



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Zhodnocení přínosů 3D mamografického screeningového programu**

**Evaluation of the benefits of 3D mammographic screening program**

Diplomová práce

Studijní program: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Gleb Donin, Ph.D.

**Bc. Tereza Včelišová**

---

**Kladno 2022**

# Zadání práce



## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

### I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Včelišová** Jméno: **Tereza** Osobní číslo: **473779**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

### II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Zhodnocení přínosů 3D mamografického screeningového programu**

Název diplomové práce anglicky:

**Evaluation of the benefits of a 3D mammography screening program**

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je zhodnocení nákladové efektivity mamografického screeningu se zaměřením na diagnostickou 3D technologii - tomosyntézu v České republice. Popište současné přístupy k mamografickému screeningu v České republice a v zahraničí. Zhodnotíte současné důkazy ohledně klinické a nákladové efektivity využití tomosyntézy v rámci mamografického screeningu. Dle získaných poznatků navrhnete vhodný způsob širšího zapojení tomosyntézy do screeningového programu (např. pro určitou skupinu pacientek). Zhodnoťte nákladovou efektivitu navrženého screeningového programu v porovnání se současným přístupem, prodiskutujte možné přínosy a rizika.

Seznam doporučené literatury:

- [1] WANG, Jing, Xuan-Anh PHI, Marcel J. W. GREUTER, et al., The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program, *European Radiology*, ročník 30, číslo 10, 2020, doi:10.1007/s00330-020-06812-x
- [2] LOWRY, Kathryn P, Amy TRENTAM-DIETZ, Clyde B SCHECHTER, et al., Long-Term Outcomes and Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening With Digital Breast Tomosynthesis in the United States, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, ročník 112, číslo 6, 2020, doi:10.1093/jnci/djz184
- [3] KALRA, Vivek B., Xiao WU, Brian M. HAAS, Howard P. FORMAN a Liane E. PHILPOTTS, Cost-Effectiveness of Tomosynthesis in Annual Screening Mammography, *American Journal of Roentgenology*, ročník 207, číslo 5, 2016, doi:10.2214/AJR.15.14487

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Gleb Donin, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2023**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
děkan

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Zhodnocení přínosů 3D mamografického screeningového programu 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 10. 5. 2022

.....

Bc. Tereza Včelišová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych velmi ráda poděkovala Ing. Glebu Doninovi, PhD. za jeho ochotu, cenné rady pro zhotovení této práce, a především za jeho čas, který mi v souvislosti s tvorbou diplomové práce věnoval. Dále bych chtěla poděkovat vrchní laborantce radiodiagnostického oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice Bc. Martě Patrné za umožnění sběru dat pro účely zhotovení této práce. Mé poděkování patří celému týmu lékařů a radiologických asistentů mamografického pracoviště za poskytnutí odborných konzultací. V neposlední řadě děkuji za značnou podporu a trpělivost mé rodině.

## **ABSTRAKT**

Ženy se zvýšenou denzitou prsní tkáně mají vyšší riziko karcinomu prsu a menší pravděpodobnost odhalení ložiska při standardním screeningu s využitím digitální screeningové mamografie. Tomosyntéza je trojrozměrná modalita, která nabízí lepší diagnostickou účinnost ve srovnání s dvourozměrnou digitální mamografií při mamografickém screeningu žen s hustou prsní tkání. Cílem této diplomové práce je zhodnocení nákladové efektivity mamografického screeningu se zapojením tomosyntézy jako primární modality pro ženy s denzní prsní tkání. Za komparátor je zvolen aktuální průběh mamografického screeningu s dvourozměrnou mamografií a dalších doplňkových vyšetření. Analýza byla provedena z perspektivy plátce za pomoci Markovova modelu s použitím celoživotního časového horizontu pro kohortu žen od 45 let. Nákladová data vstupující do modelu byla vyčíslena na základě sběru dat v mamografickém centru. Pro diagnostické vyšetření tomosyntézou byl vypracován kalkulační list a určena bodová hodnota zdravotního výkonu, která byla vykalkulována na 1 410 bodů (o 616 bodů vyšší než zdravotní výkon 2D mamografie). Ostatní vstupní parametry modelu byly převzaty z již publikované literatury. Veškeré náklady a přínosy byly diskontovány 3 % ročně. Nejistota nákladové analýzy byla hodnocena deterministickou analýzou citlivosti. Celkové náklady a přínosy tomosyntézy činí 34 248 Kč a 17,78 QALY a u dvojrozměrné mamografie 32 648 Kč a 17,76 QALY. Výsledná hodnota ICER pak činí 74 945 Kč/QALY. Na základě výsledků této analýzy lze doporučit tomosyntézu jako primární modalitu preventivního mamografického screeningu pro ženy s vyšší mírou denzity prsní tkáně.

### **Klíčová slova**

Tomosyntéza, 3D mamografie, mamografický screening, analýza nákladové efektivity, Markovův model

## **ABSTRACT**

Women with increased breast tissue density have a higher risk of breast cancer and are less likely to have a lesion detected in standard screening using digital screening mammography. Digital breast tomosynthesis is a three-dimensional modality that offers better diagnostic performance compared to two-dimensional digital mammography in mammographic screening of women with dense breast tissue. The aim of this diploma thesis is to evaluate the cost-effectiveness of mammographic screening with the involvement of tomosynthesis as the primary modality for women with dense breast tissue. The current course of mammographic screening with two-dimensional mammography and other additional examinations is chosen as a comparator. The analysis has been performed from the payer's perspective using Markov's model with a lifetime time horizon for a cohort of women over 45 years of age. The cost data entering the model were quantified based on data collection at the mammography centre. For diagnostic examination by tomosynthesis, a calculation sheet was prepared and the point value of medical performance was determined, which was calculated at 1,410 points (616 points higher than the medical performance of 2D mammography). Other input parameters of the model were taken from already published literature. All costs and benefits were discounted by 3% per year. The uncertainty of the cost analysis was assessed by a one-way sensitivity analysis. The total costs and benefits of the 3D screening are CZK 34,248 and 17.78 QALY and of the 2D screening CZK 32,648 and 17.76 QALY. The ICER value is CZK 74,945/QALY. Based on the results of this analysis, tomosynthesis can be recommended as the primary modality of preventive mammographic screening for women with a high breast density.

## **Keywords**

Digital breast tomosynthesis, 3D mamography, mamography screening, cost-effectiveness analysis, Markov model

# Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
<b>1 Úvod .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Přehled současného stavu.....</b>	<b>11</b>
2.1 Nádorová onemocnění prsu.....	11
2.1.1 Rizikové faktory .....	11
2.1.2 Epidemiologické charakteristiky karcinomu prsu v ČR.....	12
2.1.3 Klinická stádia ZN dle klasifikace TNM.....	13
2.2 Zobrazovací metody pro detekci karcinomu prsu .....	14
2.2.1 Ultrasonografické vyšetření (UZ).....	15
2.2.2 Vyšetření magnetickou rezonancí .....	15
2.2.3 Mamografický screening .....	15
2.3 Legislativa a organizace mamografického screeningu v ČR .....	18
2.4 Síť screeningových center v České republice .....	19
2.5 Program mamografického screeningu ve světě.....	20
2.6 Analýza využití trojrozměrné mamografie .....	22
2.6.1 Porovnání klinické účinnosti .....	22
2.6.2 Porovnání obdržené radiační dávky .....	24
2.6.3 Analýza nákladové efektivity vybraných studií .....	25
2.6.4 Souhrn analýzy využití 3D mamografie.....	26
<b>3 Cíl diplomové práce.....</b>	<b>27</b>
<b>4 Metody .....</b>	<b>28</b>
4.1 Základní elementy ekonomického hodnocení.....	28
4.1.1 Perspektiva hodnocení.....	28
4.1.2 Časový horizont.....	29
4.1.3 Cílová populace .....	29
4.1.4 Určení komparátoru.....	30
4.1.5 Diskontace .....	30
4.2 Analýza nákladové efektivity.....	30
4.2.1 Princip CEA.....	31
4.3 Metody sběru dat.....	31

4.4	Kalkulace nákladů .....	32
4.5	Modelovací metoda (Markovův model).....	34
4.5.1	Předpoklady modelu .....	35
4.5.2	Vstupní parametry .....	36
4.6	Analýza senzitivity .....	39
<b>5</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>41</b>
5.1	Průběh mamografického vyšetření.....	41
5.1.1	Popis průběhu screeningového vyšetření ve FTN .....	41
5.1.2	Popis navrhovaného průběhu mamografického screeningu .....	43
5.2	Tvorba kalkulačního listu 3D mamografie.....	45
5.2.1	Personální zabezpečení.....	45
5.2.2	Spotřební materiál mamografického centra.....	46
5.2.3	Přístrojové vybavení .....	46
5.2.4	Odhad bodové hodnoty zdravotního výkonu 3D mamografie .....	47
5.3	Kalkulace nákladů zdravotních výkonů screeningové mamografie.....	48
5.3.1	Analýza sběru dat .....	49
5.3.2	Odhad nákladů vyšetření 3D mamografií.....	52
5.4	Analýza nákladové efektivity .....	53
5.4.1	Vyhodnocení Markovova modelu .....	55
5.4.2	Výsledky modelování nákladové efektivity .....	59
5.5	Analýza senzitivity .....	60
<b>6</b>	<b>Diskuze.....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>71</b>
	<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>72</b>
	<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>73</b>
	<b>Bibliografie .....</b>	<b>74</b>
	<b>Příloha A: Proporce nákladů a efektů v závislosti na čase v rámci Markovova modelu.....</b>	<b>84</b>



# Seznam symbolů a zkratk

## Seznam zkratk

Zkratka	Význam
AMA-CZ	Asociace mamodiagnostiků ČR
BI-RADS	System klasifikace mamografických screeningových nálezů
BRCA-1 a 2	Geny spojené s výskytem dědičného karcinomu prsu
C50	Zhoubný nádor prsu
CE	Průměrná nákladová efektivnost strategie (hodnota nákladů na jednotku efektu)
CEA	Analýza nákladové efektivity
ČSÚ	Český statistický úřad
FN	Falešně negativní výsledek
FTN	Fakultní Thomayerova nemocnice
HRT	Hormonální substituční léčba
ICER	Přírůstkový poměr nákladů a efektivnosti
IZ	Ionizující záření
QALY	Quality-adjusted Life-year
KOMD	Komise odborníků pro mamární diagnostiku
NOR	Národní onkologický registr
MR	Magnetická rezonance
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
UZ	Ultrasonografické vyšetření
WHO	Světová zdravotnická organizace
WTP	Hranice ochoty platit
ZN	Zhoubný novotvar

# 1 Úvod

Program preventivní screeningové mamografie je účinnou metodou pro detekci karcinomu prsu, který se řadí mezi nejčastěji se vyskytující nádorová onemocnění žen. S využitím diagnostických modalit dochází k časnému zachytu zhoubných ložisek v počátečních stádiích, která jsou snáze léčitelná. Mamografický screening se neustále postupně rozvíjí v souvislosti s moderní technologií a novými metodami diagnostiky s cílem dosáhnout co nejvyšší kvalitu zobrazení k vizualizaci drobných ložiskových změn, které by mohly reprezentovat nádorové bujení.

Digitální mamografie je účinnou diagnostickou modalitou screeningu karcinomu prsu, která má ovšem i svá omezení. V důsledku hustých prsou se snižuje citlivost (míra detekce karcinomu) 2D mamografie. Vyšší hustota prsu je navíc rizikovým faktorem pro rakovinu prsu a falešně pozitivní i falešně negativní interpretace jsou pravděpodobnější u denzních prsních tkání. Překrývání tkání zobrazených na mamogramech v důsledku hustých prsou může vytvářet významné překážky pro detekci a diagnostiku abnormalit. Opakovaná doplňková vyšetření kvůli spornému výsledku při screeningu často způsobují pacientům zbytečnou úzkost. V dnešní době si digitální tomosyntéza prsu získává širokou pozornost, jelikož se jedná o diagnostickou technologii, která je založena na získávání trojrozměrných digitálních obrazových dat. A mohla by pomoci vyřešit problém interpretace mamografických rysů vznikajících překrytím tkání. Ačkoli v České republice tato technologie dosud nebyla schválena samostatnou metodou pro mamografický screening, má potenciál pomoci snížit rychlost vyvolání, zlepšit výběr pacientů pro biopsii a zvýšit míru detekce karcinomu prsu, zejména u pacientů s denzními prsy.

Hlavním cílem výzkumné části práce je ekonomicko-klinické zhodnocení zapojení tomosyntézy do screeningového programu pro určitou skupinu žen, a to na základě provedení analýzy nákladové efektivity.

## 2 Přehled současného stavu

Mamografický screening je hlavní strategií k detekci nádorového onemocnění prsu. Provádění preventivního mamografického screeningu přináší časný záchyt ložiska, což zvyšuje šanci na přežití mnoha žen po celém světě a také dochází k nižším nákladům na léčbu oproti pokročilejším stádiím. Je tedy důležité podporovat mamografický screening, zvyšovat jeho publicitu a návštěvnost.

