiosurgery and whole brain radiotherapy for multiple metastatic brain tumors	SRT IMRT

Zdroj: [3, 4, 28, 29, 30, 31, 32]

První studie, zabývající se problematikou nákladovosti RT, je publikace od Rahmana a kol. [3], která se zabývá náklady na RT bez ohledu na indikaci. Zkoumaným kritériem bylo využití IMRT, 3D-CRT, stereotaxe a brachyterapie. Z publikace lze vyčíst, že se jedná o systematickou rešerši, kde bylo z původního počtu 741 publikací vybráno publikací 33, které se danou problematikou zabývaly. Tyto články byly publikovány ve Spojených státech amerických, Kanadě a Nizozemsku. Výstupem tohoto dokumentu je vyčíslení přibližných nákladů na jednotlivé modalitty používané při RT. Náklady na IMRT činily od 2 687,87 USD do 111 900,60 USD na jednu celou léčbu. 3D-CRT se z těchto výsledku jeví jako levnější varianta, jelikož náklady na tuto techniku se pohybovaly od 5 583,28 USD do 90 055 USD. Náklady na stereotaktické ozařování systematická rešerše uvádí v rozmezí od 6 520,58 USD do 19 602,68 USD [3].

Do této systematické rešerše byly zařazeny studie, kde do nákladů byly zahrnuty pouze personální náklady a náklady vynaložené na léčbu. Náklady na chod zařízení a náklady na vybavení nebyly brány v potaz [3].

Další studií je časově řízená analýza nákladů [4], a i v tomto případě se jedná o obecnou studii zabývající se radioterapií jako takovou. V této analýze bylo poukazováno na souvislosti s velikostí oddělení, provozní dobou oddělení, na frakcionaci a složitost samotné léčby. Bylo zjištěno, že náklady z rozsahu s velikostí oddělení klesají, zejména pokud je řeč o nákladech na vybavení. Dramatický dopad na náklady má i snížení provozních hodin na dobu kratší, než je osm hodin. Konkrétní částky pro porovnání nákladů jednotlivých technik sice studie neprezentuje, závěrem ale je, že použití technologie IMRT má za důsledek zvýšení nákladů až o 22 % [4].

Studie ze Spojených států amerických z roku 2017 [28] se zabývá nákladovou analýzou radioterapie a chemoterapie u high-grade gliomů. Vzhledem ke zkoumané problematice této práce jsou informace o nákladovosti chemoterapie sice nepodstatné, nicméně zkoumání vlivu zapojení jiné léčebné metody (v tomto případě chemoterapie) do radioterapie, je jistě zajímavé [28].

Při RT byla použita pouze metoda IMRT a pacienti byli sledováni po celou dobu od zahájení léčby, až do jejich úmrtí. Kumulativní náklady na RT mozkových nádorů tedy činily 139 598 USD a QALY v tomto případě bylo 5,17. Po přidání chemoterapie sice došlo ke zvýšení nákladů (na 188 232 USD) avšak došlo ke zvýšení QALY na 9,94 a k prodloužení života o 11,82 let [28].

Přesto, že se studie zabývá i jinou problematikou, než je jen samotná radioterapie, jistě stojí za zmínku. Jelikož je onkologie stále se rozvíjející obor, je určitě důležité poukázat na efektivitu kombinované léčby při léčbě mozkových nádorů.

Evropská studie [29] se zabývá otázkou, jak veřejné zdravotnické služby v Evropě hradí radioterapii. Průzkum započal již v roce 2016, kdy v celkem 40 evropských zemích proběhl výzkum úhrad pod záštitou European Cancer Observatory. Sběr dat, který byl

uskutečněn odborníky jmenovanými příslušníky společnosti, byl ukončen na konci roku 2017 a první analýza byla provedena v dubnu roku 2018. Poté byla data prezentována na National Societies Meeting před konferencí ESTRO 39 [29].

Autoři v této publikaci uvádějí, že jeden z nejdůležitějších problémů zdravotní politiky v jakémkoli státě představují rostoucí náklady na poskytování péče, a zároveň zajištění přístupu k novým a inovativním léčebným postupům, což by mohlo vést ke zvýšení kvality života pacientů [29].

Studie se zabývá třemi tématy týkajícími se systému úhrady radioterapie. První téma obsahuje obecné rysy systému (zda se jedná například o regionální zdravotnické zařízení), druhé globální strukturu (fixní a variabilní náklady) a systém financování. Třetí se zabývá specifickými kritérii, jako je frakcionace, technika ozařování a zda se jedná o ozařování dospělého jedince či dítěte [29].

Publikace sice neobsahuje žádná konkrétní čísla, co se nákladovosti ozařovacích technik týče, přesto obsahuje několik informací:

Ze všech zemí, kde došlo k rozdělení podle ozařovacích technik, tři (Rakousko, Finsko a Maďarsko) nerozlišují náklady na 2D-CRT a 3D-CRT. Náklady na IMRT a 3D-CRT se ale obvykle velmi liší. Náklady jsou dále stejné na VMAT a IMRT, s výjimkou České republiky a Itálie, kde se náklady na tyto techniky liší [29].

Výsledkem studie bylo zjištění, že náklady na radioterapii, včetně kapitálových investic, představují průměrně 7,8 % (hranice se pohybovaly od 4,3 % do 12,3 %) celkového rozpočtu, který je vynaložen na kompletní onkologickou léčbu [29].

Brazílská studie z roku 2017 [30] se zabývá porovnáním nákladů u ozařovacích technik IMRT a 3D-CRT. Autoři zde vyzdvihují výhody IMRT oproti 3D-CRT, zejména díky schopnosti přesného dodání vysoké dávky záření do lůžka nádoru za současného šetření okolních nepostížených tkání. Výhody však ale nesouvisí pouze s dozimetrickými otázkami, ale také z hlediska snížení toxicity po RT. I zde je uvedeno, že IMRT je v horizontu posledních několika let v popředí a od 3D-CRT se takřka upouští [30].

Věk pacientů, zapojených do výzkumu, začínal na 57 letech a bylo přihlíženo na jejich celkový zdravotní stav, zda se objevily nežádoucí účinky radioterapie či smrt. Analýza také probíhala ve dvou verzích – po dobu dvou let od léčby, a po celou dobu života (ekvivalent 15 let). Z toho byl dále vypočítán model QALY [30].

Jelikož IMRT v brazilském zdravotním systému není uznáno nebo povoleno, byly náklady na tuto techniku odhadnuty na základě o stanoviscích Brazílské společnosti pro radiační onkologii na základě těchto položek – konzultace s lékařem, CT simulace, fixační maska, plánování IMRT, použití kolimátorů a náklady na personál. Celkem odhadované náklady na IMRT byly 1 868 USD na jednoho pacienta [30].

Výsledky pro pozdější srovnání jednotlivých léčebných modalit byly měřeny pomocí poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER), kdy ICER popisuje náklady na QALY získaná jednou technikou ve srovnání s technikou jinou k určení relativní hodnoty [30].

Ve sledovaném období dvou let bylo IMRT spojeno s pozitivním přírůstkem 0,16 QALY na osobu a výsledkem ICER ve výši přibližně 6 000 USD na QALY získané ve srovnání s 3D-CRT. IMRT je tedy považováno za nákladově efektivní za současného použití definice navržené WHO (světová zdravotnická organizace), která uvažuje tří násobek hrubého domácího produktu (HDP) na jednoho obyvatele, což odpovídá 13 486 USD. Pokud jde o kvalitu života, přírůstek QALY u IMRT bylo 1,16 na osobu a ICER ve výši 811 USD [30].

Závěrem dokumentu tedy je, že IMRT je nákladově efektivní a přináší s sebou zkvalitnění života pro brazilské pacienty, a tyto výsledky by mohly pomoci v podpoře zavedení techniky IMRT v brazilských veřejných nemocnicích [30].

Problematikou nákladů u onkologické léčby se také zabývali autoři publikace z Ontaria [31], kde autoři porovnávají náklady na ozařovací techniky IMRT a 3D-CRT pomocí ABC kalkulace (aktivity-based costing). Do kalkulace byly zahrnuty náklady na vybavení, personální vybavení a režijní náklady. Kromě kalkulace samotných technik bylo také zkoumáno, jaký dopad na náklady bude mít změna vyspělosti programu ve formě použití VMAT na technice IMRT [31].

Dle studie se náklady na radioterapii pohybovaly v rozmezí od 5 270 USD do 14 155 USD na pacienta z pohledu poskytovatele zdravotní péče. Rozdíl mezi náklady je způsoben zvolenou technikou a umístěním cílového objemu. IMRT ze studie vychází jako nákladnější metoda oproti 3D-CRT, autoři ale předpokládají, že náklady na IMRT budou v čase klesat, zejména se zdokonalením programů a zavedením VMAT u všech přístrojů [31].

Cílem klinické studie od autorů Wen-Yuen Lee a kolektiv [32] bylo analyzovat výsledky a nákladovou efektivitu radioterapie u mnohočetných mozkových metastáz. Studie porovnává výstupy léčby pomocí LGN a léčbu pomocí ozáření celé mozkovny (WBRT), které je prováděné pomocí metody IMRT [32].

Do studie bylo zahrnuto celkem 156 pacientů s mnohočetnými metastázemi mozku, kteří byli ošetřujícím lékařem doporučeni k léčbě Gama nožem, či k ozáření celé mozkovny. Do nákladů byly zahrnuty náklady na pobyt v nemocnici, vyšetření pomocí zobrazovacích metod a samotné ošetření. Nákladová efektivita byla následně měřena jako zdravotní náklady dělené skóre QALY [32].

Průměrné (\pm směrodatná odchylka) náklady na lékařskou péči jsou ve studii stanoveny pro LGN 8 323 USD \pm 3 683 USD a pro WBRT 10 379 USD \pm 4 782 USD při hodnotě $p = 0,032$. Nákladová efektivita na jednotku QALY v této studii byla následující: pro léčbu LGN 10 381 USD/QALY, pro WBRT 17 622 USD/QALY. Ze studie tedy vyplývá, že terapie pomocí LGN je nákladově efektivnější [32].

2.5 Souhrn současného stavu

Nejčastěji se vyskytujícím typem mozkových nádorů jsou gliomy, které zaujímají celkem 40–50 % všech mozkových malignit. O mozkových nádorech lze dále říct, že jejich incidence nejčastěji postihuje pacienty dětského věku a pacienty ve věkové skupině 60 a více a v České republice se každoroční přírůst odhaduje na 800 nových pacientů. Léčba mozkových nádorů je velmi individuální a je třeba brát v úvahu hned několik faktorů, jako je například umístění nádoru, jeho velikost či stupeň malignity [2].

Radioterapie má v léčbě mozkových nádorů nezastupitelné místo a je v tomto případě aplikována jak samostatně, tak konkomitantně s jinou podpůrnou léčbou, nejčastěji s chemoterapií či léčbou chirurgickou. Vzhledem k anatomickému uložení životně důležitých mozkových struktur je třeba použití takových technik, které dokážou šetřit okolní tkáň co nejvíce. Z přehledu současného stavu problematiky lze usoudit, že nejčastěji využívanými radioterapeutickými metodami při léčbě mozkových nádorů, jsou stereotaktické metody a ozařování pomocí metody IMRT, které jsou k okolním tkáním nejšetrnější. S 3D-CRT se v dnešní době setkáváme prakticky pouze při paliativní léčbě, či v případě ozáření celé mozkovny. Vzhledem k této skutečnosti byla pro další postup práce vybrána metoda IMRT a za stereotaktické ozařování byl vybrán přístroj CyberKnife, které budou porovnávány.

Provedená literární rešerše se zabývala náklady spojenými s aplikací radioterapeutické léčby mozkových nádorů ve světě. Náklady byli nejčastěji hodnoceny pomocí analýzy nákladové efektivity, kdy náklady na radioterapii byly hodnoceny z pohledu poskytovatele zdravotní péče. Absence studií zabývajících se náklady léčby v České republice, a celkově nízký počet aktuálních studií zabývajících se tímto tématem, bylo jedním z podmětů k vytvoření praktické části diplomové práce.

3 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce je vypracování analýzy nákladů u techniky CyberKnife a IMRT u pacientů s onkologickým onemocněním mozku. Náklady budou analyzovány z perspektivy poskytovatele zdravotní péče na základě nákladových analýz a kalkulace nákladů. Cílem je vyčíslení skutečně vynaložených nákladů na celý proces radioterapie onkologického onemocnění pomocí stereotaktické metody CyberKnife a IMRT.