### 2.1 Nádorová onemocnění prsu

Zhoubný nádor (ZN) prsu představuje nejčastější nádorové onemocnění ženské populace. V současné době se rozlišují dva druhy zhoubných nádorů prsu. Prvním a zároveň nejčastěji se objevujícím typem je duktální karcinom, který vzniká z buněk, jež vystylají vývody mléčné žlázy. Druhý nejčastější typ ZN je lobulární karcinom, který vzniká z buněk lalůček mléčné žlázy. Tento typ ZN se častěji vyskytuje u žen před menopauzou. Nejvzácnější typ ZN prsu je inflamatorní (erysipeloidní) karcinom, který je velmi agresivní, jelikož dokáže infiltrovat celý prs [1; 2; 3].

Nádorová onemocnění prsu lze rozdělit na benigní, hraniční a maligní. Benigní (nezhoubné) onemocnění nemá schopnost zakládat vzdálené metastázy v ostatních orgánech. Při nálezů tohoto typu nádoru není zapotřebí žádná léčba, pouze pravidelná kontrola [1; 2].

Jak název vypovídá hraniční onemocnění prsu je na hranici mezi zhoubným a nezhoubným nádorem. Jedná se o Pagetovu nemoc, která se vyskytuje v oblasti prsní bradavky a prsního dvorce. U časných forem dochází k chirurgickému odstranění ložiska včetně bradavky, u pokročilých forem je vhodné odstranit celou prsní žlázu [4].

#### 2.1.1 Rizikové faktory

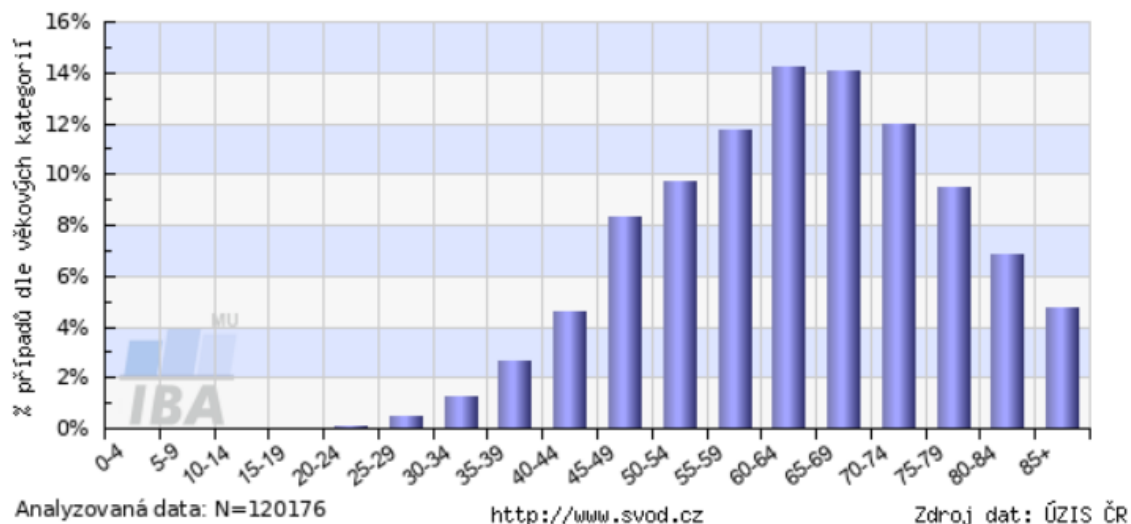
Zhoubnému onemocnění prsu, stejně jako jiným malignitám, nelze předcházet. Existuje ovšem výčet rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění, dle kterých lze vyčlenit rizikové skupiny žen, které jsou pravidelně sledovány.

Okolo 5-10 % malignit vzniká na základě dědičné predispozice. Přítomnost genetických mutací BRCA-1 či BRCA-2 zvyšuje pravděpodobnost vzniku nádorového onemocnění prsu [2].

Významným rizikovým faktorem pro vznik karcinomu prsu je narůstající věk. Obrázek 2.1 znázorňuje věkovou strukturu pacientek s diagnostikovaným karcinomem prsu za období 2002-2018. Zatímco u žen ve věku 30 až 34 je 1,24 % případů s tímto onemocněním, tak podíl žen ve věkové skupině 60 až 64 let je 14,20 %. Četnost nádorů prudce stoupá po 40. roku života a nejprudší vzestup je po 50. roce [5].

Neméně významným rizikovým faktorem je zvýšená denzita prsu. Jedná se o termín, kterým se popisuje množství husté prsní tkáně v porovnání s množstvím tukové tkáně prsu na mamogramu. Hustá prsní tkáň obsahuje více vaziva a žlázové tkáně než tuku [6].

Dalšími rizikovými faktory mohou být obezita, rodinná anamnéza karcinomu prsu, začátek periody v nízkém věku, pozdější nástup menopauzy, absence těhotenství, stres, radiční zátěž v podobě léčby ozařováním [2].



Obrázek 2.1 Věková struktura pacientek s karcinomem prsu za období 2002-2018 [5]

## 2.1.2 Epidemiologické charakteristiky karcinomu prsu v ČR

Podle Národního onkologického registru (NOR) jsou zhoubné nádory 2. nejčastější příčinou úmrtí po kardiovaskulárních příčinách. Většina populace má velmi nízké povědomí o prevenci či léčitelnosti některých druhů malignit [7].

Počet hlášených diagnóz C50 (zhoubný nádor prsu) se každý rok zvyšuje. Obrázek 2.2 zobrazuje vývoj incidence a mortality nádorového onemocnění prsu v letech 1977-2018. Na první pohled je patrné, že incidence tohoto onemocnění stále stoupá, na rozdíl od mortality [7].

Vzájemný průběh křivek je do poloviny 90. let téměř rovnoběžný. Následně dochází k vzestupu incidence. Toto období se označuje jako počátek neorganizovaného screeningu, kdy gynekologické ambulance požadovaly preventivní mamografii před nasazením hormonální substituční léčby (HRT). Neorganizovaný šedý screening nebyl pod záštitou státu, byl bez záruky dodržování pravidel a kontroly diagnostické kvality. Z těchto důvodů není tento systém screeningu doporučován [1].

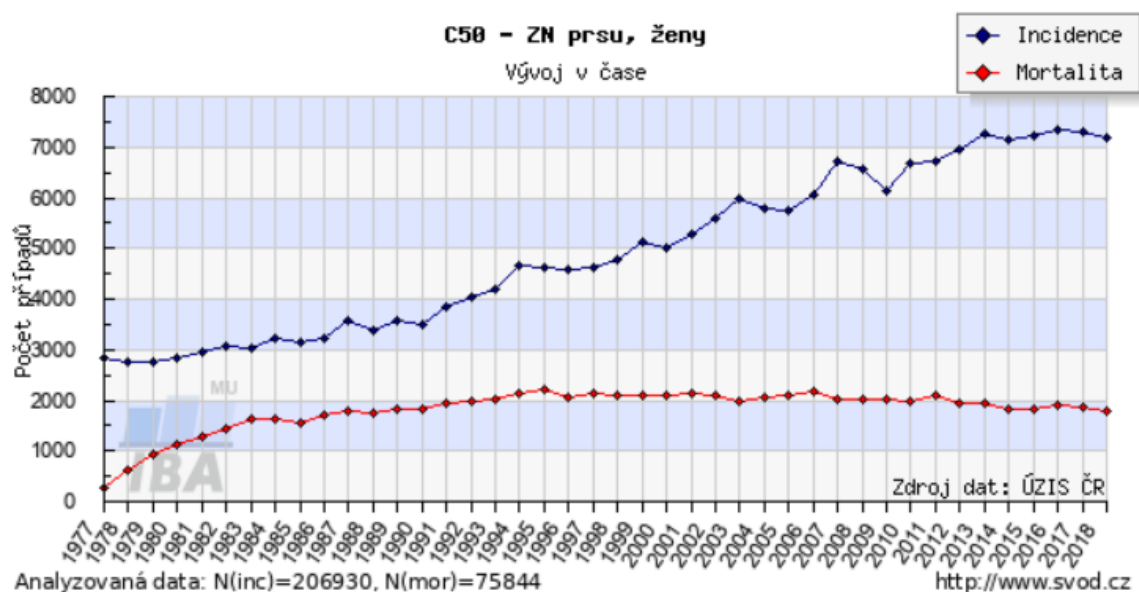
V důsledku nárůstu neorganizovaného screeningu se křivka incidence stále zvyšuje. Mortalita se však v polovině 90. let zastavila v růstu, čemuž odpovídá brzká diagnostika

onemocnění a úspěšná léčba. Neorganizovaný screening potvrdil teorii, že včasná diagnostika onemocnění je nezbytným faktorem úspěšné léčby a prognózy.

Další významný nárůst incidence nastal od roku 2003, kdy byl mamografický screening schválen Komisí pro včasný záchyt nádorů prsu jako celonárodní program, jenž má vymezen vlastní legislativní rámec. Tomuto systému se nazývá organizovaný screening. Na křivce mortality můžeme sledovat setrvalý mírný pokles. Křivky nových případů a úmrtí se od sebe každým rokem více vzdalují. Tento efekt dokazuje, že i přes stále více narůstající incidenci ZN prsu se výrazně zlepšilo přežití žen a snížení letality [4].

Včasná diagnostika tumoru prsní žlázy u žen bez klinických příznaků přináší účinnější léčbu. Studie uvádějí, že šance na úplné vyléčení je u včasně zjištěných ložisek více než 90 % [1].

V České republice je v posledních letech nově diagnostikováno více než 7100 nových případů onemocnění karcinomu prsu za rok, na jehož následky ročně zemře přibližně 1700 pacientek [8].



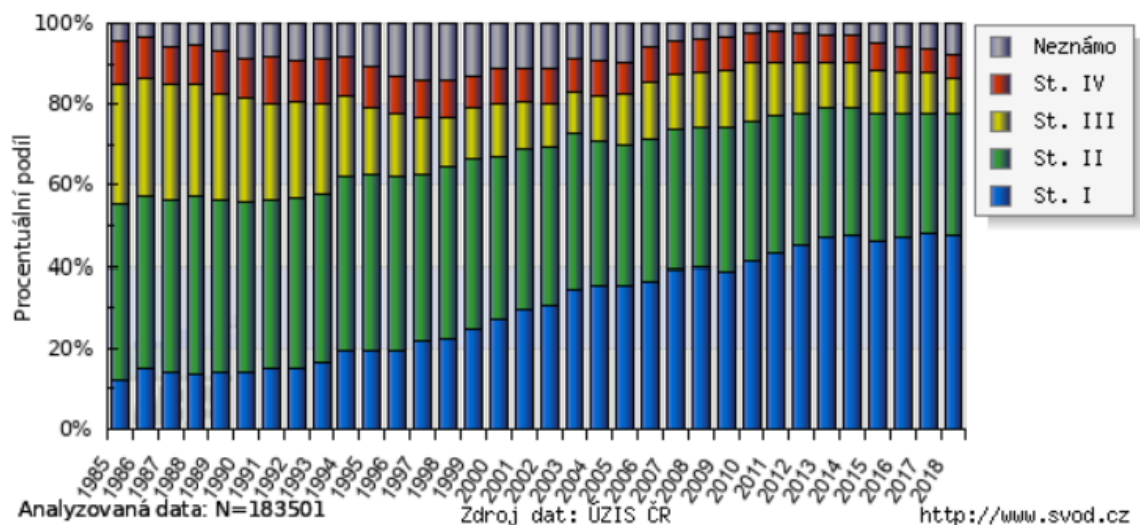
Obrázek 2.2 Incidence a mortalita zhoubných nádorů prsu v ČR [8]

### 2.1.3 Klinická stádia ZN dle klasifikace TNM

Klasifikační systém TNM slouží k popisu anatomického rozsahu a určení stádia onemocnění. Kombinace různých hodnot T, N a M může nabývat mnoho možností. Písmeno T určuje informace o primárním tumoru, písmeno N podává informaci o postižení spádových mízních uzlin a M udává, zda jsou přítomny metastázy.

Nádorová onemocnění prsu se pro vyhodnocení systémem TNM dělí do pětibodové škály (0 až IV), z nichž stádia 0-II představují časně zachycená ložiska. Stádium 0 se nazývá „karcinom in situ“. Jedná se o velmi bruce detekované stádium, kdy novotvar není ještě zhoubný, ale je podkladem pro agresivnější nádorové bujení. Další časné stádium se označuje St. I, ve kterém není ZN větší než 2 cm a nepostihl lymfatické uzliny. Zhoubný novotvar je klasifikován do stádia II, pokud jeho velikost je v rozmezí 2-5 cm a nepostihl lymfatické uzliny. V případě zasažení lymfatických uzlin, musí být ložisko menší než 2 cm, aby byl klasifikován v této třídě. Stádium III představuje zhoubné nádory, které jsou svou velikostí větší než 5 cm a jsou zasažené lymfatické uzliny. Ve stádiu III nejsou přítomny žádné vzdálené metastázy na rozdíl od stádia IV [3].

Jak je znázorněno na obrázku 2.3, do poloviny 90. let se podíl stádia I pohyboval pod 20 %. K záchytu karcinomu prsu docházelo v pokročilejších stádiích. Následně od 90. let 20. století, kdy v České republice probíhal neorganizovaný screening, docházelo k nárůstu podílu stádia I a procentuální podíl pokročilých stádií se snižoval. Tempo růstu záchytu časných malignit se nezměnilo ani po roce 2002, kdy se zahájil organizovaný screening. V roce 2017 došlo k rekordnímu podílu incidence stádia I, který dosáhl přes 48 %.



Obrázek 2.3 Procentuální podíl klinických stádií ca prsu [8]

## 2.2 Zobrazovací metody pro detekci karcinomu prsu

Pro diagnostiku a prevenci karcinomu prsu se využívají zobrazovací metody dvojího typu. V prvním případě se jedná o vyšetřovací modalitty, které nepoužívají ionizující záření (IZ). Řadí se mezi ně ultrasonografie a vyšetření magnetickou rezonancí.

Druhý typ zobrazovacích metod využívá k diagnostice a prevenci karcinomu prsu ionizující záření. Mezi tyto modalitty řadíme mamografii. Klasický mamografický snímek lze doplnit trojrozměrným vyšetřením nazývané tomosyntéza. Dále může být

mamografické vyšetření doplněno výpočetní tomografií k posouzení vztahu nádoru k hrudní stěně či pozitronovou emisní tomografií [9].

### **2.2.1 Ultrasonografické vyšetření (UZ)**

Ultrasonografické vyšetření je modalita nezastupitelná při doplňkových vyšetřeních k mamografickému screeningu u vysoce denzního typu prsní žlázy. Mladé ženy mají strukturu žlázy tvořenou převážně fibrózní a elastickou tkání, která je při mamografickém screeningu zdrojem vysoké denzity, a tudíž vzniká riziko, že patologická léze nebude nalezena. Ultrazvuk dokáže přes tuto limitaci objevit i malé ložisko. Dále se sonografie využívá pro určení informací o uložení tumoru vzhledem k okolním strukturám. Musíme ovšem brát zřetel na screeningový požadavek – nízká cena při nejvyšším možném diagnostickém zisku, proto se ultrazvukové vyšetření nesmí stát rutinním doplňkem každého mamografického screeningu [4; 1].

Ovšem v současnosti je přínosem digitální mamografie využívající IZ, která se díky post-processingu snaží vyšší denzity částečně eliminovat [1].

### **2.2.2 Vyšetření magnetickou rezonancí**

Další diagnostickou metodou, jež nevyužívá ionizující záření, je magnetická rezonance (MR), která se indikuje především v diagnostice multifokálních lézí či při určení stágingu tumoru před zahájením léčby [1].

### **2.2.3 Mamografický screening**

Mamografický screening je prioritní metodou volby rentgenového vyšetření prsní žlázy u žen od 40 let. Preventivní vyšetření se provádí za účelem včasné detekce nádorového onemocnění u žen, které nemají zatím žádné klinické příznaky. Většina tumorů prsu je totiž zobrazitelných v preklinické fázi pomocí mamografu o 2-3 roky dříve než klinicky hmatné stádium. Dalším typem je vyšetření diagnostické, kdy žena přichází na screening s klinickými projevy karcinomu prsní žlázy. Cílem screeningových programů je diagnostikovat nádorové onemocnění ve velmi časném stádiu, které je snáze léčitelné, a tím snižuje morbiditu a mortalitu daného onemocnění [1; 10].

Česká republika oficiálně zahájila celoplošný mamografický screening v roce 2002. Nejdříve toto preventivní vyšetření bylo umožněno ženám ve věku 45-69 let. V roce 2010 byla horní věková hranice zrušena. V současné době je mamografický screening plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění všem ženám od 45. věku ve dvouletých intervalech. [11]

Zdravotní pojišťovny obvykle nehradí toto preventivní vyšetření ženám mladším 45 let, které nemají problémy. Ovšem některé zdravotní pojišťovny screening částečně

proplácí v rámci bonusových programů. U těchto mladších žen lze provést ultrazvukové vyšetření, které se využívá i pro detekci ložiska u kojících a gravidních žen. Cena ultrazvukového vyšetření je pro samoplátkyně výrazně nižší než cena mamografického screeningu. Pokud má pacientka klinicky hmatné stádium, ultrazvukové vyšetření hradí zdravotní pojišťovna.

Po dovršení 40. roku života se doporučuje provést jedno mamografické vyšetření, které vyloučí mikrokalcifikace v prsu, jež mohou být známkou počínajícího tumoru a ultrazvuk je nedokáže zobrazit. Jelikož u mladších žen je karcinom prsu agresivnější a rychleji roste, doporučuje se, aby všechny ženy podstupovaly samovyšetření prsu každý měsíc, což může napomoci v odhalení ložiska a k rychlejšímu zahájení léčby [1; 11].

V dnešní době je velký počet žen podstupujících plastickou operaci prsou. Žena po augmentaci prsou není vyloučena z mamografického screeningu. Od 40. roku podstupuje mamografický screening jako samoplátce a od 45 let podstupuje vyšetření hrazené z veřejného zdravotního pojištění.

### **Dvourozměrná mamografie**

Mamografický přístroj slouží k diagnostice a prevenci karcinomu prsu. Nezastupitelnou součástí mamografu je speciální rentgenka s molybdenovým anodovým terčem, jež emituje měkké záření, které má nízkou energii 17-30 keV. Rentgenový svazek tvořen fotony vyšších energií je filtrován pomocí molybdenového či rhodiového filtru. Při mamografickém vyšetření je kladen důraz na kompresi vyšetřované tkáně, aby se dosáhlo požadované kvality obrazu a snížení obdržené dávky. Z tohoto důvodu je mamograf vybaven kompresními deskami, s jejichž pomocí je prs dostatečně stlačen a zabrání se pohybovým artefaktům. Měkké záření emitované rentgenkou prochází skrz kompresní desku do prsní tkáně, kde je zeslabováno v důsledku změn její hustoty. Následně prošlé záření dopadá na detektor a vzniká mamogram, který je převeden do digitální podoby. Při klasické mamografii se provádí 2 základní projekce (kраниokaudální a mediolaterální šikmá projekce), které mohou být při nejasném nálezu doplněny o projekce z jiných úhlů [12; 13].





Obrázek 2.4 Mamograf, upraveno z [80]

### **Trojrozměrná mamografie**

Mamografický přístroj s 3D technologií, tzv. tomosyntéza, je speciální vyšetření prsní tkáně, které zvyšuje detekci patologických ložisek. V České republice není doposud uznáno vyšetření touto technologií samostatnou metodou. Provádí se v případě diagnostického vyšetření u žen s hutnou žlázou v kombinaci s 2D mamografií, pokud není nález jednoznačný v důsledku překryvu tkání. Vyšetření se provádí ve dvou projekcích, kdy dochází k pohybu ramene přístroje, které nízkodávkově snímá prsní tkáň v několika řezech, a tím eliminuje překrytí jednotlivých žlázových struktur prsní tkáně. Obrazová data se používají k rekonstrukci tenkých tkáňových řezů. Jednotlivé řezy jsou převedeny do digitálního obrazu v několika rovinách, který je mnohem detailnější než v případě vyšetření 2D mamografií. Tomosyntéza se nazývá 3D technologií, jelikož rozlišuje tkáň v řezech. V průběhu vyšetření 3D technologií je taktéž důležitá komprese prsu, která maximalizuje kvalitu obrazu, snižuje pohyb pacienta a snižuje dávku záření. Komprese prsu může být pro některé pacientky bolestivá a digitální prsní tomosyntéza díky svým diagnostickým parametrům nabízí možnost snížení síly komprese, což zlepšuje pohodlí pacientky [14; 15].

Trojrozměrná mamografie v kombinaci s 2D mamografií by měla zvyšovat záchyt karcinomu prsu a snižovat počet falešně pozitivních výsledků, které jsou pro pacientky psychicky náročné, jelikož se musí vracet na doplňující vyšetření. Radiační zátěž se liší podle hustoty a tloušťky prsou, ale celková radiační zátěž tomosyntézy je srovnatelná s radiační zátěží digitální 2D mamografie [14; 15].



Obrázek 2.5 Trojrozměrný mamografický přístroj [81]

## 2.3 Legislativa a organizace mamografického screeningu v ČR

Centra provádějící mamografický screening se řídí dle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR (MZ ČR) č. 70/2012 Sb. o preventivních prohlídkách.

Legislativní rámec projektu v České republice je dán [11]:

- zákonem č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování;
- vyhláškou MZ ČR č. 7/2012 Sb. o preventivních prohlídkách;
- věstníkem MZ ČR 03/2021 obsahujícím Národní radiologické standardy a Indikační kritéria – mamografie.

V České republice existují dvě nezávislé komise. Komise odborníků pro mamární diagnostiku (KOMD) dohlíží na dodržování stanovených podmínek jednotlivých center a jejich celkový chod. V KOMD jsou zástupci Radiologické společnosti České lékařské

společnosti Jana Evangelisty Purkyně, Sdružení nestátních ambulantních radiologů a zástupci z Asociace mamodiagnostiků ČR (AMA-CZ) [1; 11].

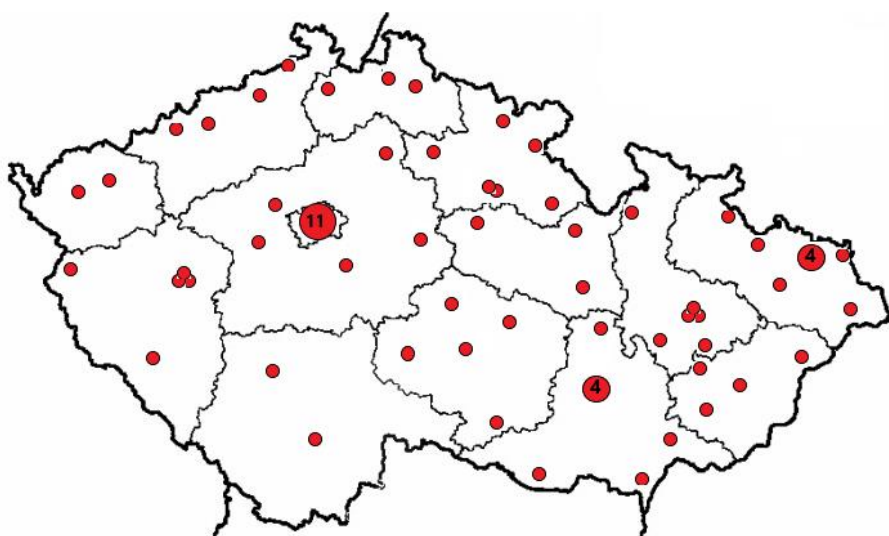
Druhou společností je Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR, která se podílí na monitoringu celonárodního programu. Dále je garantem sítě screeningových center. Tato komise je zastoupena zástupci všech odborných společností, které se screeningové problematice věnují (MZ ČR, Státní úřad pro jadernou bezpečnost, Všeobecná zdravotní pojišťovna, Svaz zdravotních pojišťoven, zástupci radiologů) [1; 11].

Nedílnou součástí podílející se na řízení screeningů je dobrovolné sdružení radiologů nazývajících se AMA-CZ, které se převážně zabývá vzděláním lékařů a radiologických asistentů v oboru mamologie [1].

## 2.4 Sít' screeningových center v České republice

V roce 2002, kdy byl vyhlášen organizovaný mamografický screening, bylo po České republice rozmístěno přibližně 150 mamografů. Na těchto zdravotnických pracovištích se provádělo i vyšetření v rámci neorganizovaného screeningů. Aby zdravotnická zařízení odpovídala požadované kvalitě, bylo třeba je redukovat na menší počet. Screeningová pracoviště musí splňovat základní podmínky pro fungování, které se v pravidelných časových intervalech kontrolují. Zdravotní centra, která vstupují do sítě screeningových pracovišť, dostávají akreditaci pouze na jeden rok. Poté následuje reakreditační řízení, které probíhá každé dva roky za přítomnosti členů akreditační komise [1; 10].

V současné době je do organizovaného mamografického screeningů zařazeno 73 center, jejichž rozložení zachycuje obrázek 2.6. Jednotlivá centra provádí screening, diagnostiku i vyšetření samoplátkyň v před-screeningovém věku [11].