Dílčím cílem práce je porovnání efektivnosti zmíněných radioterapeutických metod pomocí analýzy nákladů a užitku. Dalším dílčím cílem práce je zpracování literární rešerše na základě klinických studií, zabývající se přínosy onkologické léčby a následné vyhodnocení těchto výsledků. Na základě těchto získaných výsledků budou zvolené metody porovnány a bude diskutována jejich nákladovost a jejich přínos.

Přínosem této práce bude komplexní pohled na náklady vynaložené při radioterapeutické léčbě onkologického onemocnění mozku, který dále může sloužit jako podklad pro zdravotnická zařízení uvažující o pořízení radioterapeutických přístrojů a jejich aplikace.

4 Metody

Cílem této kapitoly je blíže specifikovat a popsat metody, které jsou využity pro zpracování dat získaných za účelem naplnění cíle diplomové práce na téma analýza nákladů u ozařovacích technik IMRT a CyberKnife. Jako stěžejní metody diplomové práce byly zvoleny metody kalkulace nákladů, nákladové analýzy a literární rešerše.

4.1 Sběr dat

Data potřebná ke kalkulaci celkových nákladů na radioterapii mozku a pro vytvoření analýzy nákladů a užítku byla poskytnuta ekonomickými úseky Fakultní nemocnice Ostrava a Krajské nemocnice Liberec, a.s. Poskytnutá data obsahovala kompletní náklady na provoz radioterapeutického oddělení za rok 2020.

K provedení analýzy nákladů a užítku bylo dále zapotřebí provést literární rešerši, pomocí které bylo možné získat data ohledně přínosů radioterapeutické léčby mozkových nádorů.

4.2 Analýza nákladů

Náklady lze definovat jako vyjádření peněžní hodnoty všech spotřebovaných vstupů při produkci výrobků či služeb. Kalkulace nákladů pak můžeme popsat jako stanovení těchto nákladů na kalkulační jednici, která je v tomto případě jeden onkologický pacient podstupující radioterapeutickou léčbu mozkového nádoru či nádorů [33, 34].

Pro zjištění celkových nákladů na radioterapeutickou léčbu je zapotřebí stanovení pořizovacích nákladů, nákladů na servis a údržbu přístrojové techniky, provozních nákladů, materiálních a personálních nákladů a nákladů spojených s provozem zobrazovacích metod.

4.3 Nákladové analýzy

Přístupů k ekonomickým analýzám existuje několik. Ne všechny jsou ale aplikovatelné na všechny náklady a jejich vhodnost tedy závisí na účelu posouzení a na dostupnosti údajů [35].

Zejména rostoucí náklady na zdravotní péči zvedly zájem o nákladové analýzy. Dalšími aspekty je například tlak politiky na alokaci zdrojů či samotných výrobců zdravotnických prostředků, kteří tlak vyvíjí za účelem prokázání ekonomické výhody určité technologie. To má za následek nárůst počtu prováděných nákladových analýz, což vede ke zdokonalování těchto metod [35].

Typy nákladových analýz jsou:

- Analýza nákladové efektivity CEA (cost-effectiveness analysis): slouží k porovnání nákladů, které jsou uvedeny v měnových jednotkách s výsledky, které jsou uvedeny v kvantitativních nepeněžitých jednotkách [31, 35, 36].
 - Analýza nákladů a užítku CUA (cost-utility analysis): slouží k porovnání nákladů uvedených v měnových jednotkách s výsledky, a zda jsou tyto náklady užitečné (většinou pro pacienta). CUA je měřeno například v jednotkách QALY [31, 35].
 - Analýza nákladů a důsledků CCA (cost-consequence analysis): slouží k představení nákladů a výsledků v diskrétních kategoriích, a to aniž by docházelo k jejich shromažďování nebo porovnávání na základě vah[35].
- Analýza nákladů na nemoc CIA (cost-of-illness analysis): slouží k určení ekonomického dopadu nemoci či stavu (např. obezita), včetně nákladů s léčbou souvisejících, typicky na určitou populaci či oblast [31, 35].
- Analýza minimalizace nákladů CMA (cost-minimization analysis): slouží k určení nejméně nákladných přístupů mezi alternativními intervencemi u kterých je předpoklad, že jejich výsledky budou rovnocenné [31, 35].
- Analýza nákladů a přínosů CBA (cost-benefit analysis): slouží k porovnání nákladů a přínosů. Ty jsou kvantifikovány ve stejných měnových jednotkách [31, 35].
- Analýza dopadu na rozpočet BIA (budget-impact analysis): slouží k určení, jaký dopad má provádění či přijetí konkrétní politiky či technologie na daný rozpočet [31, 35].

Při práci s nákladovými analýzami je třeba brát v úvahu i následující atributy:

- Komparátor,
- perspektiva,
- výstupy,
- přímé náklady,
- nepřímé náklady,
- metoda sběru dat,
- časový horizont,
- diskontování,
- inflace a její vliv,
- citlivostní analýzy,
- publikování výsledků,
- zdroje financí [31, 35].

4.3.1 Analýza nákladů a užítku CUA

Analýza nákladů a užítku (cost-utility analysis) je metodicky velmi podobná analýze nákladové efektivity. Jedná se tedy o zvláštní případ analýzy nákladové efektivity, kde je koncept QALY (Quality Adjusted Life Year) využíván jako efekt. Úkolem CUA je komparace jedné intervence s další alternativou. K porovnání dochází z toho důvodu, jelikož jedna technologie nemůže být uznána jako nákladově efektivní bez porovnání s alternativní technologií. Analýza nákladů a užítku je hojně využívána, pokud hodnotíme klinický efekt intervencí. Důvodem je, že hodnota QALY je oproti efektu vyjádřeného multikriteriálním hodnocením standardizovanou veličinou [35, 36, 37].

Vzorec pro výpočet analýzy nákladů a užítku (vzorec 4.1):

$$\frac{QALY A}{CA} > \frac{QALY B}{CB}$$

nebo

$$\frac{PA*QALYA}{CA} < \frac{PB*QALY B}{CB}$$

(4.1)

$QALY A, QALY B$	efekt kvality přepočtených let života
CA, CB	hodnota nákladů programu
PA, PB	jednotková cena jednoho roku při plné kvalitě zdraví

4.4 Hodnocení klinické efektivity

Hodnocení klinické efektivity slouží ke stanovení klinicky účinnější technologie. V tomto případě jsou porovnávány technologie IMRT a CyberKnife, které jsou využívány k léčbě onkologického onemocnění mozku. Zvolenou metodou, pro vyjádření klinického efektu výše zmíněných modalit v této diplomové práci, je stanovení QALY [37].

4.4.1 Koncept QALY

QALY (quality adjusted life years) se běžně využívá pro vyjádření souhrnné míry výsledku léčby, který je dále předmětem ekonomického hodnocení. Jinak řečeno, pomocí QALY je možné vyjádřit velikost klinické účinnosti dané intervence. Díky QALY jsme schopni vyjádřit dopad jak na kvalitu, tak i na kvantitu života – tedy očekávanou délku života po aplikaci příslušné léčby. Hodnota 1 QALY odpovídá roku života v plném zdraví [37, 38, 39].

4.4.2 ICUR

Výsledky CUA jsou prezentovány formou ICUR (incremental cost-utility ratio). ICUR, stejně jako ICER (incremental cost-effectiveness ratio), je poměr inkrementálních nákladů a přínosů. Tento poměr je používán k prezentování výsledků analýzy, pomocí kterého lze stanovit výši finančních prostředků, které jsou zapotřebí k získání další jednotky přínosu. Jednotky přínosu jsou v tomto případě vyjádřeny v podobě QALY [37].

4.5 Analýza postupu léčby

K pochopení a definování klíčových momentů radioterapie slouží analýza postupu léčby. Jelikož léčba různými modalitami vykazuje určitá specifika, cílem této analýzy je zmapování celého procesu pro každou modalitu zvlášť, včetně časové dotace na jednotlivé úkony.

Postup léčby byl sestaven na základě měření a sledování léčebných procesů, doplněných o konzultace s radiačními onkology, což sloužilo jako základ pro zpracování grafického znázornění (obrázek 5.1 a obrázek 5.2). Analýza postupu léčby dále poslouží jako podklad k odhadu vynaložených nákladů na radioterapii mozkových nádorů.

4.6 Rešerše klinických výstupů

Součástí diplomové práce je provedení tradiční literární rešerše, která se zabývá problematikou přínosů radioterapeutické léčby u mozkových nádorů pomocí ozařovacích technik IMRT a CyberKnife.

Literární rešerše obecně je psaný dokument, jehož cílem je vytvoření přehledu současných znalostí o konkrétní problematice. Obsahuje argumentaci, která je postavena na logických pravidlech a na porozumění současnému stavu problematiky v dané oblasti. Literární rešerše bývá obvykle součástí literatury, která je vědecky orientována. Cílem rešerše je především přinést čtenáři co nejaktuálnější přehled současné literatury o dané problematice [40, 41].

Při zpracování rešerše jsou nejčastěji používány dva přístupy: tradiční rešerše a systematická rešerše. Pro účely diplomové práce bude zpracována rešerše tradiční [41].

Systematická rešerše oproti rešerši tradiční je systematický a opakovatelný postup, který je určen pro identifikaci a syntézu výsledků, které vytvořili vědečtí pracovníci, výzkumníci či praktikové. Vyznačuje se uvedením jasného cíle, výzkumnou otázkou, popisem postupu vyhledávání, uvedením kritérií výběru a popisem postupu kvalitativního hodnocení textů, jež byly analyzovány [41].

5 Výsledky

V této kapitole jsou popsány výsledky jednotlivých analýz a metod, které byly provedeny v rámci výzkumu. Tyto výsledky jsou dále blíže diskutovány v kapitole Diskuze.

5.1 Sběr dat

Ke zpracování analýzy nákladů a užitku bylo zapotřebí znát celkový počet pacientů, kteří za kalendářní rok 2020 navštívili radioterapeutické oddělení Fakultní nemocnice Ostrava a Krajské nemocnice Liberec, a.s. Z celkového počtu pacientů posléze bylo nutné identifikovat pouze takové pacienty, u kterých v tomto roce došlo k ozáření mozku.

Ve Fakultní nemocnici Ostrava bylo za rok 2020 pomocí přístroje CyberKnife ošetřeno celkem 638 pacientů, z čehož 128 pacientů podstoupilo ozáření mozku. Jelikož se počet frakcí u těchto pacientů lišil, byl počet frakcí pro účely kalkulace nákladů stanoven na základě konzultace s klinickým specialistou na tři frakce na pacienta. Tento počet frakcí byl taktéž aplikován u téměř 80 % pacientů léčených v roce 2020.

Radioterapii mozku na lineárním urychlovači s metodou IMRT podstoupilo v Krajské nemocnici Liberec, a.s. 93 pacientů z celkového počtu 698 pacientů. U těchto pacientů probíhala radioterapie v režimu normofrakcionace, což představuje ozáření cílového objemu každý pracovní den v konečném počtu 30 frakcí na pacienta. Jiný režim aplikace ozáření probíhal pouze ve výjimečných případech, a tak pro účely výpočtu celkových nákladů na tuto léčbu bylo počítáno s celkem 30 frakcemi na jednoho pacienta. Pro lepší přehlednost jsou zmíněné počty pacientů zaznamenány v tabulce 5.1.

Tabulka 5.1: Celkové počty ozářených pacientů

modalita	rok	celkový počet pacientů	celkový počet pacientů s nádorovým onemocněním mozku
CyberKnife	2020	638	128
IMRT		698	93

Zdroj: vlastní

5.2 Analýza postupu léčby

Na základě osobního měření, konzultací s klinickými specialisty, doplněných informacemi z volně dostupných zdrojů poskytovatelů péče, bylo vytvořeno schéma postupu radioterapeutické léčby mozkových nádorů. Schéma bylo vytvořeno pro techniky CyberKnife a lineární urychlovače využívající metodu IMRT. Jednotlivé postupy jsou graficky znázorněny ve schématech níže (obrázek 5.1 a obrázek 5.2).

Základem zahájení úspěšné léčby onkologického onemocnění mozku, pomocí jakékoli z modalit, je vstupní vyšetření radičním onkologem. Nezbytnou součástí této prohlídky je odběr pacientovy kompletní anamnézy a provedení základních fyzikálních vyšetření. Lékař při této ambulantní prohlídce sdělí pacientovi přibližný průběh léčby včetně možných nežádoucích účinků a blíže seznámí pacienta s charakterem jeho onemocnění. Doba trvání tohoto vyšetření se liší v závislosti na mnoha faktorech. Dle seznamu zdravotních výkonů [42] je časová dotace k tomuto výkonu 60 minut. V praxi je průměrná doba trvání tohoto vyšetření 45 minut.

V případě, kdy lékař na základě anamnézy zvolí léčbu lineárním urychlovačem (využívající metodu IMRT), je pacient odeslán na CT vyšetření (eventuálně vyšetření na MR), kde dochází k lokalizaci nádoru a stanovení nejvhodnější polohy, ve které bude pacient ozařován. Tento proces trvá přibližně 30 minut.

K tomu, aby poloha pacienta byla reprodukovatelná, je v případě ozařování mozkových nádorů pro každého pacienta zhotovena osobní termoplastická maska, kterou pacient využívá po celou dobu léčby. Na tuto masku jsou později personálem nanesené značky, které umožňují přesné nastavení do laserových zaměřovačů lineárního urychlovače. Vytvoření této fixační pomůcky celkově trvá 120 minut.

Poté, co je provedena lokalizace nádoru, jsou tato data odeslána ke zpracování a naplánování samotného procesu radioterapie. Při plánování jsou v jednotlivých řezech CT snímků například označeny kritické struktury a cílové objemy, ve kterých je určena velikost dávkového rozložení. Kolik času je třeba na samotné plánování radioterapie se do značné míry odráží od charakteru samotného onemocnění. Zejména u mozkových nádorů, kde se tyto nádory vyskytují v těsné blízkosti životně důležitých struktur, je třeba velmi přesná lokalizace cílových objemů. Celý proces plánování radioterapie radiologickému fyzikovi zabere v průměru 90 minut.

Po vytvoření ozařovacího plánu je před samotným ošetřením provedena simulace tohoto plánu. Plán je přenesen na pacienta a během simulace je vyhodnocován, podle potřeby je upravena poloha pacienta. Doba trvání simulace je průměrně 40 minut.

Po dokončení simulace je možné zahájit samotnou radioterapii. Pacient přichází vždy ve stanovený čas, který mu určí radiologický onkolog v závislosti na obsazenosti lineárních urychlovačů. Frekvence ozařování je taktéž stanovena lékařem, avšak v případě maligních novotvarů mozku se nejčastěji jedná o normofrakcionaci

(ozáření 5x týdně). Technika IMRT umožňuje urychlení samotného procesu ozařování, a tak se doba trvání jedné frakce pohybuje průměrně 12 minut. Nedílnou součástí správného ošetření pacienta lineárním urychlovačem je pravidelná verifikace, kterou je třeba provádět několikrát za léčbu. Jelikož tumor a okolní tkáň vlivem záření mění svou velikost, je verifikace velmi důležitým krokem pro správné prozáření cílového objemu. Frekvence provádění verifikace je velmi individuální, avšak průměrná četnost jsou tři verifikace během léčby s dobou trvání 10 minut.

Během radioterapie pacient dochází na pravidelné kontroly ke svému onkologovi, který sleduje pacientův stav. Během těchto prohlídek, které jsou prováděny nejčastěji čtyřikrát za léčbu (v závislosti na délce léčby), je prováděn odběr krve a základní fyzikální vyšetření, což trvá přibližně 15 minut.

Léčbu ukončuje radiologický onkolog výstupním vyšetřením, kdy je zkontrolován pacientův zdravotní stav. V případě dobré prognózy je radioterapie ukončena. Výstupní vyšetření trvá v průměru 30 minut.



Obrázek 5.1: Schématické znázornění postupu léčby pomocí metody IMRT (vlastní zdroj)

V případě, kdy radiační onkolog doporučí léčbu pomocí přístroje CyberKnife, pacient stejně jako u IMRT zahájí léčbu vstupním vyšetřením po kterém, na rozdíl od ozáření na lineárním urychlovači, může následovat krátká hospitalizace. Lékař během vyšetření informuje pacienta, zda bude ozáření proběhnout pouze v jedné frakci, či bude rozděleno do více frakcí, které budou aplikovány v rozsahu tří až pěti dnů od první aplikace. Vstupní vyšetření v tomto případě trvá průměrně 50 minut.

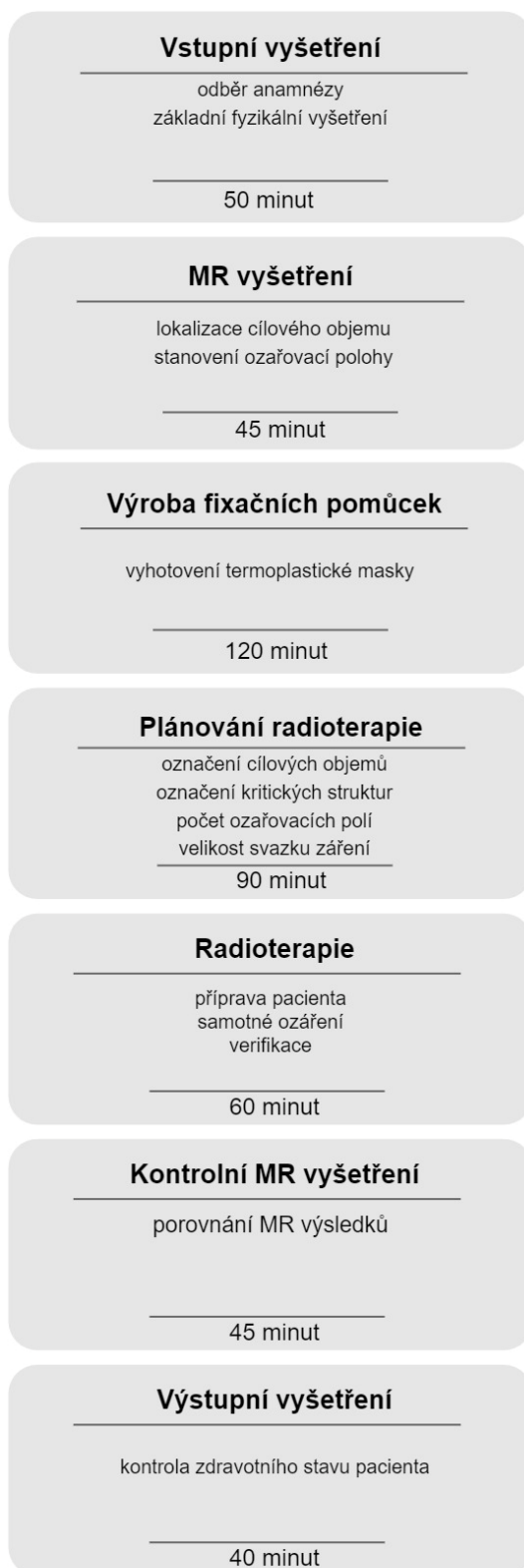
Před zahájením léčby je po vstupní prohlídce zhotoveno plánovací vyšetření na magnetické rezonanci (v krajních případech vyšetření výpočetní tomografií) pro určení kritických struktur a cílových objemů, které budou následně ozářeny. Doba trvání přibližně 45 minut.

I v případě ozáření touto modalitou je pro pacienta radiologickým asistentem zhotovena termoplastická fixační maska (120 minut). Po MR či CT vyšetření následuje vytvoření ozařovacího plánu (přibližně 90 minut), ve kterém je definován počet ozařovacích polí včetně velikosti svazku záření. Plán poté musí projít schvalovacím procesem a po schválení je možné zahájení léčby.

Samotné ozáření trvá v průměru 60 minut a je zahájeno kontrolou správného nastavení, včetně kontroly ozařovací pozice. Během stereotaktického ozáření je v průběhu samotného procesu kontrolována pozice cílového objemu pro dosažení očekávaného výsledku.

Četnost frakcí závisí na velikosti dávky, která má být aplikována, a také na poloze samotného tumoru. V některých případech lze léčbu provést jednorázově, v jiných případech je třeba aplikace ve třech až pěti cyklech, které jsou provedeny maximálně do deseti dnů od zahájení léčby.

Poté, co pacient absolvuje léčbu je provedeno kontrolní vyšetření na MR či CT, po kterém následuje výstupní vyšetření radiačním onkologem (40 minut).



Obrázek 5.2: Schématické znázornění postupu léčby pomocí metody CyberKnife (vlastní zdroj)

5.3 Analýza nákladů spojených s léčbou

Cílem analýzy nákladů bylo vytvořit kalkulaci nákladů spojených s léčbou jednoho pacienta léčeného pro diagnostikované nádorové onemocnění mozku. Analýza nákladů byla vytvořena pro ozařovací metodu IMRT a přístroj CyberKnife. Náklady byly vypočteny z perspektivy poskytovatele zdravotní péče.

Kalkulace zahrnuje pořizovací náklady přístroje, náklady spojené s údržbou a servisem přístroje, provozní náklady, personální náklady, materiální náklady a náklady spojené s provozem potřebných zobrazovacích metod.

5.3.1 Pořizovací náklady a náklady spojené s údržbou a servisem

Do pořizovacích nákladů na přístrojovou techniku potřebnou k radioterapii byla započtena kupní cena přístrojů a náklady na záruční servis. V případě lineárního urychlovače jsou do pořizovacích nákladů taktéž započteny kupní ceny dozimetrie a plánovacího systému. Veškeré pořizovací ceny jsou uvedeny včetně DPH.

Pořizovací cena lineárního urychlovače značky Elektra, pořízeného v roce 2015 do Krajské nemocnice Liberec, a.s. činila 32 501 762 Kč. Kupní cena plánovacího systému, který byl pořízen současně s lineárním urychlovačem a dozimetrickým vybavením, byla 10 552 777 Kč. Pořizovací cena dozimetrického vybavení byla vyčíslena na 9 747 647 Kč.

Údržba a servis jsou smluvně sjednány na dobu sedmi let po pořízení těchto přístrojů a činí 15 077 499 Kč (2 153 928,42 Kč/rok) pro lineární urychlovač, 4 900 000 Kč (700 000 Kč/rok) pro plánovací systém a 4 501 000 Kč (643 000 Kč/rok) pro dozimetrické vybavení. Veškeré ceny jsou uvedeny v tabulce 5.2.

Tabulka 5.2: Pořizovací náklady a náklady na údržbu – IMRT

přístroj	cena přístroje včetně DPH (Kč)	údržba a servis včetně DPH (Kč)	údržba a servis včetně DPH (Kč/rok)
lineární urychlovač	32 501 762	15 077 499	2 153 928,42
plánovací systém	10 552 777	4 900 000	700 000
dozimetrické vybavení	9 747 647	4 501 000	643 000

Zdroj: Vlastní

CyberKnife do Fakultní nemocnice Ostrava byl pořízen v listopadu roku 2009 a pořizovací cena přístroje v tomto roce byla 203 557 000 Kč (pořizovací cena zahrnuje cenu přístroje a softwarový upgrade). Průměrné roční náklady na údržbu a servis byly vyčísleny na 11 900 000 Kč. Pořizovací cena a cena servisních nákladů jsou uvedeny včetně DPH v tabulce 5.3.

Pro výpočet provozních nákladů na jednoho pacienta byla v úvahu brána životnost přístroje CyberKnife, která činí sedm let.

Tabulka 5.3: Pořizovací náklady a náklady na údržbu – CyberKnife

přístroj	cena přístroje včetně DPH (Kč)	údržba a servis včetně DPH (Kč/rok)
CyberKnife (včetně softwarového upgrade)	203 557 000	11 900 000

Zdroj: Vlastní

Opotřebení dlouhodobého majetku v tomto případě není bráno v úvahu, vzhledem ke stáří výše zmíněných přístrojů. CyberKnife a taktéž lineární urychlovač patří do druhé odpisové skupiny, což umožňuje odepisování těchto přístrojů po dobu pěti let, kdy je zdravotnické zařízení může uplatnit jako daňově uznatelné náklady [43].

5.3.2 Provozní náklady

Provozní náklady jsou tvořeny těmito položkami – spotřeba energií a náklady spojené s úklidem a dezinfekcí ozařoven.

V případě CyberKnife jsou celkové provozní náklady na provoz přístroje 1 105 000 Kč/rok za předpokladu, že průměrný počet frakcí u pacientů s onkologickým onemocněním mozku jsou tři frakce.

Náklady na provoz IMRT byli vypočteny za předpokladu, že v případě ozáření mozku bylo ozáření absolvováno každý pracovní den, v celkovém počtu 30 frakcí (normofrakcionace). V takovém případě jsou celkové roční náklady na provoz lineárního urychlovače 1 201 095 Kč. Všechny ceny jsou včetně DPH uvedeny v tabulce 5.4.