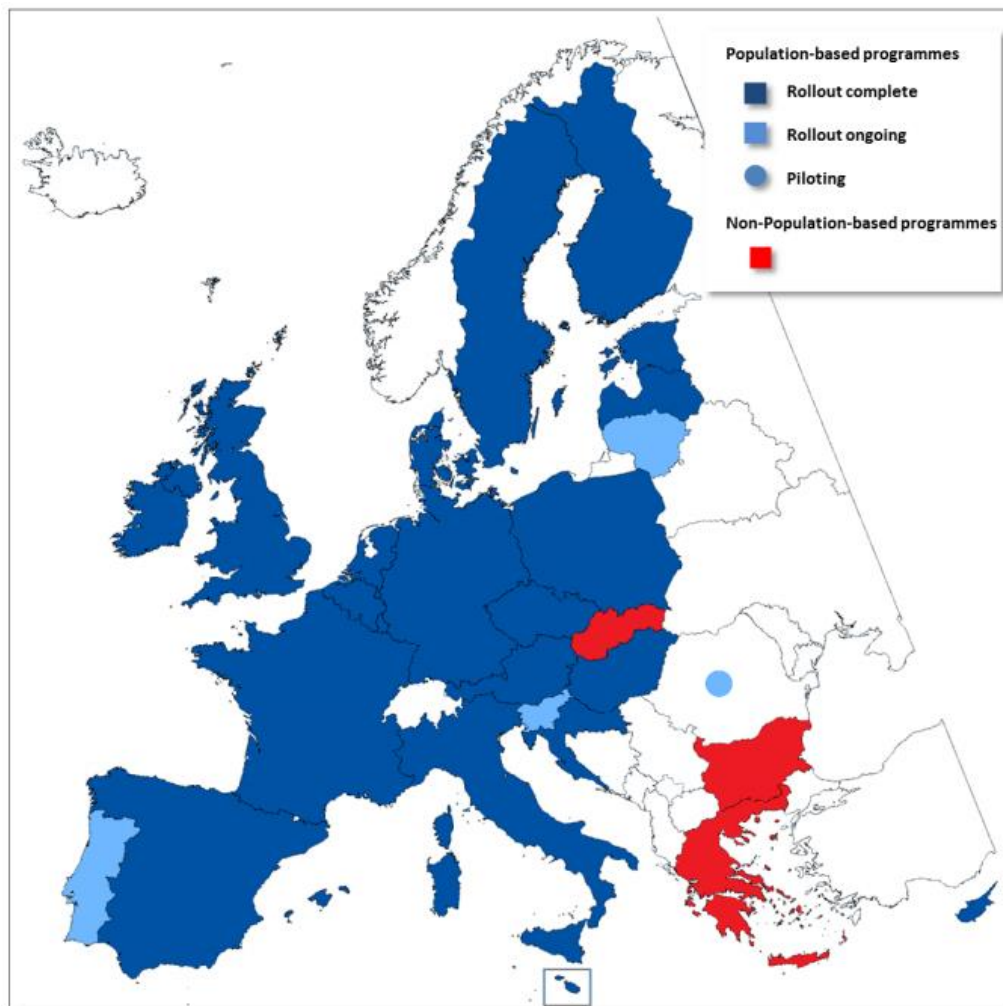
Obrázek 2.6 Regionální rozložení screeningových center (vlastní zpracování)

## 2.5 Program mamografického screeningu ve světě

Rakovina prsu je celosvětově nejčastější nádorové onemocnění u žen, na které ročně zemře desítky tisíc pacientek. Zásadní roli v boji proti karcinomu prsu hraje preventivní screeningové vyšetření, které je zavedeno téměř ve všech rozvinutých zemích. Díky tomuto preventivnímu vyšetření je po celém světě nově diagnostikováno více než milion zhoubných ložisek již v preklinické fázi, která jsou snáze léčitelná.

Program mamografického screeningu byl poprvé zahájen v roce 1977 v Japonsku. V Evropské unii byl preventivní program zaveden o 10 let později ve Finsku, které bylo v dalších letech následováno Nizozemskem a Velkou Británií [4; 16]

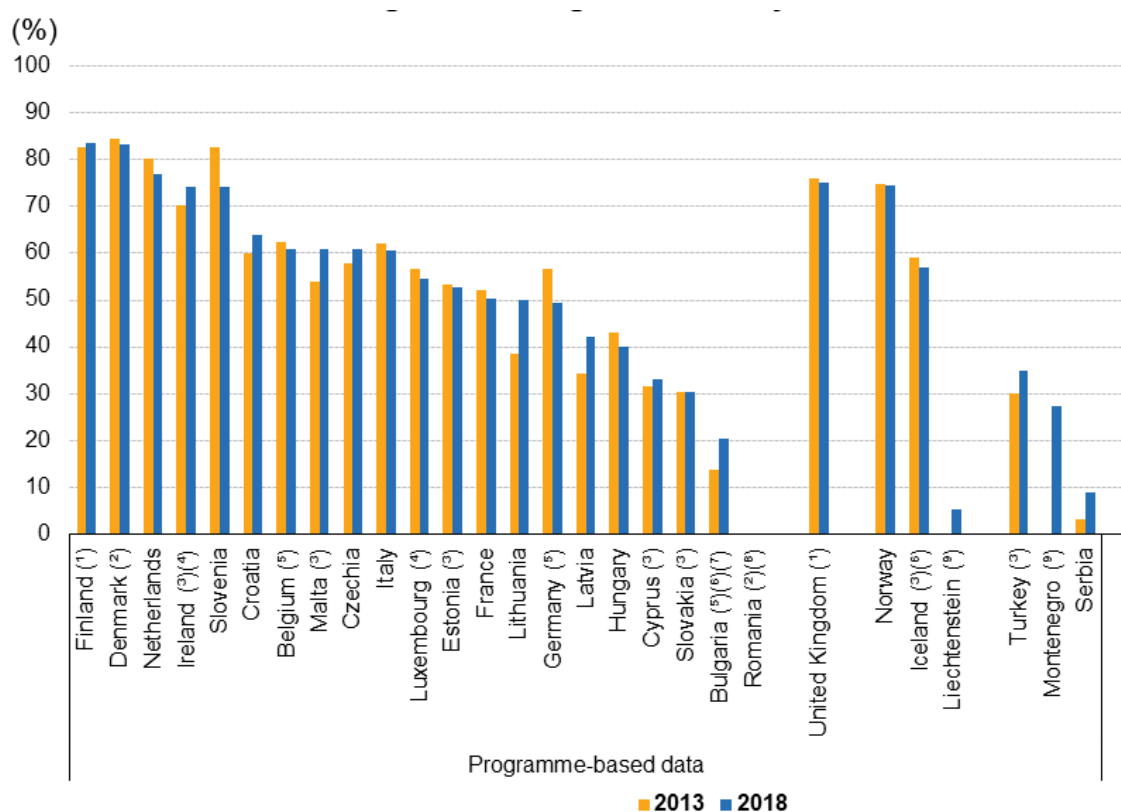
Dle dostupných dat z roku 2016 má většina členských států zaveden organizovaný mamografický screening, jejichž rozložení zobrazuje obrázek 2.7. Ve většině státech je dvouletý screeningový interval, pouze na Maltě a ve Velké Británii je interval tříletý [16].



Obrázek 2.7 Organizovaný mamografický screening ve státech EU [16]

V jednotlivých evropských státech je rozdílná míra účasti žen podstupující mamografický screening. Obrázek 2.8 znázorňuje procentuální účast žen mamografického screeningu v evropských státech v roce 2013 a 2018. V 6 státech byla míra screeningu pod 50 % (Slovensko 30,4 %, Bulharsko 20,4 %). Tato nízká míra účasti je způsobena z důvodu dosud nezavedeného organizovaného celoplošného screeningu v daných státech. Na Slovensku bylo do září 2019 zavedeno pouze dobrovolné preventivní vyšetření, na které pacientky odesílal preventivní lékař či gynekolog. Od září 2019 probíhá na Slovensku národní program screeningu. V 5 státech (Finsko, Dánsko, Nizozemsko, Velká Británie, Norsko) byla míra účasti žen v roce 2018 nad 75 %. Srovnání těchto údajů ukazuje, že se účast žen v preventivním mamografickém programu zvýšila za 5 let téměř v polovině evropských státech [17; 18]

Prostřednictvím národních programů screeningu karcinomu prsu se ve státech EU daří neustále snižovat úmrtnost. V roce 2021 Evropská komise představila nový Evropský plán boje proti rakovině, který nastiňuje nový přístup EU k prevenci rakoviny a její léčbě. Klíčovou oblastí tohoto plánu pro prevenci karcinomu prsu je včasné odhalení, jehož cílem je do roku 2025 zajistit 90 % obyvatelům EU přístup ke screeningu. Bez účinných opatření tohoto nově představeného plánu se do roku 2035 počet případů rakoviny může zvýšit téměř o 25 % a rakovina se tak může stát hlavní příčinou úmrtí v EU [19].



Obrázek 2.8 Procentuální účast žen mamografického screeningu v roce 2013 a 2018 [18]

## 2.6 Analýza využití trojrozměrné mamografie

Tato kapitola shromažďuje rozbor studií, které se věnují problematice 3D mamografie s porovnáním s klasickou mamografií. Studie jsou rozděleny dle účinnosti, obdržené radiační dávky a nákladové efektivity jednotlivých technologií.

### 2.6.1 Porovnání klinické účinnosti

V této části kapitoly jsou reprezentovány výsledky studií, které se zabývají klinickou účinností 3D mamografie v porovnání se standardní mamografií.

Ciatto a kol. v roce 2013 v prospektivní srovnávací studii zkoumali účinek integrované 2D-3D mamografie ve srovnání se standardní 2D mamografií. Do studie bylo zapojeno 7292 žen od 48 let a bylo zjištěno 59 karcinomů prsu včetně 52 invazivních ložisek u 57 žen (2 pacientky měly bilaterální karcinom). Míra detekce integrované 2D-3D mamografie byla 8,1 ložisek na 1000 akvizic a u standardní 2D mamografie 5,3/1000. Screening s využitím 2D-3D mamografie detekoval 73 falešně pozitivních výsledků a standardní 2D mamografie 141 případů. Tato studie ukázala, že míra detekce karcinomu prsní tkáně je vyšší s využitím 2D-3D mamografie a má potenciál omezit falešně pozitivní výsledky [20].

Skaane a kol. v prospektivní studii posuzovali míru detekce rakoviny prsu a míru falešně pozitivních výsledků s použitím standardní 2D mamografie a v kombinaci s tomosyntézou, jejichž akvizice nezávisle vyhodnotili 4 radiologové. Do studie bylo zahrnuto 12 631 vyšetření v letech 2010-2011. Míra detekce karcinomu prsu při vyšetření tomosyntézou činila 8,0 na 1000 akvizic. U standardní 2D mamografie byla míra detekce o 27 % nižší, tj. 6,1/1000 akvizic a míra falešně pozitivních výsledků byla 61,1 na 1000 vyšetření. Naopak s kombinací 3D mamografie míra falešně pozitivních výsledků dosahovala pokles o 15 %, tj. 53,1 na 1000 akvizic. S použitím integrované 2D-3D mamografie je míra detekce významně vyšší a míra falešně pozitivních výsledků nižší. Tomosyntéza také umožňuje i vyšší míru detekce invazivních karcinomů [21].

Greenberg a kol. porovnávali ve své studii z roku 2014 klinickou účinnost integrované 2D-3D mamografie ve srovnání se samotnou 2D mamografií. Do vyšetření pomocí 2D-3D mamografie bylo zahrnuto 23 149 patientek a standardní 2D mamografie se účastnilo 54 684 patientek. Relativní změna rychlosti vyvolání u patientek podstupující vyšetření pomocí tomosyntézy byla nižší než u srovnávané technologie. Celková míra detekce karcinomu prsu vyjádřená jako počet rakovin na 1 000 vyšetřovaných pacientů byla o 28,6 % vyšší u tomosyntézy (6,3/1000) ve srovnání s 2D mamografií (4,9/1000). Míra detekce pro invazivní karcinomy s 3D mamografií (4,6/1000) byla o 43,8 % vyšší než u 2D mamografie (3,2/1000). Pozitivní prediktivní hodnota (PPV1) byla o 53,3 % vyšší pro 3D mamografii (4,6 %) ve srovnání s 2D mamografií (3,0 %). Mamografický screening s použitím integrované

2D-3D mamografie přinesl nižší míru vyvolání a zvýšenou celkovou detekci invazivních i neinvazivních karcinomů prsu [22].

Bernardi a kol. zkoumali, zda by integrace 3D mamografie se standardními 2D akvizicemi, či se syntetickými 2D snímky (rekonstruovanými z 3D mamografie) detekovala více ložisek karcinomu prsu než samotná 2D mamografie z důvodu potenciální snížení radiační zátěže z kombinace 2D-3D mamografie. Prospektivní populační screeningové studie porovnávající integrovanou 3D mamografii (duální akvizice 2D-3D mamografie nebo 2D syntetická 3D mamografie) se samotnou 2D mamografií se zúčastnilo 9672 žen od 49 let. Screening detekoval u 85 pacientek 90 případů karcinomu prsu, z nichž 74 ložisek bylo invazivních a 5 žen mělo bilaterální karcinom prsu. Míra detekce s využitím 2D-3D mamografie byla 8,5/1000 a s 2D syntetickou 3D mamografií 8,8/1000. Oba tyto systémy přinesly vyšší míru detekce karcinomu prsu než standardní 2D mamografie (6,3/1000). Větší počet falešně pozitivních výsledků detekovala 2D-3D mamografie (381 z 9587 pacientek) a 2D syntetická 3D mamografie (427 z 9587 pacientek) ve srovnání se standardní 2D mamografií (328 z 9587 účastníků). Tato studie přinesla zjištění, že integrovaná 3D mamografie (2D-3D nebo 2D syntetická-3D) detekovala více případů rakoviny prsu než samotná 2D mamografie, ale zvýšila procento falešně pozitivních výsledků [23].