Tabulka 5.4: Provozní náklady na jednotlivé modalitty

přístroj	provozní náklady na jednu frakci včetně DPH (Kč)	celkové provozní náklady včetně DPH (Kč/rok)
lineární urychlovač	430,50	1 201 095
CyberKnife	2 923,28	1 205 000

Zdroj: Vlastní

5.3.3 Personální náklady

Personální náklady na celý proces radioterapie byly vypočteny na základě hodinového výdělku jednotlivých zaměstnanců, kteří se na léčbě podílejí, a časové dotace na jednotlivé úkony (kapitola 5.2). Informace o průměrném měsíčním výdělku zaměstnanců byly poskytnuty ekonomickými úseky jednotlivých zdravotnických zařízení a nebyly zde uvažovány příplatky za přesčas či práci ve státní svátek. Při výpočtu bylo počítáno s osmihodinovou pracovní dobou zaměstnanců.

Celkové personální náklady na léčbu jednoho pacienta pro metodu IMRT byly na základě získaných dat vypočteny na 3 472,91 Kč. Pro přístroj CyberKnife personální náklady činily 2 835,20 Kč v přepočtu na jednoho pacienta.

Přehled personálních nákladů pro jednotlivé modalitty je uveden v tabulce 5.5 a tabulce 5.6.

Tabulka 5.5: Personální náklady – IMRT

výkon	personál	časová dotace výkonu (min)	měsíční hrubá mzda (Kč)	celkové náklady na léčbu (Kč/pacient)
vstupní vyšetření	radiační onkolog	45	44 000	206,25
CT/MR vyšetření	radiační onkolog	30	44 000	137,75
	radiologický asistent	30	31 500	98,44
výroba fixačních pomůcek	radiologický asistent	120	31 500	393,75
plánování radioterapie	radiologický fyzik	90	44 000	412,50
simulace	radiační onkolog	40	44 000	183,34
	radiologický asistent	40	31 500	131,25
radioterapie	radiační onkolog	3 x 10	44 000	137,50
	radiologický asistent	30 x 12	31 500	1181,25
kontrolní vyšetření	radiační onkolog	4 x 15	44 000	275,00
	zdravotní sestra	4 x 15	28 500	178,13
výstupní vyšetření	radiační onkolog	30	44 000	137,75
celkové personální náklady na jednoho pacienta – IMRT (Kč)				3 472,91

Zdroj: Vlastní

Tabulka 5.6: Personální náklady – CyberKnife

výkon	personál	časová dotace výkonu (min)	měsíční hrubá mzda (Kč)	celkové náklady na léčbu (Kč/pacient)
vstupní vyšetření	radiační onkolog	50	41 580	216,55
CT/MR vyšetření	radiační onkolog	45	41 580	184,95
	radiologický asistent	45	30 810	144,42
výroba fixačních pomůcek	radiologický asistent	120	30 810	385,12
plánování radioterapie	radiologický fyzik	90	39 850	373,60
radioterapie	radiační onkolog	3 x 60	41 580	779,63
	radiologický asistent	3 x 60	30 810	577,68
výstupní vyšetření	radiační onkolog	40	41 580	173,25
celkové personální náklady na jednoho pacienta – CyberKnife (Kč)				2 835,20

Zdroj: Vlastní

5.3.4 Materiální náklady

Do materiálních nákladů byly uvažovány osobní ochranné pracovní pomůcky, jako jsou ústenky a jednorázové rukavice, náklady spojené s výrobou fixačních pomůcek a laboratorní vybavení potřebné k odběru biologického materiálu.

V obou případech, jak při ozařování na lineárním urychlovači, tak na kybernetickém noži, je pro dosažení požadovaného účinku záření potřeba vyhotovení osobní termoplastické fixační masky. Během léčby je každému pacientovi vyhotovena jedna termoplastická maska, kterou pacient využívá po celou dobu terapie. Celková cena vyhotovení, tedy náklady na přípravu a materiál (bez personálních nákladů), činí 910 Kč pro IMRT a 1 835,94 Kč pro CyberKnife. Cena je uvedena za zhotovení jedné termoplastické masky, včetně DPH.

Osobní ochranné pracovní pomůcky jsou využívány personálem při každé frakci a při každém vyšetření radiologickým onkologem. Ceny materiálu byly stanoveny na základě tržních cen pro rok 2020 a jsou uvedeny v tabulce 5.7 a tabulce 5.8.

V případě IMRT je u pacientů navíc (oproti CyberKnife) během pravidelných prohlídek kontrolován krevní obraz. Náklady spojené s jedním odběrem (bez personálních nákladů) byly vyčísleny na 33,55 Kč za jeden odběr.

Přehled celkových materiálních nákladů vynaložených při použití jednotlivých modalit je umístěn v tabulce níže (tabulka 5.6 a tabulka 5.7).

Tabulka 5.7: Materiální náklady – IMRT

výkon	potřebný materiál	množství	cena za kus (včetně DPH)	cena celkem (včetně DPH)
vstupní vyšetření	nesterilní rukavice	1	2,09	2,09
	ústenka	1	2,43	2,43
vytvoření fixačních pomůcek	termoplastická maska	1	910	910
ozáření	nesterilní rukavice	30 x 1	2,09	62,7
	ústenka	30 x 1	2,43	72,9
kontrolní vyšetření	nesterilní rukavice	4 x 2	2,09	16,72
	ústenka	4 x 2	2,43	4,86
	materiál potřebný pro vyšetření krve	4 x 1	33,55	134,2
výstupní vyšetření	nesterilní rukavice	1	2,09	2,09
	ústenka	1	2,43	2,43
celkové materiální náklady pro jednoho pacienta – IMRT (Kč)				1 210,42

Zdroj: Vlastní

Tabulka 5.8: Materiální náklady – CyberKnife

výkon	potřebný materiál	množství	cena za kus (včetně DPH)	cena celkem (včetně DPH)
vstupní vyšetření	nesterilní rukavice	1	2,09	2,09
	ústenka	1	2,43	2,43
vytvoření fixačních pomůcek	termoplastická maska	1	1 835,94	1 835,94
ozáření	nesterilní rukavice	3 x 1	2,09	6,27
	ústenka	3 x 1	2,43	7,29
výstupní vyšetření	nesterilní rukavice	1	2,09	2,09
	ústenka	1	2,43	2,43
celkové materiální náklady pro jednoho pacienta CyberKnife (Kč)				1 858,54

Zdroj: Vlastní

5.3.5 Náklady na vyšetření zobrazovacími metodami

V případě IMRT je metodou první volby plánovací vyšetření pomocí výpočetní tomografie. Magnetická rezonance je v tomto případě volena pouze tehdy, kdy nelze přesně zaměřit cílový objem, což by negativně ovlivnilo průběh radioterapie a způsobilo řadu nežádoucích účinků. Naopak u přístroje CyberKnife je preferováno vyšetření magnetickou rezonancí pro lepší zobrazovací a rozlišovací schopnosti magnetické rezonance, což je při aplikaci velké dávky záření velmi důležité. Magnetická rezonance je výpočetní tomografií nahrazena pouze v krajních případech, jako je například přítomnost MR nekompatibilního kardiostimulátoru u pacienta. Po zaměřovacím vyšetření a vytvoření ozařovacího plánu je v případě IMRT třeba provést simulaci tohoto plánu na CT simulátoru.

Do nákladů na vyšetření výše zmíněnými metodami byly zahrnuté pořizovací ceny přístrojů, servisní náklady a náklady na energie spojené s provozem. Celkové ceny vyšetření byly poskytnuty zdravotnickými zařízeními s ohledem na celkový počet provedených vyšetření za rok 2020. Životnost výpočetní tomografie, magnetické rezonance a CT simulátoru činí sedm let.

Náklady na vyšetření výpočetní tomografií a magnetickou rezonancí jsou uvedeny v tabulce 5.9.

Tabulka 5.9: Náklady na vyšetření CT/MR

modalita	zobrazovací metoda	četnost	náklady na jedno vyšetření (Kč)	celkem (Kč)
IMRT	výpočetní tomografie	1	2 987	2 987
	CT simulátor	1	2 011	2 011
celkem				4 998
CyberKnife	magnetická rezonance	2	9 478	18 956
celkem				18 956

Zdroj: Vlastní

5.3.6 Celkové náklady

Celkové náklady na celý proces radioterapie se skládají z nákladů na nákup přístrojů a nákladů na servis těchto přístrojů, materiálních nákladů, personálních nákladů, nákladů na potřebná vyšetření pomocí zobrazovacích metod a provozních nákladů.

Náklady byly vypočteny pro rok 2020, kdy v Krajské nemocnici Liberec bylo pomocí IMRT léčeno celkem 93 pacientů, a ve Fakultní nemocnici Ostrava podstoupilo ozáření přístrojem CyberKnife 128 pacientů.

Celkové náklady na radioterapii jednoho pacienta pomocí techniky IMRT v tomto případě činí 33 668,06 Kč a náklady na ozáření pomocí přístroje CyberKnife 66 190,27 Kč.

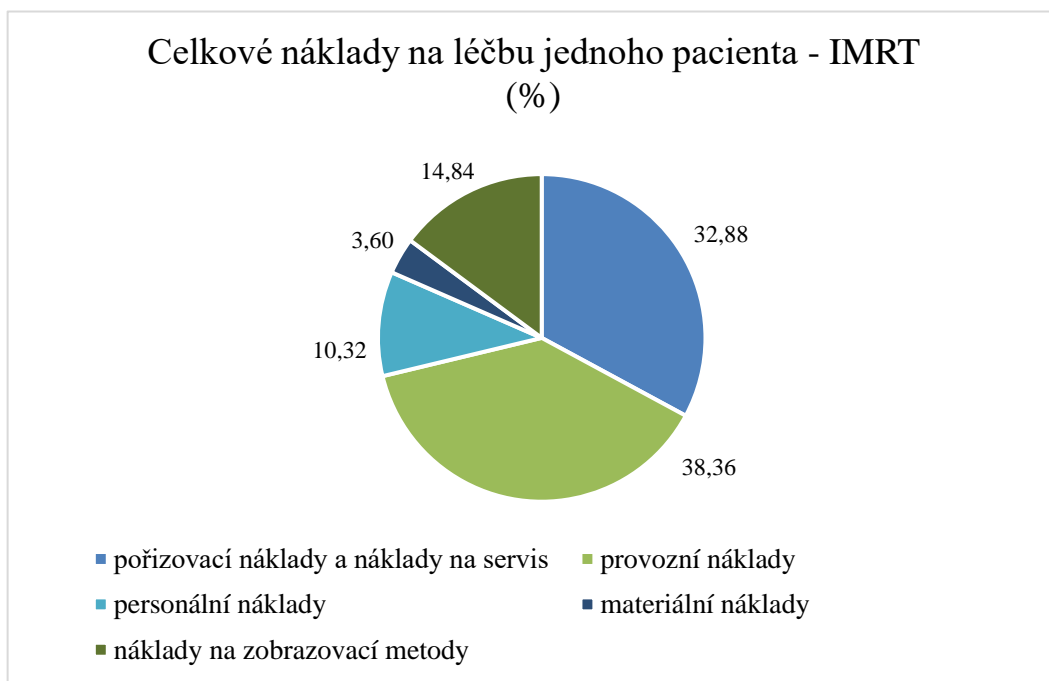
Celkové náklady na jednotlivé modalitky jsou uvedeny v tabulce níže (tabulka 5.10). Náklady jsou také graficky znázorněny grafem 5.1 pro metodu IMRT, a grafem 5.2 pro přístroj CyberKnife.