Perspektivní pilotní studie, kterou vypracoval Houssami a kol., porovnává tomosyntézu se syntetizovanými 2D obrazy a standardní 2D mamograf. Do této studie bylo zahrnuto 10 146 účastnic od 40 let, které se v letech 2017-2018 zúčastnily pravidelného preventivního screeningového programu. Vyšetření pomocí tomosyntézy podstoupilo 5018 pacientek, u kterých bylo detekováno 49 karcinomů prsní tkáně (9,8/1000 akvizic), z nichž 40 karcinomů bylo invazivních. Standardní 2D mamografický screening detekoval 34 karcinomů z 5166 vyšetřovaných pacientek (6,6/1000 akvizic). Míra vyvolání i detekce byla vyšší u tomosyntézy než u 2D mamografie [24].

Ban a kol. zveřejnili v roce 2021 studii, ve které se zabývali posouzením míry detekce rakoviny, pozitivní prediktivní hodnotou a mírou vyvolání u samostatné 2D mamografie a v kombinaci s tomosyntézou. V období od roku 2017 do roku 2019 bylo provedeno 11 894 screeningových vyšetření, z nichž 8 359 žen podstoupilo pouze vyšetření 2D mamografií a zbylých 3 535 žen podstoupilo vyšetření v kombinaci s tomosyntézou. S využitím 3D mamografie byla míra vyvolání vyšší (3,6 %) než u srovnávané 2D technologie (2,6 %). Míra detekce karcinomu prsu byla v obou skupinách stejná, tj. 0,17 %. Pozitivní prediktivní hodnota činila u 3D mamografie 6,5 % a u 2D 4,7 % [25].

Prof. Hofvind a kol. ve své studii porovnávají digitální tomosyntézu první generace včetně dvourozměrných syntetických mamogramů s digitální mamografií. Pro tento norský výzkum byla použita randomizovaná kontrolovaná studie. Randomizace se zúčastnilo celkem 29 453 žen ve věku 50-69 let. Jednalo se o dvojité zaslepenou studii,

kdy radiolog ani pacientky nevěděli, jakou diagnostickou technologii podstupují. Po randomizaci byly vyloučeny pacientky s předchozím karcinomem prsní tkáně a ženy, které informovaly lékaře o příznacích. Do analýzy bylo tedy zahrnuto 28 749 žen, z čehož 14 380 podstoupilo diagnostiku pomocí digitální tomosyntézy a 14 369 pacientek pomocí digitální mamografie. Vyšetření 3D mamografií odhalilo 95 případů karcinomu prsu a digitální mamografií bylo diagnostikováno 87 případů. Podíl karcinomu prsu se v této studii mezi skupinami významně nelišil. K lepšímu pochopení účinku digitální tomosyntézy prsu v populačním screeningu karcinomu prsu jsou zapotřebí ekonomické analýzy [26].

Nehmat Houssami a kol. se v roce 2016 zabývali publikací, kde shrnuli údaje o tomosyntetickém screeningu prsní tkáně s vysokou denzitou, jelikož hustá prsní tkáň zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu. Cílem bylo odhadnout přírůstkovou detekci vysoce denzní prsní tkáně přisuzovanou tomosyntéze ve srovnání se standardní 2D-mamografií. Byla provedena meta-analýza z prospektivních studií, v které tomosyntéza vykazala významnou přírůstkovou detekci karcinomu prsu (3,9/1000). Naopak studie zabývající se standardní 2D mamografií přinesly výsledek 1,4/1000 screeningů. Tyto fakta dokazují významně vyšší detekci karcinomu prsu při použití 3D mamografie [27].

Marinovich a kol. vypracovali meta-analýzu, která shromažďuje studie srovnávající tomosyntézu a 2D mamografii u asymptomatických žen. Do meta-analýzy bylo zahrnuto 17 studií v letech 2009-2017 a celkem 1 009 790 pacientek. Přírůstková detekce karcinomu prsu s využitím tomosyntézy byla výrazně vyšší než u 2D mamografie. Tato meta-analýza přinesla závěr, že využití tomosyntézy zvyšuje míru detekce karcinomu [28].

## **2.6.2 Porovnání obdržené radiační dávky**

Obdržená radiační dávka mamografického screeningu závisí na hustotě prsu a použité technologii. Tato část kapitoly obsahuje studie, které porovnávají radiační dávku s využitím 2D a 3D mamografie.

Účelem studie Mkmali a kol. bylo porovnat střední dávku v prsních žlázách a celkovou efektivní dávku s využitím tomosyntézy a standardní 2D mamografie. K simulaci stlačených prsou byly použity dva fantomy prsu z polyethylenu naplněné termoluminiscenčními dozimetry s vysokou citlivostí. Dávky záření byly měřeny ze 4 pohledů pro každou použitou technologii (kranikaudální a mediolaterální šikmé projekce pro každý prs). Střední radiační dávka pro 2D mamografii činila 2,8 mGy. S využitím digitální tomosyntézy byla střední radiační dávka vyšší (3,6 mGy), stejně jako radiační dávky přilehlých orgánů (brzlík, plíce, slinné žlázy, štítná žláza). Použití trojrozměrného mamografu zvyšuje efektivní dávku jednoho vyšetření o 22 %.



Efektivní dávka pro 3D mamografii byla 0,44 mSv a pro standardní mamografii 0,34 mSv [29].

Sheng a kol. v retrospektivní studii zkoumají, jak různá kombinace 2D a 3D technologie ovlivňuje detekci lézí a průměrnou obdrženu radiační dávku prsní žlázy. Studie se účastnilo 81 pacientek s hustotou prsních tkání, které podstoupily oboustranný screening 2D i 3D technologií. Sbíraná data obsahovala rychlost zobrazení lézí, typ prsní žlázy, průměrnou obdrženu dávku a tloušťku komprese. Bylo zjištěno, že průměrná radiační dávka u pacientek se stejným typem žlázy se významně nelišila mezi srovnávanými technologiemi. Kombinace 2D a 3D mamografie vykazala vyšší míru detekce než samotná 2D technologie [30].

### **2.6.3 Analýza nákladové efektivity vybraných studií**

Tato kapitola shrnuje jednotlivé studie zabývající se nákladovou efektivitou jednotlivých diagnostických technologií karcinomu prsu.

Pashayan a kol. v roce 2018 vytvořili Model Life Table s cílem posoudit poměr přínosů a poškození a nákladovou efektivitu programů screeningu prsu se stratifikovaným rizikem ve srovnání se standardním screeningovým programem založeným na věku a bez screeningu. Byly vytvořeny 3 skupiny intervencí (žádný screening, screening na základě věku a screening podle rizika). Do studie bylo zahrnuto 364 500 žen ve věku od 50 do 85 let. Přírůstkové náklady se lineárně zvyšovaly se snižováním hodnoty rizika ve srovnání s žádným screeningem. Závěrem této studie bylo zjištění, že neposkytnutí screeningu rakoviny prsu ženám s nízkým rizikem by mohlo zlepšit nákladovou efektivitu screeningového programu [31].

Wang a kol. v populačním screeningovém programu vyhodnocují s jakou citlivostí by se digitální tomosyntéza prsu stala nákladově efektivní oproti digitální mamografii. Byl využit mikrosimulační model u žen ve věku 50-75 let, které byly rozděleny do dvou skupin. První skupina zahrnovala pacientky s vysokou denzitou prsní tkáně. Druhá skupina obsahovala celou populaci. Citlivost vyšetření klasickou digitální mamografií se lišila v závislosti na hustotě prsní tkáně od 65 % do 87 %, u 3D mamografie byla citlivost mezi 65-100 %. Uvažovány byly přímé náklady na lékařskou péči, včetně nákladů na screening, biopsii a léčbu. Scénáře byly považovány za nákladově efektivní, pokud přírůstkový poměr nákladové efektivity (ICER) byl nižší než 20 000 EUR za získání roku života (LYG). Pro obě skupiny byl ICER příznivější při zvyšování citlivosti digitální tomosyntézy. Závěrem této studie bylo zjištění, že 3D mamografie je nákladově efektivní u pacientek, které mají hutnou prsní tkáň, pokud je citlivost tomosyntézy alespoň 90% při maximální ceně jednoho screeningového vyšetření 96 EUR [32].

Hunter a kol. zhotovili v USA studii, jejímž účelem bylo zjistit, zda je digitální tomosyntéza nákladově efektivní alternativou k 2D digitální mamografii pro pacienty národního programu Medicare a pro soukromě pojištěné pacientky. Jedná se o retrospektivní analýzu dat v období 2013-2014, do které bylo zahrnuto 6 319 žen. Pacientky se rozhodly podstoupit vyšetření pomocí 3D či 2D mamografie na základě vlastních preferencí a doporučení lékaře. 3655 žen podstoupilo vyšetření tomosyntézou a zbylých 2664 žen 2D mamografií. Náklady na osobu byly přibližně o 40 USD vyšší u skupiny žen podstupující 3D mamografický screening, které využívají obě formy pojištění. Zjištěné náklady však byly nižší pro 3D technologii pro soukromé i vládní pojištění, což vedlo k potenciální úspoře 3,7 milionu USD a 899 000 USD na 100 nalezených karcinomů. Po standardizaci rozdílu v míře detekce karcinomů mezi těmito dvěma skupinami byla 3D mamografie alternativou k standardní mamografii pro soukromé pojištění, ale byla nákladově neefektivní alternativou s ohledem na náklady Medicare [33].

#### **2.6.4 Souhrn analýzy využití 3D mamografie**

Celkem bylo vybráno 14 studií, z nichž se 9 zabývá klinickou účinností, 2 studie porovnávají obdrženu radiační dávku a zbylé 3 studie se zabývají nákladovou efektivitou srovnávaných technologií. Většina studií jsou prospektivní a dvě studie jsou zpracované ve formě meta-analýzy.

V každé vybrané studii je popsán daný cíl, jakým se autoři zabývali, jaké technologie byly porovnávány a výsledky, které jednotlivé studie přinesly. Do každé studie byl zahrnut libovolný počet pacientek většinou od 48 let.

Bylo dokázáno, že mamografický screening v kombinaci s 3D technologií je užitečný pro preventivní programy, aby se snížil počet dalších vyšetření z důvodu překryvu tkání. Digitální prsní tomosyntéza je nová technologie, díky níž dochází k jasnějšímu zobrazení obrysů lézí. Proces zobrazování zahrnuje řadu expozičních nízkých dávek, které jsou v součtu nepatrně vyšší, než je obdržena radiační dávka dvourozměrnou digitální mamografií. Tomosyntéza tedy zvýší dávku záření pacienta, ale je nákladově efektivní alternativou k 2D mamografii. Snižuje počet falešně pozitivních výsledků a má větší potenciál pro zlepšení míry detekce karcinomu prsu. Ovšem závěry některých studií byly jiné, než je předpokládáno, a to v tom, že využití integrované 3D mamografie přineslo více falešně pozitivních výsledků v randomizované kontrolované studii.

### 3 Cíl diplomové práce

Cílem této diplomové práce je zhodnocení nákladové efektivity mamografického screeningu se zaměřením na diagnostickou doplňující 3D technologii – tomosyntézu v České republice. A následné navržení průběhu mamografického screeningového programu se zapojením tomosyntézy jako primární modalit pro ženy s vyšší mírou denzity prsní tkáně.

Před samotnou tvorbou této analýzy bylo zapotřebí splnit dílčí úkoly:

- seznámit se s principy a postupy vyšetření mamografického screeningu v České republice a zahraničí,
- zhodnotit současné důkazy o klinické a nákladové efektivitě využití tomosyntézy,
- popis průběhu mamografického vyšetření v České republice,
- návrh průběhu mamografického screeningu se zapojením tomosyntézy do praxe,
- odhadnout a vypracovat kalkulační list diagnostické modalit tomosyntézy (určit přístrojové, materiální vybavení a personální zabezpečení),
- určení základních elementů ekonomického hodnocení,
- vytvořit adekvátní model pro simulaci,
- určení a sběr klíčových parametrů pro tvorbu hodnocení (nákladová data, vstupní parametry modelování).

## 4 Metody

V této kapitole jsou popsány metody a postupy pro provádění zdravotně-ekonomické analýzy mamografického screeningu pomocí tomosyntézy. Principy těchto metod jsou dále použity v praktické části diplomové práce. Analýza nákladové efektivity (CEA) má za cíl zhodnotit využití tomosyntézy jako primární vyšetřovací modalit u pacientek s vysokou denzitou prsní žlázy. V této kapitole je stanoveno modelovací schéma a jeho základní elementy, z kterých bude modelování vycházet. Dále se tato kapitola zabývá sběrem dat a jednotlivých parametrů pro účel modelování.

### 4.1 Základní elementy ekonomického hodnocení

Před tvorbou konkrétní ekonomické analýzy je třeba zvážit a určit několik vstupních podmínek, z kterých bude následné hodnocení vycházet. Jednotlivé vstupní elementy jsou určeny v tabulce 4.1. a blíže popsány v následujících podkapitolách.