Tabulka 5.10: Celkové náklady jednotlivých modalit

náklady	léčba jednoho pacienta metodou IMRT (Kč)	léčba jednoho pacienta metodou CyberKnife (Kč)
pořizovací náklady a náklady na servis	11 071,73	33 770,69
provozní náklady	12915	8 769,84
personální náklady	3 472,905	2 835,20
materiální náklady	1 210,42	1 858,54
náklady na zobrazovací metody	4 998	18 956
Celkem (Kč)	33 668,06	66 190,27

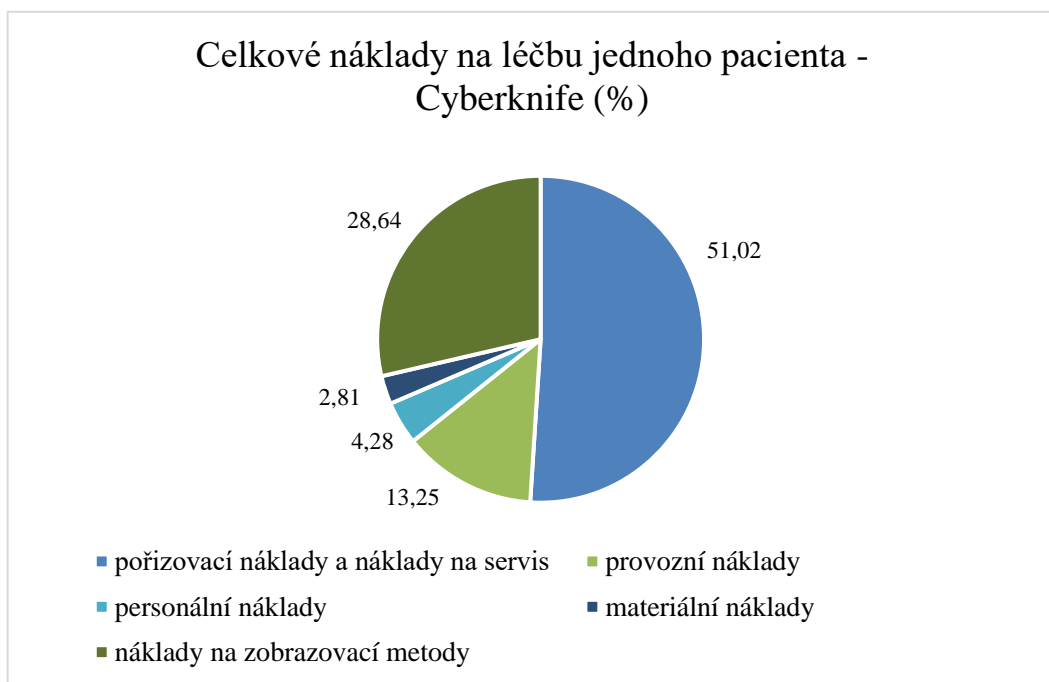
Zdroj: Vlastní

Graf 5.1: Procentuální vyjádření celkových nákladů na radioterapii jednoho pacienta – IMRT



Zdroj: Vlastní

Graf 5.2: Procentuální vyjádření celkových nákladů na radioterapii jednoho pacienta – CyberKnife



Zdroj: Vlastní

5.4 Rešerše klinických výstupů

Provedení literární rešerše bylo stěžejním bodem pro získání potřebných dat vstupujících do analýzy nákladů a užitku. Pomocí rešerše odborných článků byl zjišťován klinický efekt radioterapeutické léčby mozkových nádorů. Pro další účely bylo třeba identifikovat takové články, které obsahují stanovení QALY pro zmíněnou diagnózu. Mimo studií, zmiňující stanovení QALY, obsahuje rešerše například studie zabývající se pozdní toxicitou vyskytující se u ozářených pacientů. Jednotlivé studie byly vyhledávány v databázích Web of Science, PubMed, SpringerLink, Medline a Science Direct. Časové rozpětí bylo stanoveno od roku 2015 do roku 2022.

Do literární rešerše bylo vybráno celkem šest studií, zabývajících se klinickými efekty radioterapie mozkových nádorů. Vzhledem k omezenému počtu studií, jež bylo možné analyzovat, obsahuje rešerše léčbu jak primárních mozkových novotvarů, tak metastatického postižení mozku. Z těchto studií byla následně využita tato data: medián přežití bez progrese, celkové přežití a hodnota QALY. Rešerše byla zpracována se zaměřením na přístroj CyberKnife a metodu IMRT. Přehled vybraných studií, včetně získaných hodnot, je zaznamenán v tabulce 5.12.

Studie provedená ve Fakultní nemocnici Ostrava [44], v období od roku 2014 do roku 2017, se zabývá léčbou mozkových metastáz pomocí přístroje CyberKnife. Studie zahrnuje celkem 49 pacientů (21 žen a 28 mužů) ve věkovém rozmezí 25-80 let indikovaných k radiochirurgické léčbě. U těchto pacientů bylo provedeno ozáření mozkových metastáz v četnosti jedna až pět frakcí [44].

Primárním cílem této studie bylo monitorování redukce objemu metastatických ložisek a závislost této redukce na celkové době přežití. Kontrola nádorových novotvarů probíhala v časovém odstupu šest týdnů, 12 týdnů a šest měsíců po ukončení léčby přístrojem CyberKnife. U pacientů bylo provedeno klinické vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí s volumetrickou kalkulací. Statistická data z těchto vyšetření byla posléze zpracována pomocí Kaplan-Meierovy neparametrické analýzy [44, 45].

Během období statistického vyhodnocování (celkem 36 měsíců), z původního počtu 49 pacientů zemřelo 32 pacientů, a průměrná doba sledování přeživších pacientů byla 60 týdnů. U pacientů, u kterých v šestém týdnu došlo k redukci celkového objemu nádorové masy o více než 30 %, byl medián přežití 11,5 měsíce. Pokud došlo k regresi objemu o méně, než 30 %, byl medián přežití pouze 6 měsíců. Ve 12 týdnu se medián přežití změnil na 13 a 5,9 měsíců. Celkový medián přežití pro celý soubor byl vyčíslen na 180 dní, což je přibližně 6,5 měsíce [44].

Závěrem celé studie je tvrzení, že stereotaktická radioterapie pomocí přístroje CyberKnife je účinnou léčbou mozkových metastáz, a výsledky sledovaného souboru potvrzují dobrou lokální kontrolu mozkových metastáz [44].

Klinickým efektem přístroje CyberKnife se zabývá retrospektivní analýza z roku 2018 [46], kde autoři v letech 2006–2015 sledovali pacienty s lokalizovaným gliomem mozkového kmene. Gliomy mozkového kmene tvoří zhruba 5–15 % všech mozkových malignit a nejčastěji se objevují v dětském věku. Do studie bylo zahrnuto celkem 21 pacientů, u kterých byla sledována doba přežití a přítomnost patologických změn. Pacienti byli sledováni v rozmezí od 6 do 144 měsíců po ukončení léčby s mediánem 54,4 měsíců [46].

U pacientů docházelo každé tři měsíce (po dobu jednoho roku) po ukončení léčby přístrojem CyberKnife ke klinickým vyšetřením a rozhovorům, kde pacienti hodnotili svou kvalitu života (QoL). Frekvence vyšetření byla postupně snižována [46].

U pacientů byl analyzován medián přežití bez progresse (PFS) a celkové přežití (OS), kdy celkové přežití bylo definováno jako čas od zahájení léčby do úmrtí pacienta, či do poslední kontroly a PFS jako čas od zahájení léčby do projevení progresse [46].

Z celkem 21 pacientů, bylo možné provést sledování po ukončení radioterapie u 18 z nich, kdy OS u těchto pacientů činí 19 měsíců a medián pro PFS je v tomto případě 15 měsíců. Dvouletá celková doba přežití byla stanovena u celkem 52,4 % pacientů a PFS pro dvouletý horizont u 40,5 %. K posouzení byl použit Coxův model proporcionálních rizik, kdy jako proměnné bylo zvoleno pohlaví, věk, dávka záření, počet frakcí, objem nádoru, pseudoprogrese a souběžný příjem chemoterapie [46].

Pozdní toxicita se objevila u celkem čtyř pacientů (19 %), kdy tři pacienti po ozáření trpěli bolestmi hlavy a závratěmi. Jeden pacient byl sledován pro přetrvávající závratě doprovázené zvracením. Střední doba od léčby do objevení příznaků byla 3,4 měsíce [46].

V roce 2015 byla ve Spojených státech amerických provedena velmi podobná retrospektivní studie [47] zabývající se taktéž PFS, celkovou dobou přežití a výskytem příznaků pozdní toxicity, tentokrát u pacientů podstupující radioterapii metodou IMRT. Do studie bylo zahrnuto celkem 24 pacientů trpících kraniofaryngeomem, který tvoří přibližně 5–10 % všech mozkových nádorů dětského věku. Medián sledování těchto pacientů byl 107,3 měsíce [47, 48].

K analýze dat byl použit Fisherův exaktní test a Coxův model proporcionálních rizik. Jako proměnné bylo zvoleno pohlaví, věk, celková dávka, počet frakcí a objem ozařovaného ložiska [47].

Odhady pětiletého přežití u těchto pacientů byly vypočteny na 96,0 %, desetiletého přežití pak 83,8 %, kdy výzkum nebylo možné dokončit u celkem tří pacientů z důvodu úmrtí. PFS pro pětiletý horizont bylo stanoveno na 65,8 % a pro desetiletý 60,7 % [47].

Výskyt pozdní toxicity byl sledován šest měsíců od ukončení léčby. V tomto období se u celkem šesti pacientů (25 %) objevila výrazná hypotalamická disfunkce, která se projevila termoregulační disfunkcí, poruchami chování, emoční labilitou, hyperfagií či poruchami spánku. U 22 pacientů se po léčbě objevily problémy se zrakem, jako například dvojitě vidění [47, 49].

Na oddělení radiční onkologie Stanfordské univerzity v Kalifornii byla provedena studie [50] zabývající se léčbou high-risk low-grade gliomů. Stěžejní metodou v této studii bylo vytvoření Markovova modelu, a předmětem porovnávání v této studii byla samostatná aplikace radioterapie pomocí lineárního urychlovače s technologií IMRT a konkomitantní léčba mozkových nádorů pomocí chemoterapie a radioterapie. Pro účely diplomové práce byla využita pouze data týkající se využití samostatné radioterapie, která v tomto případě probíhala v režimu normofracionace, v celkem počtu 30 frakcí aplikovaných během jedné léčby jednomu pacientovi [50, 51].

Hodnocenými kritérii bylo pětileté a desetileté OS a PFS pro taktéž pětiletý a desetiletý horizont. Celková doba přežití, pro pacienty s nádorovým onemocněním mozku podstupující radioterapii, byla 65 % pro pětileté OS, pro desetileté OS 39 %. Pacienti byli sledováni po celou dobu od zahájení léčby až do momentu úmrtí, kdy na toto období bylo QALY vyčísleno na celkem 5,17 při kumulativních nákladech 139 598 \$ [50].

Cílem studie od autorů A. Bijlani a kolektiv [52] bylo popsat a syntetizovat výsledky současné stereotaktické radiochirurgie (SRS) a stereotaktické radioterapie (SBRT) na základě provedené literární rešerše odborných článků, zabývajících se touto problematikou. Rešerše byla provedena pro celou řadu onkologických diagnóz, včetně nádorového postižení mozku. Do této literární rešerše bylo zahrnuto celkem 11 odborných článků zabývajících se nákladovou efektivitou stereotaktických metod a analýzou nákladů a užítku [52].

Z této studie bylo třeba vybrat pouze data ohledně QALY, vztahující se ke stereotaktické radioterapii mozkových nádorů, konkrétně k RT pomocí přístroje CyberKnife. Hodnota QALY v tomto případě byla stanovena na 6,53 pro období od ukončení léčby do úmrtí pacienta [52, 53].

Dokument NICE guideline [54] z roku 2018 poskytuje souhrnné informace týkající se diagnostiky, léčby a následného sledování primárních mozkových nádorů a mozkových metastáz. Guideline zmiňuje veškeré přístupy v léčbě mozkových nádorů, avšak pro účely zpracování diplomové práce byla vybrána pouze data vztahující se k léčbě pomocí přístroje CyberKnife a modality IMRT [54].

Data byla rozdělena do celkem tří kategorií: jednočetné mozkové metastázy, mnohočetné mozkové metastázy a primární mozkové nádory. Pro tyto diagnózy byly posléze vypracovány analýzy efektivnosti nákladů a analýzy nákladů a užítku. K tomu, aby bylo možné tyto analýzy provést, bylo zapotřebí stanovení QALY pro jednotlivé modalitty. Pro lepší přehlednost jsou jednotlivé výsledky stanovení QALY zaznamenány v tabulce níže (tabulka 5.11) [54].

Tabulka 5.11: Stanovení QALY

intervence	diagnóza	časové období (měsíce)	QALY
CyberKnife	jednočetné mozkové metastázy	17,8	0,7742
	mnohočetné mozkové metastázy	17,62	0,7216
	primární nádory mozku	17,58	0,8318
IMRT	jednočetné mozkové metastázy	17,53	0,7516
	mnohočetné mozkové metastázy	17,7	0,7105
	primární nádory mozku	17,6	0,824

Zdroj: [54]

Tabulka 5.12: Přehled studií vybraných do literární rešerše

autor	rok	název	počet pacientů	modalita	OS	PFS	QALY	
							časové období	hodnota
Reguli Štefan, et al.	2018	CyberKnife v léčbě metastáz mozku	49	CyberKnife	po šesti týdnech: 11,5 měsíce po 12 týdnech: 13 měsíců	6,5 měsíce	X	X
Zhang J., et al.	2018	Clinical Efficacy of CyberKnife Radiosurgery for Adult Brainstem Glioma: 10 Years Experience at Tianji CyberKnife Center and Review of the Literature	21	CyberKnife	19 měsíců	15 měsíců	X	X
Greenfield B. J., et al.	2015	Long-term disease control and toxicity outcomes following surgery and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric craniopharyngioma	24	IMRT	pětileté OS: 96 % pacientů desetileté OS: 83,8 % pacientů	pětileté PFS: 65,8 % pacientů desetileté PFS: 60,7 % pacientů	X	X
Yushen Q., et al.	2017	Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma	X	IMRT	pětileté OS: 65 % pacientů desetileté OS: 39 % pacientů	X	od zahájení léčby do úmrtí	5,17
Bijlani A., et al.	2018	Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results	X	CyberKnife	X	X	od zahájení léčby do úmrtí	6,53
National Institute for Health and Care Excellence	2018	Brain tumors (primary) and brain metastases in adults	X	CyberKnife	X	X	17,8 měsíců	0,7742
							17,62 měsíců	0,7216
							17,58 měsíců	0,8318
				IMRT	X	X	17,53 měsíců	0,7516
							17,7 měsíců	0,7105
						17,6 měsíců	0,824	

Zdroj: [44, 46, 47, 50, 52, 54]

5.5 Analýza nákladů a užitku

K tomu, aby bylo možné provést klinicko-ekonomické zhodnocení vybraných radioterapeutických technik, byla provedena analýza nákladů a užitku. Cílem této analýzy bylo srovnání metody IMRT a přístroje CyberKnife, které jsou využívány k radioterapii mozkových nádorů, kdy jako hodnocená intervence byl zvolen přístroj CyberKnife, a jako komparátor metoda IMRT. Perspektivou hodnocení byl zvolen poskytovatel zdravotní péče, v tomto případě konkrétní zdravotnická zařízení. Přínosy, vstupujícími do analýzy, byly zvoleny hodnoty QALY, které byly získány rešerší odborné literatury zabývající se přínosy radioterapeutické léčby mozkových nádorů. Hodnota QALY pro IMRT byla stanovena na 5,17, pro přístroj CyberKnife na 6,53 QALY. Časovým horizontem analýzy bylo zvoleno období od ukončení onkologické léčby do úmrtí pacienta. Náklady na léčbu jednotlivými metodami byly vypočteny v kapitole 5.3.

V případě analýzy nákladů a užitku jsou výsledky obvykle vyjadřovány jako náklady, které je potřeba vynaložit na získané QALY v porovnání s komparátorem. V tomto případě se poměr vyjadřuje jako inkrementální (ICUR). Výpočet ICUR je zaznamenán v tabulce 5.13.

Tabulka 5.13: Výpočet ICUR

	komparátor	hodnocená technologie
náklady na léčbu jednoho pacienta (Kč)	33 668,06	66 190,27
QALY	5,17	6,53
ICUR (Kč/QALY)	23 913,39	

Zdroj: Vlastní

6 Diskuse

Incidence mozkových nádorů v České republice v posledních letech nevykazuje známky významného klesání či stoupání a s průměrně sedmi případy na 100 000 obyvatel se Česká republika řadí na přibližně 25. příčku v celosvětovém srovnání [7]. Nezastupitelnou roli v léčbě mozkových novotvarů má radioterapie, kterou lze aplikovat hned několika způsoby. Z toho důvodu byla provedena literární rešerše odborných studií, pomocí které byly identifikovány aktuálně využívané přístupy v RT léčbě mozkových nádorů. Mezi tyto aktuálně využívané metody patří 3D-CRT, IMRT, protonová léčba a stereotaktické metody (LGN a CyberKnife). S ohledem na výhody a nevýhody těchto technik a frekvencovanost využití v léčbě mozkových tumorů, byly pro zpracování diplomové práce vybrány metody CyberKnife a IMRT.

Hlavním cílem diplomové práce bylo vypracování ekonomicky-klinického zhodnocení RT léčby mozkových nádorů. Z RT metod byly vybrány techniky CyberKnife a IMRT, které je používáné v rámci ozařování lineárním urychlovačem. U těchto metod byla vypracována nákladová analýza, pomocí které byly vyčísleny náklady na léčbu jednoho pacienta. Kromě nákladů byl pomocí literární rešerše zmapovaný přínos léčby při použití zmíněných modalit. Data týkající se nákladovosti jednotlivých úkonů a počty ošetřených pacientů, potřebná ke zpracování těchto analýz, byla poskytnuta ekonomickými úseky Fakultní nemocnice Ostrava a Krajské nemocnice Liberec, a.s.

Analýza postupu léčby

Prvním krokem této práce bylo provedení analýzy léčebného postupu. Zmapování klíčových aktivit, které jsou součástí léčebného procesu, bylo zapotřebí provést zejména pro možnost pozdějšího vypracování analýzy nákladů na RT mozku. Postup byl vypracován zvláště pro přístroj CyberKnife a zvláště pro metodu IMRT. Tento postup byl sestaven na základě osobní přítomnosti ve zdravotnických zařízeních, kde bylo díky přítomnosti u procesu možné stanovit reálnou dobu trvání jednotlivých aktivit. Doplňkový charakter měly konzultace s klinickými specialisty doplněnými o informace, jež jsou volně dostupné na webových stránkách poskytovatele zdravotní péče. Proces byl sledován u několika pacientů se stejnou diagnózou a výsledná časová dotace na jednotlivé úkony byla stanovena jako průměrná hodnota.

Ozařování zmíněnými modalitami se v mnoha krocích shodují. V obou případech je třeba provedení vstupního vyšetření pacienta, který je posléze odeslán na vyšetření zobrazovacími metodami, pomocí kterých dojde k lokalizaci a zaměření cílového objemu. V tento okamžik dochází k rozlišení těchto dvou procesů, jelikož metodou první volby v případě IMRT je vyšetření výpočetní tomografií. Zobrazení pomocí CT je v případě IMRT dostačující a magnetická rezonance je využita pouze v případě, kdy jsou cílové struktury špatně rozlišitelné a je tedy třeba provést vyšetření s lepší rozlišovací schopností. Dalším případem může být například nutnost provedení kontrastního vyšetření u pacienta, který je alergický na jod.

V případě IMRT i přístroje CyberKnife je třeba vyhotovení termoplastických fixačních masek, které je třeba využívat při každé frakci. Velice přesná aplikace dávky záření je v obou případech klíčová, jelikož se cílové objemy často nacházejí v těsné blízkosti životně důležitých struktur a například v případě CyberKnife, kdy se aplikovaná dávka záření nejčastěji pohybuje okolo 24 Gy, by při nesprávné distribuci této dávky mohlo dojít k ireverzibilním změnám okolních tkání.

Největší rozdíl mezi těmito metodami nastává při samotném ozařování. V případě IMRT je možné záření aplikovat hned v několika režimech – normofrakcionace, hyperfrakcionace, čistá akcelerace, akcelerovaná hyperfrakcionace, konkomitantní boost, hypofrakcionace či akcelerovaná hypofrakcionace [55]. V případě mozkových nádorů se ve většině případů setkáme s režimem normofrakcionace, kdy je dávka záření, nejčastěji o velikosti 2 Gy, aplikována každý pracovní den v celkovém počtu 30-35 frakcí. Hlavní výhodou tohoto režimu je vyváženost efektu a nežádoucích účinků, které mohou po ozařování vznikat [56]. V případě ozařování pomocí přístroje CyberKnife je celková dávka záření rozdělena do 1-5 frakcí, kdy celková dávka se pohybuje okolo 60 Gy. Pokud je tato dávka rozdělena do více frakcí, je tyto frakce třeba aplikovat nejpozději do deseti dnů od první frakce. Jelikož je velký rozdíl v počtu jednotlivých frakcí u těchto modalit, odráží se od počtu i délka jedné frakce. U IMRT je doba trvání jedné aplikace přibližně 12 minut. V případě, kdy je třeba provedení verifikace, je tato doba mírně prodloužena. Aplikace záření na přístroji CyberKnife se pohybuje okolo 60 minut, což má za následek určitý diskomfort pro pacienta, který po celou dobu ozařování musí zaujímat stejnou polohu.

Jelikož se celková doba léčby liší, dalším rozdílem je sledování pacienta během celého procesu RT. V případě IMRT je pacient po celou dobu sledován radiačním onkologem, který provádí pravidelné kontroly celkového zdravotního stavu a krevního

obrazu pacienta. U CyberKnife je provedeno pouze kontrolní vyšetření magnetickou rezonancí, které je porovnáno s původním vyšetření a na základě těchto výsledků je rozhodnuto o dalším postupu léčby.

Nákladová analýza

Díky předchozímu zpracování analýzy postupu léčby bylo možné vyčíslit náklady na celý proces radioterapie. Proto, aby bylo možné identifikovat náklady na celý proces, bylo zapotřebí stanovení pořizovacích nákladů a nákladů spojených s údržbou a servisem přístrojů, provozních nákladů, personálních a materiálních nákladů a nákladů spojených s provozem zobrazovacích metod. Kalkulace byla vytvořena pro kalendářní rok 2020 kdy pomocí metody IMRT bylo v Krajské nemocnici Liberec, a.s. ozářeno celkem 698 pacientů, z toho 93 pacientů s nádorovým onemocněním mozku. Ve Fakultní nemocnici Ostrava bylo na přístroji CyberKnife léčeno celkem 638 pacientů, z toho 128 pacientů trpících onkologickým onemocněním mozku.

Požizovací ceny přístrojů byly poskytnuty zdravotnickými zařízeními, a to včetně nákladů na údržbu a servis těchto přístrojů. Servisní náklady pro obě modalitity byly smluvně stanoveny na období sedmi let.

Lineární urychlovač s technologií IMRT byl do Liberecké nemocnice pořízen v roce 2015 a to včetně plánovacího systému a dozimetrického vybavení. Životnost lineárního urychlovače byla stanovena na sedm let. Právě od stanovené doby životnosti a celkového počtu pacientů, kteří byli na lineárním urychlovači ošetřeni, byla odvozena částka připadající na ozáření jednoho pacienta, která činí 11 071,73 Kč na celý proces radioterapie. Na jednu frakci, pakliže bylo kalkulováno s celkem 30 frakcemi, vycházejí pořizovací náklady na 369,06 Kč. Pro porovnání lze uvést studii z Ontaria [57], kde pořizovací náklady na jednoho pacienta byly vypočteny na 452 CAD (347,84 \$). Pořizovací náklady, v přepočtu na jednoho pacienta, pro přístroj CyberKnife byly vypočteny stejným způsobem. Tedy na základě životnosti přístroje a celkového počtu pacientů. Výsledná částka činí 33 770,69 Kč na jednoho pacienta. Náklady na jednu frakci jsou ve výši 11 256,90 Kč za předpokladu, že u každého pacienta s nádorovým onemocněním mozku došlo k aplikaci celkem tří frakcí. Autor D. B. Fuller ve své studii [58] uvádí pořizovací náklady společně s provozními náklady. Tyto náklady autor vyčíslil na 5 491,23 \$, a byly stanoveny na celý proces radioterapie jednoho pacienta kybernetickým nožem.

Do pořizovacích či jiných nákladů nebyly započteny žádné možné náklady spojené se stavebními úpravami radioterapeutických oddělení.

Personální náklady byly vypočteny na základě dat poskytnutých zdravotnickými zařízeními, ze kterých byl vypočten hodinový výdělek jednotlivých zaměstnanců. Tento hodinový výdělek byl posléze vynásoben časovou dotací na jednotlivé úkony, která byla zjištěna při analýze postupu léčby. Do personálních nákladů nebyly započteny žádné příplatky, jako jsou například příplatky za práci ve svátek či za práci přesčas. Při výpočtu hodinových sazeb bylo počítáno s pracovní dobou osm hodin, respektive 160 hodin měsíčně.

Součástí materiálních nákladů jsou náklady na osobní ochranné pomůcky a cena materiálu a energií potřebných k vyhotovení termoplastické fixační masky. V případě IMRT jsou do materiálních nákladů navíc započteny náklady na laboratorní pomůcky, které jsou zapotřebí k pravidelnému vyšetření krve pacienta. Cena osobních ochranných a laboratorních pomůcek byla stanovena na základě tržních cen z roku 2020.