**Tabulka 4.1** Základní elementy ekonomického hodnocení

Cíl hodnocení	Vyhodnotit nákladovou efektivitu tomosyntézy u pacientek s vysokou denzitou prsní tkáně
Perspektiva hodnocení	Plátce
Časový horizont	Celoživotní
Cílová populace	Ženy od 45 let s vyšší mírou denzity prsní tkáně
Komparátor/intervence	2D mamografie/3D mamografie
Diskontace	3 % ročně
Přínos	QALY
Typ hodnocení	Analýza nákladové efektivity

#### 4.1.1 Perspektiva hodnocení

Prvním elementem pro tvorbu nákladové analýzy je určení perspektivy hodnocení, která určuje hledisko, ze kterého jsou zkoumány náklady a účinky hodnocené intervence v dané studii. Perspektiva představuje jeden ze základních parametrů, které danou nákladovou analýzu ovlivňují. Má několik hledisek, které zahrnují různé typy nákladů. Mezi jednotlivé typy se řadí perspektiva pacienta, poskytovatele péče, plátce, celého zdravotního systému či perspektiva celospolečenská.

Pro vytvoření nákladové analýzy je v této práci uvažována perspektiva plátce zdravotní péče, kterou představují zdravotní pojišťovny. Důvodem vybrání

této perspektivy hodnocení je případné zařazení dané modality do seznamu intervencí hrazených z veřejného zdravotního pojištění v České republice.

#### 4.1.2 Časový horizont

Dalším elementem pro tvorbu ekonomického hodnocení je určení dostatečně dlouhého časového intervalu. Jedná se o dobu, na kterou se vztahují veškeré náklady a přínosy vztažené k dané intervenci. Délka časového horizontu by měla být dostatečně dlouhá pro zachycení všech možných toků nákladů k umožnění spolehlivých a odůvodněných závěrů týkajících se hodnocení nákladů a přínosů porovnávaných intervencí.

Pro tvorbu zdravotně-ekonomického hodnocení byl aplikován celoživotní časový horizont pro zachycení všech možných nákladů a efektů.

#### 4.1.3 Cílová populace

Jedná se o populaci pacientů, která je uvažována jako příjemce hodnocené intervence. Cílovou populaci lze charakterizovat základními demografickými údaji (věk, pohlaví). Vymezení dané cílové populace by mělo být přizpůsobeno podmínkám klinické praxe, kde je modelování prováděno.

Cílovou populací byly zvoleny ženy od 45 let, což je hranice věku, od které je v České republice mamografický screening hrazen z veřejného zdravotního pojištění ve dvouletých intervalech. Dalším předpokladem cílové populace je vysoká míra denzity prsní tkáně.

#### Denzita prsní tkáně

Jedním z rizikových faktorů vzniku karcinomu prsu je jeho zvýšená denzita. Jedná se o vyšší absorpci rentgenového záření při vyšetření. Jednotlivým pacientkám se na základě mamografického screeningu přiřadí dle BI-RADS jedno ze čtyř písmen, které charakterizuje míru denzity prsní tkáně. Hodnocení se provádí na základě vizuálně odhadovaného obsahu fibroglandulární tkáně prsů. Jednotlivá označení shrnuje tabulka 4.2 [34].

Tabulka 4.2 Označení denzity prsní tkáně

BI-RADS označení	Typ prsní tkáně
A	Tuková tkáň
B	Tukově žlázová tkáň
C	Žlázově skvrnitá tkáň
D	Denzní tkáň

#### 4.1.4 Určení komparátoru

Komparátor označuje technologii, s jakou má být nová technologie porovnávána. Nová technologie se označuje jako hodnocená intervence. Výběr komparátoru a hodnocené intervence vychází z běžné klinické praxe.

V této diplomové práci je za komparátor zvolen aktuální průběh mamografického screeningu s využitím 2D mamografu, který umožňuje dle standardního vyšetření zobrazení prsní tkáně ve 2 základních projekcích. Za hodnocenou intervenci je zvolen mamografický screening s využitím primární modalitě tomosyntézy, která díky pohybu ramene v kyvech snímá prsní tkáň v několika řezech, a tím umožňuje detailnější prostorové zobrazení jednotlivých tkáňových struktur a včasné odhalení ložiska. Jednotlivé diagnostické modalitě jsou podrobněji popsány v podkapitole 2.2.3.

#### 4.1.5 Diskontace

Jedná se o matematický postup, kdy jsou přepočítány a sečteny budoucí výnosy v jednotlivých obdobích na současnou hodnotu s použitím diskontní míry. Využívá se z důvodu poklesu hodnot peněz a efektů v čase. V případě, že je časový horizont studie delší než 1 rok, výše diskontní sazby během dlouhodobých časových horizontů (např. celoživotních) hraje významnou roli. Diskontace se tak může značně promítnout ve výsledcích hodnocení. Obvyklá diskontní sazba používaná v České republice jsou 3 %, proto byla tato hodnota zvolena i pro tvorbu této analýzy [35].

Vztah pro diskontaci lze určit ze vztahu:

$$PV = \sum_{t=1}^N F \frac{1}{(1+r)^t}, \quad (4.1)$$

kde  $PV$  je současná hodnota (Kč),  $F$  hodnota nákladů v roce  $t$  (Kč),  $r$  je meziroční diskontní sazba,  $t$  časové období od 1 do  $N$  (roky),  $N$  je maximální vyšetřovaná doba (roky).

## 4.2 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity je metoda, kterou vyvinuly ve Spojených státech amerických v 50. letech minulého století. Tato metoda dokáže posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti komparátoru a jejím hlavním účelem je zjistit, která varianta dokáže dosáhnout stanovených cílů při co nejmenších nákladech.

Při tvorbě tohoto typu analýzy jsou posuzovány veškeré relevantní (přímé) náklady a přínosy spojené s diagnostikou daného onemocnění. Dochází tedy k inkrementálnímu zkoumání poměru nákladů a přínosů, což umožňuje pozorovat změny na výstupu u dvou předem určených technologií. Základním výstupem hodnocení nákladové efektivity je

odhad celoživotních nákladů a QALY a dále inkrementální poměr nákladové efektivity (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) zobrazující náklady na získané QALY [36; 37].

### 4.2.1 Princip CEA

Pro tvorbu této analýzy je potřeba znát náklady na hodnocenou intervenci a náklady v souvislosti s užíváním stávající intervence, která je považována za diagnostický standard. Principem analýzy nákladové efektivity je vytvoření vztahu mezi náklady a přínosy sledované zdravotnické technologie, které jsou pak porovnávány s alternativní technologií [38].

Při používání analýzy efektivity nákladů je počítán přírůstkový poměr nákladů a efektivity (ICER). ICER je možné určit jako dodatečné náklady vynaložené na dodatečnou jednotku zlepšení zdravotního stavu, které je možné dosáhnout zvolením navrhované efektivnější varianty.

$$ICER = \frac{C_{intervence} - C_{komparátoru}}{E_{intervence} - E_{komparátoru}} \quad (4.2)$$

## 4.3 Metody sběru dat

Pro účel modelování musí být dodržena pravidla přenositelnosti dat, což jsou výsledky klinických a empirických studií. Meta-analýzy klinických studií, matematické modely a znalecké posudky jsou považovány za nejvalidnější zdroje čerpání dat pro vytváření Markovových modelů. Naopak data nákladová se mohou v různých zemích lišit, z tohoto důvodu není vhodné tyto data přenášet.

Veškerá data pro účel modelování v této diplomové práci byla sbírána retrospektivně. Jednotlivé parametry pro účel modelování byly čerpány pomocí metody analýzy sekundárních dat, které vychází ze zpracování již existujících dat odborných publikací a výzkumů.

Naopak nákladová data byla čerpána pomocí metody primárního sběru dat z mamografického pracoviště Fakultní Thomayerovy nemocnice (FTN) ve dvouletém časovém horizontu v letech 2019-2020. Populace byla vyčleněna pouze na ženy od 45 let, kdy je mamografický screening plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění ve dvouletých intervalech. Za každý měsíc došlo k celkovému součtu všech pacientek od 45 let podstupující mamografický screening. Z daného počtu byly následně vyfiltrovány ženy, u nichž došlo v rámci mamografického screeningu k vykázaní doplňkových zdravotních výkonů. U této vyčleněné skupiny pacientek byla jednotlivě zaznamenávána demografická data (věk, stupeň denzity prsní tkáně). Dále byly

zaznamenávány vykázané zdravotní výkony, kterými každá pacientka podstoupila v rámci mamografického screeningu. Jednotlivé zdravotní výkony mamografického screeningového vyšetření se vykazují pojišťovnám v souladu s vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 134/1998 Sb. a jejich přehled znázorňuje tabulka 4.3. Standardní vyšetření mamografického screeningu zahrnuje pouze výkony 89223 a 89814. Pokud není nález jednoznačný, lze doplnit vyšetření pomocí dalších zobrazovacích modalit (89225, 89510, 89715). Zdravotní výkon 89813 se vykazuje v souvislosti s podrobnou analýzou obrazové dokumentace s popisem snímků na žádost ošetřujícího lékaře. Závěrem zkoumání každé pacientky bylo určení faktu, zda byl nález pacientky pozitivní či negativní.

Zdravotní výkony 89512 a 89180 se vykazují v souvislosti s diagnostickou mamografií, která je indikována u žen v případě klinických příznaků. Diagnostická mamografie se provádí bez ohledu na věk a nemusí být provedena na akreditovaném screeningovém pracovišti. Zdravotní výkon 89512 je indikován a hrazen z veřejného zdravotního pojištění pouze v případě klinických příznaků choroby prsů, či při vysokém riziku vzniku karcinomu prsu. Zdravotní výkon 89180 se využívá při jednostranném vyšetření pacientů s klinickými příznaky, které poukazují na vysokou pravděpodobnost ZN, nebo u pacientů s již diagnostikovaným ZN [39].

**Tabulka 4.3 Zdravotní výkony mamografického vyšetření**

<b>Kód</b>	<b>Popis zdravotního výkonu</b>
89223	Screeningová mamografie digitální (obě strany, každá ve dvou projekcích)
89814	Druhé čtení mamografických snímků
89225	Doplňující mamografie ke screeningové mamografii digitální
89813	Konzultace nálezu rentgenologem
89510	UZ prsů jako doplněk screeningové mamografie (včetně spádových uzlin)
89314	Perkutánní punkce nebo biopsie prsu řízená radiodiagnostickou metodou
89512	UZ prsů včetně spádových uzlin
89180	Diagnostická digitální mamografie nebo duktografie (1 strana)
89715	MR zobrazení krku, hrudníku, břicha, pánve (včetně scrota a mammy)

## **4.4 Kalkulace nákladů**

Náklady jsou ve zdravotnictví klasifikovány jako přímé, nepřímé a nehmotné. Náklady, které vstupují do studie, jsou odvozeny od perspektivy analýzy. Relevantními náklady v této analýze jsou především přímé náklady. Jedná se o medicínské náklady, které jsou vynakládány z veřejného zdravotního pojištění na diagnostiku karcinomu prsu hodnocené a srovnávané intervence.



Kalkulace a přiřazování přímých nákladů jednotlivým stavům modelu probíhalo na základě postupu mamografického screeningu v České republice a na perspektivě plátce, pro kterou byly náklady vyčísleny.

### **Kalkulace vykázaných zdravotních výkonů screeningové mamografie**

V diplomové práci došlo ke kalkulaci cen jednotlivých zdravotních výkonů, které jsou vykázány pouze v souvislosti se screeningovou mamografií, nikoli diagnostickou, z důvodu návrhu zapojení tomosyntézy do preventivního screeningového programu.

Pomocí elektronické databáze registračních listů zdravotních výkonů byly určeny jejich bodové hodnoty. Následně došlo ke kalkulaci výsledné úhrady zdravotního výkonu pomocí příslušného vzorce, kde parametrem nutným k určení cen výkonů byla výše úhrady za bod dle jednotlivých odborností (806 a 809). Tento parametr se nazývá *hodnota bodu* a vychází z vyhlášky č. 396/2022 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2022.

$$\text{Cena výkonu} = \text{Bodová hodnota výkonu} * \text{hodnota bodu} \quad (4.3)$$

### **Kalkulace nákladů 3D mamografie**

Mamografické vyšetření pomocí 3D zobrazovací technologie nebylo doposud uznáno samostatnou vyšetřovací metodou, a proto neexistuje určený zdravotní výkon, pomocí kterého by se toto vyšetření vykazovalo zdravotním pojišťovněm. FTN vykazuje vyšetření pomocí tomosyntézy jako doplňkové vyšetření ke screeningové digitální mamografii (zdravotní výkon 89225). V diplomové práci došlo k odhadu a výpočtu kalkulačního listu vyšetření 3D mamografií. Při tvorbě kalkulačního listu došlo k určení personálního, materiálního a přístrojového vybavení a následně k jejich nákladové kalkulaci dle příslušných vzorců.