Náklady spojené s vyšetřeními zobrazovacími metodami byly vypočteny na základě pořizovacích cen přístrojů, nákladů na servis, provozních nákladů, době životnosti těchto přístrojů a celkovém počtu vyšetření provedených za jeden kalendářní rok.

Celkové náklady na radioterapeutickou léčbu jednoho pacienta s nádorovým onemocněním mozku byly odhadnuty na 33 668,06 Kč pro IMRT a na 66 190,27 Kč pro přístroj CyberKnife. Kanadská studie [57] uvádí celkové náklady na IMRT v hodnotě 7 744 CAD (5 959,40 \$). Vyšší náklady jsou v tomto případě způsobeny zejména mnohonásobně vyššími personálními náklady. Náklady na ozáření přístrojem CyberKnife v USA byly autorem D. B. Fullerem [58] stanoveny na 12 148,71 \$. Vyšší náklady jsou spojeny zejména s existencí tržního systému zdravotnictví ve Spojených státech. Na rozdíl od kalkulace provedené v této diplomové práci, bylo v této studii počítáno s celkem pěti frakcemi, a i v tomto případě byly daleko vyšší personální náklady. Z kalkulace provedené v diplomové práci a dat z odborných článků lze konstatovat, že radioterapie pomocí přístroje CyberKnife je více nákladná v porovnání s IMRT. To je způsobeno zejména vysokou pořizovací cenou přístroje, která je v případě této diplomové práce více než šestkrát vyšší. Pořizovací náklady v obou případech tvoří největší část celkových nákladů. V případě IMRT jsou v porovnání vyšší pouze personální náklady, což je způsobeno celkově delším procesem.

Hodnocení klinické efektivity

K určení klinického efektu bylo zapotřebí provedení literární rešerše, pomocí které byly stanoveny hodnoty QALY pro jednotlivé modalit. Kritéria pro vyhledávání byla časové rozmezí od roku 2015 do roku 2022 a stanovení klinického efektu pro léčbu mozkových nádorů pomocí přístroje CyberKnife a IMRT. Vzhledem k malému počtu studií s touto tematikou, nebylo možné provést rešerši pro jednu konkrétní diagnózu. Rešerše obsahovala články zabývající se jak primárními, tak i sekundárními novotvary mozku. Pokud by bylo možné vytvořit rešerši pouze pro jednu diagnózu, například pro mozkové gliomy, které jsou nejčastějším typem mozkových nádorů, daly by se výsledky hodnotit jako přesnější. V případě sekundárních nádorů neboli metastáz, nelze přesně určit, zda je další vývoj onemocnění způsoben primárním nádorem, či přítomností metastáz. Dalším kritériem, které by bylo třeba zohlednit je přítomnost současné aplikace jiné léčby. V případě mozkových nádorů radioterapeutické léčbě často předchází léčba chirurgická, která ovlivňuje celkovou prognózu. Kromě léčby chirurgické se lze často setkat s chemoterapií, která probíhá před, během nebo po radioterapii. V neposlední řadě by bylo třeba porovnat takové nádory, které mají stejné, či velmi podobné hodnocení podle TNM klasifikace.

Hodnoty QALY, které byly použity pro výpočet analýzy nákladů a užitku, měly hodnoty 5,17 pro IMRT a 6,53 pro CyberKnife. Z toho lze usoudit, že léčba přístrojem CyberKnife přináší lepší výsledky než IMRT.

Analýza nákladů a užitku

Analýza nákladů a užitku byla vypočtena na základě vypočtených nákladů potřebných na radioterapii jednoho pacienta s nádorovým onemocněním mozku a klinického efektu v jednotkách QALY, který byl získán literární rešerší. Perspektivou hodnocení byl zvolen poskytovatel zdravotní péče a za hodnocenou intervencí byl zvolen přístroj CyberKnife, jako komparátor pak metoda IMRT. Časový horizont byl stanoven na období od ukončení léčby do úmrtí pacienta. Toto časové období bylo možné zvolit z toho důvodu, že v případě studií, které byly použity, byly tyto radioterapeutické techniky posledním léčebným postupem, který byl aplikován.

Hlavním výstupem analýzy nákladů a užitku je stanovení ICUR, které se rovná 23 913,39 Kč/QALY. Díky vyšším nákladům současně s vyššími přínosy hodnocené intervence lze hodnotu ICUR v rámci incremental cost-utility plane umístit do pravého horního kvadrantu. V tomto případě je dále potřeba ICUR porovnat s hodnotou WTP (ochota platit). Hodnota WTP v České republice je odhadnuta na přibližně trojnásobek

HDP v přepočtu na jednoho obyvatele. Na základě stanovení hladiny WTP a ICUR lze hodnocenou intervenci v porovnání s komparátorem za nákladově efektivní [59, 60].

Studie od autorů Werber a kol. [63] ve své studii porovnávají stereotaktické ozařování s jinými radioterapeutickými metodami. Hodnota ICUR pro CyberKnife v porovnání s WBRT provedené pomocí IMRT byla stanovena na 7377 \$/QALY. Časový horizont pro určení ICUR byl v tomto případě pouze 47 týdnů. Počet pacientů v tomto případě nebyl uveden. V čínské studii od autorů Wen-Yuen Lee a kolektiv [62] byla hodnota ICUR pro stereotaktické ozařování stanovena na 10 381 \$. V obou případech bylo ozařování pomocí stereotaktické metody v porovnání s ozařováním lineárním urychlovačem nákladově efektivnější.

Závěrem lze tedy konstatovat, že CyberKnife při léčbě mozkových nádorů je na základě získaných dat nákladově efektivnější. Pro získání přesnějších výsledků by bylo třeba porovnání stejné konkrétní diagnózy ve stejném časovém horizontu.

7 Závěr

Tato diplomová práce se zabývá ekonomicko-klinickým srovnáním radioterapeutických metod využívaných při terapii mozkových nádorů, konkrétně metodou IMRT a přístrojem CyberKnife. Metody byly vybrány na základě provedené literární rešerše, pomocí které byly identifikovány současně nejvyužívanější postupy v léčbě mozkových nádorů. Dalším faktorem při výběru těchto modalit byla možnost navázání spolupráce s konkrétními zdravotnickými zařízeními, která byla ochotná sdílet ekonomická data.

Hlavní cíl práce byl splněn po vytvoření odhadu nákladů na výše zmíněné radioterapeutické metody, který byl vypracován na základě dat získaných z Fakultní nemocnice Ostrava a Krajské nemocnice Liberec, a.s. Tyto náklady byly odhadnuty z perspektivy poskytovatele zdravotní péče za kalendářní rok 2020. Ke splnění dílčích cílů bylo zapotřebí vytvoření literární rešerše zabývající se přínosy radioterapeutické léčby mozkových nádorů, která byla stěžejním krokem pro vytvoření analýzy nákladů a užitku. Výsledkem této analýzy bylo zjištění, že CyberKnife jako hodnocená metoda, je v porovnání s IMRT nákladově efektivnější.

Výsledky diplomové práce je možné v budoucnosti použít jako podklady při tvorbě strategických investic zdravotnických zařízení, která zamýšlejí koupit radioterapeutického přístroje. Práce může dále posloužit jako předloha pro kalkulaci nákladů na jiné ozařovací techniky, či pro jiné onkologické diagnózy, u kterých lze provést léčbu zářením.

Seznam použité literatury

- [1] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPÁ. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
- [2] Interní medicína pro praxi: *Intrakraniální nádory – diagnostika a terapie*. [online] 2010 [cit.2020-05-24]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2010/07/10.pdf>
- [3] RAHMAN, F., S.J. SEUNG, S.Y. CHENG, H. SAHERAWALA, C.C. EARLE a N. MITTMANN. Radiation costing methods: a systematic review. *Current Oncology* [online]. 2016, 23(4), 392-408 [cit. 2020-06-10]. DOI: 10.3747/co.23.3073. ISSN 1718-7729. Dostupné z: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3073>
- [4] VAN DYK, Jacob, Eduardo ZUBIZARRETA a Yolande LIEVENS. Cost evaluation to optimise radiation therapy implementation in different income settings: A time-driven activity-based analysis. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2017, 125(2), 178-185 [cit. 2020-06-01]. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.08.021. ISSN 01678140. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814017325446>
- [5] ANTHONY, Patricia, Stacey MCARDLE a Michele MCHUGH. Tumor Treating Fields: Adjuvant Treatment for High-grade Gliomas. *Seminars in Oncology Nursing* [online]. 2018, 34(5), 454-464 [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.10.007. ISSN 07492081. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749208118300901>
- [6] Kozler P., et al., *Intrakraniální nádory*, Praha, Galén 2007, ISBN 978-7262-452-2, Karolinum 2007, ISBN 978-80-246-1323-9
- [7] SVOD. SVOD [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>
- [8] Brain and Other Nervous System Cancer — Cancer Stat Facts. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* [online]. Dostupné z: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>
- [9] Hirntumoren - Neurochirurgie | Klinikum Kassel. *Gesundheit Nordhessen - Wir sorgen für Ihre Gesundheit* [online]. Copyright © Gesundheit Nordhessen Holding AG, 2020 [cit. 03.06.2020]. Dostupné z: <https://www.gesundheit-nordhessen.de/klinikum-kassel/fachkliniken-institute/neurochirurgie/leistungen/hirntumoren/>
- [10] Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO.

- [11] de Robles, P., Fiest, K.M., Frolkis, A.D., Pringsheim, T., Atta, C., St. Germaine-Smith, C., Day, L., Lam, D. and Jette, N. (2014). The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*, [online] 17(6), pp.776–783. Available at: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/17/6/776/1113197> [Accessed 10 Nov. 2020].
- [12] Vošmik, M. (2008). Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku. *Solen*, 2(2), 82-84. [cit.2020-05-24]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2008/02/04.pdf>
- [13] Česká urologie: *Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty*. [online] 2010 [cit.2020-05-24]. Dostupné z: <https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/02/03.pdf>
- [14] Brain v20 (%brain receiving >20 Gy): Comparison of IMRT and 3D CRT... | Download Scientific Diagram. ResearchGate | Find and share research [online]. Copyright © 2008 [cit. 11.03.2022]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Brain-v20-brain-receiving-20-Gy-Comparison-of-IMRT-and-3D-CRT-plans-for-patient-4_fig5_272669602
- [15] HYNKOVÁ, Ludmila, Pavel ŠLAMPA a Radim JANČÁLEK. Radiotherapy in brain metastases treatment. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016, 17(5), 293-297 [cit. 2020-05-29]. DOI: 10.36290/neu.2016.061. ISSN 12131814. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/doi/10.36290/neu.2016.061.html>
- [16] KAZDA, Tomáš, Radek LAKOMÝ, Petr POSPÍŠIL, et al. Current approaches to the radiotherapy of brain metastases from solid tumors. *Onkologie* [online]. 2019, 13(4), 167-172 [cit. 2020-06-02]. DOI: 10.36290/xon.2019.032. ISSN 18024475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/doi/10.36290/xon.2019.032.html>
- [17] REGULI, Štefan, Jakub CVEK a Radim LIPINA. Diffuse low grade gliomas - how it is to diagnose and treat effectively? *Onkologie* [online]. 2019, 13(3), 129-132 [cit. 2020-06-02]. DOI: 10.36290/xon.2019.025. ISSN 18024475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/doi/10.36290/xon.2019.025.html>
- [18] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
- [19] POSPÍŠIL, Petr, Tomáš KAZDA, Pavel ŠLAMPA a Radim JANČÁLEK. Current strategy for treatment of high-grade gliomas. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016, 17(5), 287-292 [cit. 2020-06-01]. DOI: 10.36290/neu.2016.060. ISSN 12131814. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/doi/10.36290/neu.2016.060.html>

- [20] REGULI, Štefan, Jakub CVEK, Radim LIPINA, Jan KRAJČA, Natálie STIEBEROVÁ, Přemysl DOBEŠ a Lukáš KNYBEL. CyberKnife in treatment brain metastases. *Onkologie* [online]. 2018, 12(3), 130-138 [cit. 2020-06-10]. DOI: 10.36290/xon.2018.025. ISSN 18024475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/doi/10.36290/xon.2018.025.html>
- [21] Zkušenosti a výsledky extrakraniální stereotaktické radioterapie přístrojem CyberKnife - Zdraví.Euro.cz. Zdravotnictví a medicína - Zdraví.Euro.cz [online]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/zkusenosti-a-vysledky-extrakranialni-stereotakticke-radioterapie-pristrojem-cyberknife-481954>
- [22] Gamma Knife. *RadiologyInfo.org* [online]. Copyright © 2020 Radiological Society of North America, Inc. [cit. 15.06.2020]. Dostupné z: https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=gamma_knife
- [23] What is a Gamma Knife. Gamma Knife treatment-NHS National Centre for Stereotactic Radiosurgery Homepage [online]. Copyright © The National Centre for Stereotactic Radiosurgery [cit. 25.05.2020]. Dostupné z: <http://www.gammaknife.org.uk/treatment/what-is-a-gamma-knife>
- [24] Ebscohost.com. (2015). *Protonová radioterapie v léčbě solidních nádorů.: EBSCOhost.* [online] Available at: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=2f652376-16e2-4dbb-b420-c8d8fa8c65c3%40sdc-v-sessmgr02> [Accessed 16 Oct. 2020].
- [25] Leksellův gama nůž - Nemocnice Na Homolce. Home - Nemocnice Na Homolce [online]. Copyright © Nemocnice Na Homolce 2017 [cit. 15.05.2020]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz/nase-oddeleni/11635-neuroprogram/11635-odd-stereotakticke-a-radiacni-neurochirurgie-gama-nuz-osrn/11770-nase-sluzby/11771-lakselluv-gama-nuz/>
- [26] Regionální zpravodajství NZIS - Česká republika (2017). *4.6.1 Přístrojové vybavení zdravotnických zařízení - Regionální zpravodajství NZIS - Česká republika.* [online] Uzis.cz. Available at: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=statisticke-vystupy--infrastruktura-zdravotni-pece--pristrojove-vybaveni--pristrojove-vybaveni-zdravotnickych-zarizeni®ion=cr&year=2017> [Accessed 9 Nov. 2020].
- [27] Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. Copyright © 2010 [cit. 30.05.2020]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/>
- [28] Yushen Qian, Satoshi Maruyama, Haju Kim, Erqi L Pollom, Kiran A Kumar, Alexander L Chin, Jeremy P Harris, Daniel T Chang, Allison Pitt, Eran Bendavid, Douglas K Owens, Ben Y Durkee, Scott G Soltys, Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma, *Neuro-Oncology*, Volume 19, Issue 12, December 2017, Pages 1651–1660, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox121>

- [29] LIEVENS, Yolande, Noémie DEFOURNY, Julieta CORRAL, et al. How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO–HERO analysis of reimbursement. *The Lancet Oncology* [online]. 2020, 21(1), e42-e54 [cit. 2020-06-01]. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30794-6. ISSN 14702045. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519307946>
- [30] MARTA, Gustavo Nader, Eduardo WELTMAN a Robson FERRIGNO. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for head and neck cancer: cost-effectiveness analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 2018, 64(4), 318-323 [cit. 2020-06-01]. DOI: 10.1590/1806-9282.64.04.318. ISSN 1806-9282. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302018000400318&lng=en&tlng=e
- [31] DIEL, R. a LAMPENIUS. Techniques of economic appraisal (including cost-effectiveness analysis and modelling, cost-utility analysis, option appraisal and cost-benefit analysis, the measurement of health benefits in terms of QALYs and related measures e.g. DALYs). *PharmacoEconomics*. 2014, vol. 32, issue 7 [online]. [cit. 2018-11-18]. DOI: 10.1007/s40273-014-0159-5.
- [32] LEE, Wen-Yuen, Der-Yang CHO, Han-Chung LEE, et al. Outcomes and cost-effectiveness of gamma knife radiosurgery and whole brain radiotherapy for multiple metastatic brain tumors. *Journal of Clinical Neuroscience* [online]. 2009, 16(5), 630-634 [cit. 2021-03-18]. ISSN 09675868. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocn.2008.06.021
- [33] Náklad a výnos, aktuální princip, hlavní druhy nákladů ve výrobním a obchodním podniku | ALTAXO. Zakládání a prodej ready made společností, virtuální sídla, vedení účetnictví - ALTAXO [online]. Copyright © 2019, ALTAXO SE [cit. 11.05.2022]. Dostupné z: <https://www.altaxo.cz/vedeni-ucetnictvi-poradna/naklad-a-vynos-aktualni-princip-hlavni-druhy-nakladu-ve-vyrobnim-a-obchodnim-podniku>
- [34] Kalkulace – pojem, členění, kalkulační vzorec a metody | Ekonomie-ucetnictvi.cz. Ekonomie-ucetnictvi.cz [online]. Dostupné z: <https://ekonomie-ucetnictvi.cz/kalkulace-pojem-cleneni-kalkulacni-vzorec-a-metody-ucetnictvi/>
- [35] GODDMAN, C.S., *HTA 101 – Introduction to health technology assessment*, Virginia USA, 2004.
- [36] STEFANOVA, Hristina. *Uncovering the hidden lessons in „The Goal“* [online]. In: 2014 [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: <https://blogs.3ds.com/delmia/2014/08/uncovering-hidden-lessons-goal-part-1/>

- [37] ROGALEWICZ, Vladimír a Ivana JUŘIČKOVÁ. *Hodnocení zdravotnických technologií*. Kladno, 2014. Metodická příručka pro kombinovanou formu studia. Fakulta biomedicínského inženýrství v Kladně, ČVUT.
- [38] WHITEHEAD, S. J. a S. ALI. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin* [online]. 2010, 96(1), 5-21 [cit. 2021-03-11]. ISSN 0007-1420. Dostupné z: doi:10.1093/bmb/ldq033
- [39] EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. EUnetHTA JA2 WP8 DELIVERABLE, HTA Core Model Version 3.0 [online]. 2016. Dostupné z: <http://eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/HTACoreModel3.0.pdf>
- [40] Jersáková, J. (n.d.). *Literární rešerše*. [online] Available at: http://kbe.prf.jcu.cz/sites/default/files/diplomky/Literarni_reserse.pdf [Accessed 27 Nov. 2020].
- [41] Krčál, M. (2012). *Literární rešerše*. [online] Muni.cz. Available at: <http://www3.econ.muni.cz/~99246/zav-prace/lit-review.xhtml> [Accessed 27 Nov. 2020].
- [42] Výkony - Zdravotní výkony. Zdravotní výkony - Zdravotní výkony [online]. Copyright ©2016 [cit. 11.04.2022]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon?cislovykonu=&nazevvykonu=okolog&odbornost=&aktivni=true>
- [43] ČUS č. 708 Odpisování dlouhodobého majetku - Účetní portál. Účetní portál [online]. Copyright © 2015 [cit. 11.03.2022]. Dostupné z: <https://www.ucetniportal.cz/wiki/html?transcript=1;item=8449>
- [44] CyberKnife v léčbě metastáz mozku [online]. Copyright © 2018 [cit. 19.02.2022]. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201803-0007_CyberKnife_v_lecbe_metastaz_mozku.php
- [45] Linskey ME, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010; 96(1): 45–68.
- [46] Rutigliano MJ, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. The cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 1995;37:445–53.
- [47] ARMOOGUM, Kris a Nicola THORP. Dosimetric Comparison and Potential for Improved Clinical Outcomes of Paediatric CNS Patients Treated with Protons or IMRT. *Cancers* [online]. 2015, 7(2), 706-722 [cit. 2022-05-11]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers7020706

- [48] Cancer Research UK—Childhood Cancer Statistics. Available online: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/childhoodcancer/> (accessed on 2 December 2014).
- [49] Yock, T.I.; Bhat, S.; Szymonifka, J.; Yeap, B.Y.; Delahaye, J.; Donaldson, S.S.; MacDonald, S.M.; Pulsifer, M.B.; Hill, K.S.; DeLaney, T.F.; et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiother. Oncol.* 2014, 113, 89–94.
- [50] QIAN, Yushen, Satoshi MARUYAMA, Haju KIM, et al. Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma. *Neuro-Oncology* [online]. 2017, 19(12), 1651-1660 [cit. 2022-05-11]. ISSN 1522-8517. Dostupné z: doi:10.1093/neuonc/nox121
- [51] Speirs CK, Simpson JR, Robinson CG, et al. Impact of 1p/19q codeletion and histology on outcomes of anaplastic gliomas treated with radiation therapy and temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(2):268–276.
- [52] BIJLANI, Akash, Giovanni AGUZZI, David W. SCHAAL a Pantaleo ROMANELLI. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy Cost-Effectiveness Results. *Frontiers in Oncology* [online]. 2013, 3 [cit. 2022-05-11]. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2013.00077
- [53] Cho DY, Tsao M, Lee WY, et al. Socioeconomic costs of open surgery and gamma knife radiosurgery for benign cranial base tumors. *Neurosurgery* 2006;58:866–73.
- [54] NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [online]. Copyright ©q [cit. 11.05.2022]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/evidence/c-investigation-management-and-followup-of-brain-metastases-pdf-4903134736?fbclid=IwAR3cxorroDTkTVQwPJ9apY-qk3zuJQsvPa5x9EY4HK0q1jwq09FjdYQXgg>
- [55] Alternativní frakcionační režimy v radioterapii - Zdraví.Euro.cz. Zdravotnictví a medicína - Zdraví.Euro.cz [online]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/alternativni-frakcionacni-rezimy-v-radioterapii-414590/check-status/>
- [56] Techniky – RADIOLOGICKÝ ASISTENT. Radiologický asistent [online]. Dostupné z: <https://www.radiologickyasistent.cz/radioterapie/techniky/>
- [57] YONG, J.H.E., T. MCGOWAN, R. REDMOND-MISNER, J. BECA, P. WARDE, E. GUTIERREZ a J.S. HOCH. Estimating the Costs of Intensity-Modulated and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy in Ontario. *Current Oncology* [online]. 2016, 23(3), 228-238 [cit. 2022-05-12]. ISSN 1718-7729. Dostupné z: doi:10.3747/co.23.2998

- [58] FULLER, Donald B. CyberKnife Radiosurgery: Quality of Life and Cost Considerations. URSCHEL, Harold C., John J. KRESL, James D. LUKETICH, Lech PAPIEZ, Robert D. TIMMERMAN a Raymond A. SCHULZ, ed. *Treating Tumors that Move with Respiration* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007, 2007, s. 283-293 [cit. 2022-05-12]. ISBN 978-3-540-69885-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-69886-9_27
- [58] Digitální repozitář UK [online]. Copyright ©d [cit. 12.05.2022]. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/170854/120403534.pdf?sequence=1>
- [60] GOLD, Marthe R. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996. ISBN 9780195108248.
- [62] Zhang J, Liu Q, Yuan Z, Zhao L, Wang X and Wang P (2019) Clinical Efficacy of CyberKnife Radiosurgery for Adult Brainstem Glioma: 10 Years Experience at Tianjin CyberKnife Center and Review of the Literature. *Front. Oncol.* 9:257. doi: 10.3389/fonc.2019.00257
- [63] WEBER, Damien C., Thomas ZILLI, Hans Peter DO, Philippe NOUET, Fabienne Gummy PAUSE a Alessia PICA. Intensity modulated radiation therapy or stereotactic fractionated radiotherapy for infratentorial ependymoma in children: a multicentric study.
- [64] Hong S, Kim IH, Wang KC. Outcome and prognostic factors of childhood diffuse brainstem glioma. *Cancer Res Treat Official J Korean Cancer Assoc.* (2005) 37:109–13. doi: 10.4143/crt.2005.37.2.109
- [65] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012;14:1–49.

Seznam použitých tabulek

Tabulka 2.1: Srovnání jednotlivých ozařovacích technik.....	21
Tabulka 2.2: Přehled použitých studií.....	23
Tabulka 5.1: Celkové počty ozářených pacientů.....	34
Tabulka 5.2: Pořizovací náklady a náklady na údržbu – IMRT.....	40
Tabulka 5.3: Pořizovací náklady a náklady na údržbu – CyberKnife.....	41
Tabulka 5.4: Provozní náklady na jednotlivé modalitty.....	42
Tabulka 5.5: Personální náklady – IMRT.....	43
Tabulka 5.6: Personální náklady – CyberKnife.....	44
Tabulka 5.7: Materiální náklady – IMRT.....	45
Tabulka 5.8: Materiální náklady – CyberKnife.....	46
Tabulka 5.9: Náklady na vyšetření CT/MR.....	47
Tabulka 5.10: Celkové náklady jednotlivých modalit.....	47
Tabulka 5.11: Stanovení QALY.....	52
Tabulka 5.12: Přehled studií vybraných do literární rešerše.....	53
Tabulka 5.13: Výpočet ICUR.....	54