Dle vyhlášky č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, se ke kalkulaci bodové hodnoty zdravotních výkonů přičte navíc položka navýšení osobních nákladů. Navýšení se vypočte jako součinu minutové sazby nositelů výkonu v daném výkonu ( $MS_i$ ), hodnoty odpovídající indexu daného nositele ( $I_i$ ), času daného nositele výkonu ( $\check{C}n_i$ ) a hodnoty navýšení ( $X_i$ ). Navýšení se zaokrouhluje na celé body a přičítá k přímým nákladům výkonu. Dalšími parametry vycházející ze seznamu výkonů číselníku VZP, které ovlivňovaly kalkulaci bodové hodnoty za výkony byly body za výkon, čas výkonu ( $\check{C}V$ ) a minutová režijní sazba ( $R_o$ ) určená dle příslušných odborností (806 a 809). Přímé náklady ( $P$ ) zahrnují součet nákladů na přístroj a jeho údržbu a spotřebovaný zdravotnický materiál.

Kalkulace bodové hodnoty zdravotního výkonu probíhala dle vztahu:

$$\sum_{i=1}^n (I_i * MS_i * \check{C}N_i) + \check{C}V * R_o + P. \quad (4.4)$$

Přičemž jednotlivé výpočty materiálního, přístrojového a personálního zabezpečení lze vyjádřit pomocí příslušných vzorců. Veškeré náklady jsou kalkulovány v Kč a vyjádřeny v bodech. Personální náklady  $C_p$  (Kč) se vyjádří dle vzorce:

$$C_p = \sum t * HM, \quad (4.5)$$

kde  $t$  (h) vyjadřuje odpracovaný čas pracovníka a  $HM$  (Kč) označuje hrubou mzdu daného zaměstnance.

Následující vzorec představuje vyjádření materiálních nákladů  $C_m$  (Kč),

$$C_m = \sum P * m, \quad (4.6)$$

kde  $P$  (Kč) označuje cenu určeného materiálu a  $m$  (ks) je množství daného materiálu spotřebovaného při vyšetření 3D mamografií.

Pro výpočet celkových nákladů je nutné uvažovat náklady na vyšetření přístrojem 3D mamografie. K tomuto odhadu byly použity veřejně dostupné pořizovací ceny o nákupu přístroje 3D mamografie v České republice a procentuální podíl servisních nákladů na této ceně stanovené dle veřejných zakázek. Náklady na vyšetření 3D mamografií  $C_{př}$  (Kč) byly vypočteny dle příslušného vztahu:

$$C_{př} = \frac{P_{poř} + C_{serv}}{N_v * \check{z}ivotnost}, \quad (4.7)$$

kde  $P_{poř}$  (Kč) je pořizovací cena 3D mamografie,  $C_{serv}$  (Kč) představuje servisní náklady daného přístroje,  $N_v$  (Kč) je počet výkonů za 1 rok a  $\check{z}ivotnost$  (roky) je udávaná doba životnosti 3D mamografie.

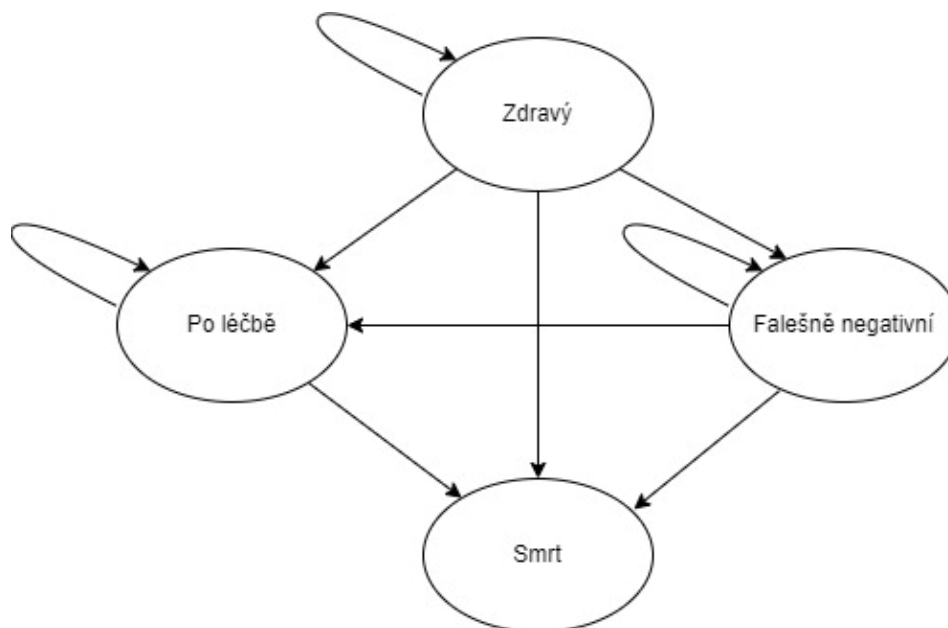
Následně došlo ke kalkulaci výsledné bodové hodnoty dle vzorce (4.4) a ke kalkulaci úhrady zdravotního výkonu pomocí vzorce (4.3).

## 4.5 Modelovací metoda (Markovův model)

Markovův model je analytický rámec, který popisuje opakující se události v čase. Často se využívá v analýzách nákladové efektivity. Jedná se o model pravděpodobnostní, což znamená, že ke změnám dochází vždy s určitými pravděpodobnostmi. Markovovy modely se používají v případě, že známe pravděpodobnost přechodu z jednoho zdravotního stavu do dalšího. Konceptem Markovova modelu je zjednodušení průběhu onemocnění nebo zdravotních komplikací na jednotlivé zdravotní stavy (tzv. health states). Jednotlivé zdravotní stavy jsou vždy oceněny příslušnou výší nákladů a příslušným efektem (např. kvalita života). Všechny zdravotní stavy se vzájemně vylučují, tudíž každý jednotlivec zastoupený v modelu se nachází v daném okamžiku

pouze v jednom zdravotním stavu. Časové období Markovova řetězce je rozděleno do rovnocenných časových intervalů (cyklů). Jednotlivci se pohybují mezi zdravotními stavy, jelikož se jejich stav v průběhu času mění [40; 38].

Pro účely hodnocení nákladové efektivity byl v této diplomové práci zrekonstruován Markovův model inspirující se zahraniční studií [41]. Ovály vyznačeny na obrázku 4.1 představují možné zdravotní stavy a šipky představují přechody mezi jednotlivými zdravotními stavy. Vytvořený model v této diplomové práci uvažuje 4 zdravotní stavy – zdravý (bez přítomnosti maligního ložiska), nedagnostikovaný zhoubný novotvar (falešně negativní výsledek), stav charakterizující pacienty po léčbě a smrt. Ženy v průběhu života přecházejí mezi těmito zdravotními stavy v závislosti na přechodových pravděpodobnostech a diagnostických účinností komparátoru a intervenční modalit. Ženy bez onemocnění mohou v následujících letech života zůstat ve zdravé populaci, může se u nich vyskytnout karcinom prsu, který je ihned diagnostikován, či nikoliv (falešně negativní). Nebo mohou zemřít na příčiny specifické pro daný věk.



Obrázek 4.1 Stavový diagram Markovova modelu

#### 4.5.1 Předpoklady modelu

Do vytvořeného modelu vstoupila kohorta hypotetických pacientek od 45 let s hustou prsní tkání. Všechny ženy začínají ve stavu „zdravý“. Jejich přechod mezi jednotlivými zdravotními stavy byl sledován po sobě jdoucích jednoletých cyklech s přiřazením vhodných nákladů a utilit až do smrti (maximálně 55 cyklů, tj. do věku 100 let). Pravděpodobnosti úmrtí z jiných příčin, než karcinom prsu jsou založeny na údajích uváděných Českým statistickým úřadem za rok 2020 [42] a jsou použity napříč všemi zdravotními stavy. Preventivní mamografický screening se v ČR provádí 1x za 2 roky, tato skutečnost byla naprogramována i v modelu. Ve vytvořeném modelu nefiguruje stav

reprezentující falešně pozitivní výsledky, jelikož bylo předpokládáno, že tento stav je identifikován okamžitě prostřednictvím doplňujících vyšetření a pacientky jsou tedy vráceny zpět do zdravé populace. Model předpokládá, že ženy zůstávají ve stavu „falešně negativní“ nejdéle 2 cykly, poté je karcinom prsu identifikován symptomaticky nezávisle na preventivním screeningu. Ve stavu „po léčbě“ se nachází 2 kohorty pacientek. První skupině pacientek byl diagnostikován karcinom prsu v rámci preventivního screeningového programu, ovšem druhá kohorta žen prošla nejprve falešně negativním výsledkem screeningu, ve kterém zůstala maximálně 2 cykly. Z výše uvedených důvodů je v modelu uvažována snížená prognóza a kvalita života pacientek, kterým byl diagnostikován karcinom prsu po falešně negativním screeningu.

Model neuvažuje stav skutečně pozitivních jedinců, jelikož se nejedná o stav, ve kterém by pacientky zůstávaly. Po diagnostikování karcinomu prsu ženy přechází ihned k léčbě, kterou charakterizuje pravděpodobnostní přechod mezi stavy „zdravý“ a „po léčbě“, jemuž jsou přiřazeny odpovídající náklady související s léčbou karcinomu prsu a kontrolním onkologickým screeninem při léčbě.

## 4.5.2 Vstupní parametry

### Kvalita života

V rámci ekonomického hodnocení se nejčastěji používá na straně kalkulace přínosů léčby tzv. koncept QALY (quality-adjusted life years). QALY je funkcí utility a získaných roků života. Kvalita života související se zdravím je důležitým problémem při léčbě rakoviny prsu a hodnoty zdravotního stavu jsou zásadní pro analýzu nákladové efektivity. Pro hodnocení kvality života byly příslušné parametry odvozeny z literatury.

Předpokládá se, že kvalita života jedince bez přítomnosti maligního ložiska je stejná jako u člověka v obecné populaci v závislosti na věku. Kvalita života je velmi proměnlivá v závislosti na věku, a proto byly převzaty obecné utility pro zdravé ženy dle věkových kategorií ze statistického průzkumu Health Survey for England [43]. Ženám s falešně negativním výsledkem, které se nachází v nediagnostikovaném stavu, byly taktéž přiřazeny obecné utility pro zdravé ženy, jelikož se nepředpokládá změna kvality života z důvodu nevědomosti přítomnosti ložiska.

Pacientky po ukončené léčbě nemají stejnou hodnotu utilit jako zdravá populace. Disutility po ukončené léčbě byly převzaty z publikované studie využívající generický dotazník 15D pro určení kvality života dlouhodobých zdravotních stavů [44]. Dále model zohledňuje sníženou kvalitu života pacientek po ukončené léčbě, kterým byl diagnostikován karcinom prsu po falešně negativním výsledku screeningu. Ve vytvořeném modelu se nachází dvě kohorty po léčbě karcinomu prsu. První zdravotní stav zahrnuje pacientky, kterým bylo zhoubné ložisko identifikováno ihned prostřednictvím preventivního mamografického screeningu. A další skupina žen představuje stav, kdy byl karcinom prsu diagnostikován po falešně negativním výsledku.

Existují omezené důkazy o rozdílné kvalitě života pro tyto dvě skupiny. Johnston a kol. uvedl až 15% rozdíl kvality života měřené pomocí vizuálně analogové škály u těchto dvou skupin žen [45]. Gerard a kol. naopak uvedl mezi těmito dvěma zdravotními stavy 7% rozdíl [46]. Na základě těchto údajů bylo v modelu předpokládáno 10% snížení kvality života žen po ukončené léčbě, kterým nebyl karcinom prsu diagnostikován prostřednictvím preventivního programu, tudíž prošly falešně negativním stavem.

**Tabulka 4.4 Utility jednotlivých stavů**

Stav	Utility	Zdroj
Zdravá populace	Dle věkových kategorií	Dle údajů z [43]
Falešně negativní	Stejně jako u zdravé populace	Dle údajů z [47; 48]
Po léčbě (všechny pacientky)	-0,0155	Disutility dle studie [44]
Po léčbě (po FN stavu)	Snížení o 10 %	Odhad dle studií [45; 46]

### Diagnostická účinnost modalit

Pro efektivní mamografický screening jsou stěžejní dva parametry – senzitivita a specifická diagnostických technologií. Senzitivita mamografie určuje pravděpodobnost pozitivního nálezu u skutečně pozitivní osoby. Naopak specifická je pravděpodobnost negativního nálezu u zdravé osoby. Z daných charakteristik vyplývá, že je žádoucí, aby senzitivita i specifická nabývala v rámci screeningového programu vysokých hodnot. Je známo, že citlivost i specifická mamografie závisí na hustotě prsou, jelikož hustá prsní tkáň brání správné interpretaci mamografického snímku. Hodnoty senzitivity a specificity porovnávaných technologií pro tvorbu Markovova modelu byly odvozeny z publikované literatury, která se zabývá diagnostickou účinností obou zobrazovacích modalit pro denzní prsní tkáň [49]. Pomocí těchto parametrů byly v Markovově modelu naprogramovány přechody mezi stavy „falešně negativní“ a „skutečně pozitivní“.

**Tabulka 4.5 Diagnostická účinnost obou modalit**

Diagnostická modalita	Senzitivita	Specifická	Zdroj
2D mamografie	0,78	0,94	Dle údajů z [49]
3D mamografie	0,88	0,93	Dle údajů z [49]

### Prevalence onemocnění

Prevalence onemocnění karcinomu prsu dle věkových kategorií od 45 let byla převzata z Národního onkologického registru ČR a upravena na základě publikovaných studií na prevalenci karcinomu prsu pro denzní typ prsní tkáň [38; 50; 51].

**Tabulka 4.6 Prevalence karcinomu prsu pro denzní prsní tkáň**

Věková kategorie	Podíl v %
45-49	1,52
50-54	2,48
55-59	3,24
60-64	5,16
65-69	7,76
70-74	7,16
75-79	5,05
80-84	3,81
85+	3,76

### Náklady

Pro výpočet nákladů byla stanovena perspektiva plátce. Nákladová data aktuálního průběhu screeningového vyšetření pro denzní prsní tkáň včetně biopsie byla vypočtena na základě sběru dat z mamografického centra FTN. Náklady vstupující do modelového řetězce pro vyšetření 3D mamografií jako primární modality pro ženy s hustou prsní tkání byly taktéž odhadnuty ze sběru dat z FTN, kde se nebralo v úvahu předešlé vyšetření 2D mamografií a předcházejících doplňkových vyšetření. Bodová hodnota zdravotního výkonu s využitím tomosyntézy byla dosazena na základě předešlého výpočtu kalkulačního listu.

Údaje o nákladech na léčbu karcinomu prsu pro stádia I+II byly převzaty z již publikovaných českých zdrojů a vykalkulovány pro rok 2020 na hodnotu 27 260 Kč. V úvahu byly brány celkové náklady na léčbu karcinomu prsu za rok 2020 a procentuální zastoupení pacientek v jednotlivých počátečních stádiích [52; 53].

Četnost onkologického screeningu v průběhu léčby a po ukončené léčbě, a s tím spojené náklady, byly určeny dle konzultací s onkology. Model předpokládá provádění onkologického screeningu po ukončené léčbě každý rok po dobu 10 let.

Veškeré náklady a utility vstupující do modelu byly podle standardní metodiky schválené Státním úřadem pro kontrolu léčiv diskontovány na 3 % ročně, čímž dochází k úpravě budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou hodnotu [35].

**Tabulka 4.7 Hodnoty nákladů v modelu CEA**

<b>Varianty</b>	<b>Vstupní náklady</b>
Vyšetření 2D mamografií	1 998,74 Kč
Vyšetření 3D mamografií	2 137,37 Kč
Screening po léčbě	944,86 Kč
Screening při léčbě	1 910 Kč
Léčba karcinomu prsu	27 260 Kč

### **Přechodové pravděpodobnosti**

Přechodové pravděpodobnosti pro Markovův model byly odvozeny z publikované literatury. Obecná úmrtnost ženské populace specifická pro daný věk byla odvozena z úmrtnostních tabulek ČR zveřejněných Českým statistickým úřadem za období 2019-2020 [42].

Míra přežití a mortalita karcinomu prsu byly převzaty z Kaplan-Maierovy křivky, která charakterizuje míru přežití pacientek s hustými prsy po léčbě karcinomu prsu v 25letém časovém horizontu [54]. Recidiva karcinomu prsu byla taktéž převzata z Kaplan-Maierovy křivky pro denzní prsní tkáň [55]. Ze zmiňovaných zahraničních studií byly extrahovány jednotlivé kumulativní Kaplan-Maierovy křivky, ze kterých byly odvozeny pravděpodobnosti přežití, mortality a rekurence pro jednotlivé roky uvažovaného celoživotního časového horizontu.

Jak již bylo zmíněno výše, model předpokládá sníženou prognózu u žen, kterým byl diagnostikován karcinom prsu po falešně negativních výsledcích. Neexistuje žádná literatura, která by určila rozdílnou prognózu pro jedince po různém počtu falešně negativních výsledků. Některé studie zkoumaly prognózu založenou na tom, zda žena podstoupila mamografický screening či nikoli. Zlepšení prognózy u pacientek vyšetřených mamograficky se ve studiích pohyboval v rozmezí 5-13,1 % [56; 57; 58]. Z těchto údajů model předpokládá zhoršenou prognózu o 10 % u pacientek, kterým nebyl karcinom prsu detekován ihned prostřednictvím mamografického screeningu.

## **4.6 Analýza senzitivity**

Při tvorbě jakékoliv nákladové analýzy je třeba si uvědomit, že některé podmínky použité v modelu se mohou změnit. Analýza citlivosti zohledňuje dopad změn parametrů vstupujících do modelu. Účelem analýzy senzitivity je posoudit, zda jsou výsledky v základním scénáři spolehlivé, nebo že jsou výsledky velmi nejisté. Pomocí analýzy citlivosti získáváme základní informace o chování modelu, jeho struktuře a reakci na změny vstupních parametrů do modelu. Sledováním výsledků získaných po provedení

analýzy citlivosti lze činit odůvodněné závěry o nákladové efektivitě hodnocené intervence [28].

Pro tvorbu senzitivní analýzy je nejjednodušším typem deterministická (jednocestná) varianta, ve které je měněn pouze jeden parametr vstupující do modelu a ostatní parametry zůstávají nezměněny. Pro potřeby zhotovení analýzy citlivosti je nutno určit vstupní proměnné a jejich horní a dolní mez. Mezi vybrané faktory patří vstupní nákladová data obou porovnávaných diagnostických modalit mamografického screeningu, náklady na léčbu a onkologický screening po ukončené léčbě, senzitivita obou zobrazovacích technologií a snížená prognóza onemocnění po falešně negativním výsledku screeningu. Dalšími vybranými parametry jednocestné analýzy senzitivity byly jednotlivé disutility falešně negativního výsledku screeningu a po ukončené léčbě.

Vstupní náklady 2D mamografie byly vyčísleny na základě sběru dat, kdy minimální hodnota vyšetření screeningovou mamografií včetně druhého čtení snímků činí 1 128 Kč. Naopak maximální možná hodnota tohoto vyšetření dosahuje částky 5 916 Kč, kdy zdravotnické zařízení vykáže v souvislosti s mamografickým screeninem veškeré doplňkové zdravotní výkony (ultrazvuk, doplňující mamografie, magnetická rezonance, konzultace nálezu rentgenologem). Horní a dolní mez vstupních nákladů 3D mamografického screeningu byly určeny stejným principem, přičemž bodová hodnota vyšetření touto modalitou byla dosazena na základě předešlého výpočtu v diplomové práci. Maximální hodnota intervenčního průběhu mamografického screeningu činí 5 802 Kč, ve které není započteno vyšetření dvourozměrnou digitální mamografií a doplňující mamografické vyšetření.

Další zkoumanou proměnnou byla senzitivita obou porovnávaných modalit. Hodnoty horních a dolních mezí diagnostické účinnosti byly určeny na základě publikované literatury pro denzní prsní tkáň [49]. Dále jednocestná analýza zkoumala zhoršenou prognózu u pacientek v rozmezí 5–13 %, kterým byl diagnostikován karcinom prsu po falešně negativním výsledku [56; 57; 58]. Hodnoty disutilit po ukončené léčbě u pacientek, kterým byl diagnostikován karcinom prsu symptomaticky (prošly FN stavem), byly variovány na základě dostupných dat [45; 46]. Disutility po ukončené léčbě a náklady na onkologický screening při léčbě byly variovány o  $\pm 30$  % [59].



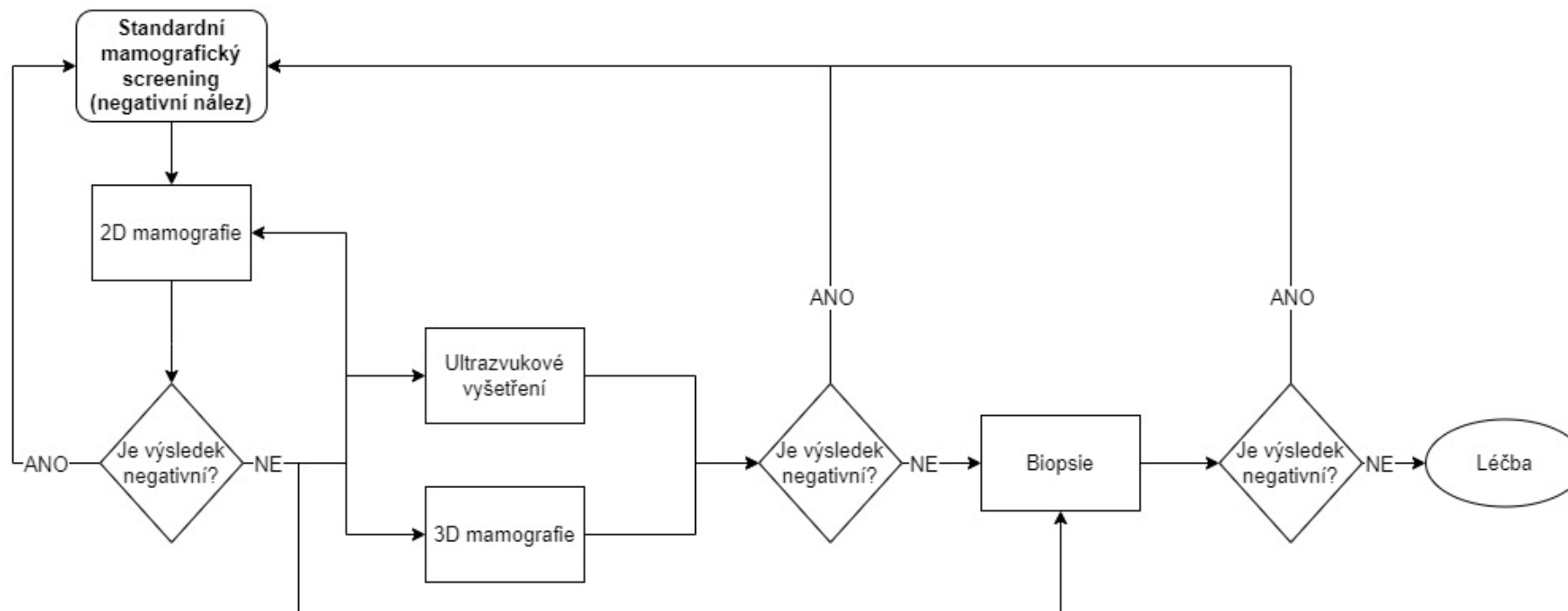
## 5 Výsledky

### 5.1 Průběh mamografického vyšetření

Před samotnou tvorbou nákladové analýzy je stěžejní se seznámit s dosavadním průběhem mamografického screeningového programu v České republice. Součástí této podkapitoly je návrh průběhu screeningového vyšetření se zapojením tomosyntézy jako primární modality u pacientek s vyšším stupněm denzity prsní tkáně.

#### 5.1.1 Popis průběhu screeningového vyšetření ve FTN

Ve Fakultní Thomayerově nemocnici se pacientky na základě žádanky od praktického či gynekologického lékaře objednají na vyšetření do mamografického screeningového centra FTN, kde maximální čekací lhůta je 5 dní. Před vyšetřením pacientka odloží oděv a laborantka ji seznámí s průběhem screeningového vyšetření, jelikož správná poloha prsu je stěžejní pro celkový výsledek. Každé screeningové vyšetření se prvotně provádí pomocí 2D mamografu ve dvou projekcích (kranikaudální a mediolaterální). Po vyšetření může pacientka odejít. Vzniklé snímky jsou prostřednictvím nemocničního informačního systému odeslány k popisu lékaři, přičemž dochází dvojímu čtení každého snímku. V případě negativního nálezu je pacientka poslána zpět do standardního mamografického screeningového centra a je opět vyšetřena za další 2 roky. V případě nejasného nálezu (chybné nastavení, pohybové artefakty, vysoká denzita prsu) je žena pozvána zpět do screeningového centra, kde je jí indikována doplňková diagnostická metoda, kterou je nejčastěji vyšetření ultrasonografické, tomosyntézou, nebo kombinace obou vyšetřovacích modalit. Pokud je nález potvrzen i doplňujícím vyšetřením, existují 2 možnosti. V prvním případě se zhodnotí, že daný nález je benigního charakteru a pacientka je pozvána s odstupem času na další vyšetření pro potvrzení diagnózy a zda nedochází k progresi. V opačném případě při podezření na maligní ložisko je pacientka pozvána na biopsii k odběru vzorku. Biopsie léze se provádí cíleně pod navigací pomocí ultrazvuku. V případě, že je ložisko viditelné pouze mamograficky, lze využít k bioptickému vyšetření mamografický přístroj. Po průchodu vzorku laboratoří je patologem stanovena diagnóza. Pokud je pacientce zjištěna malignita, sejde se multidisciplinární tým, který je složen z radiologa se specializací na mamografii, patologa, onkologa a chirurga. Cílem multidisciplinárního týmu je předložit každé pacientce nejvhodnější individuální terapeutické řešení. Veškeré výsledky o mamografickém vyšetření se zasílají indikujícímu lékaři dané pacientky. Záznamy všech pacientek jsou archivovány po dobu 10 let. Celý proces mamografického screeningového vyšetření ve FTN znázorňuje obrázek 5.1.

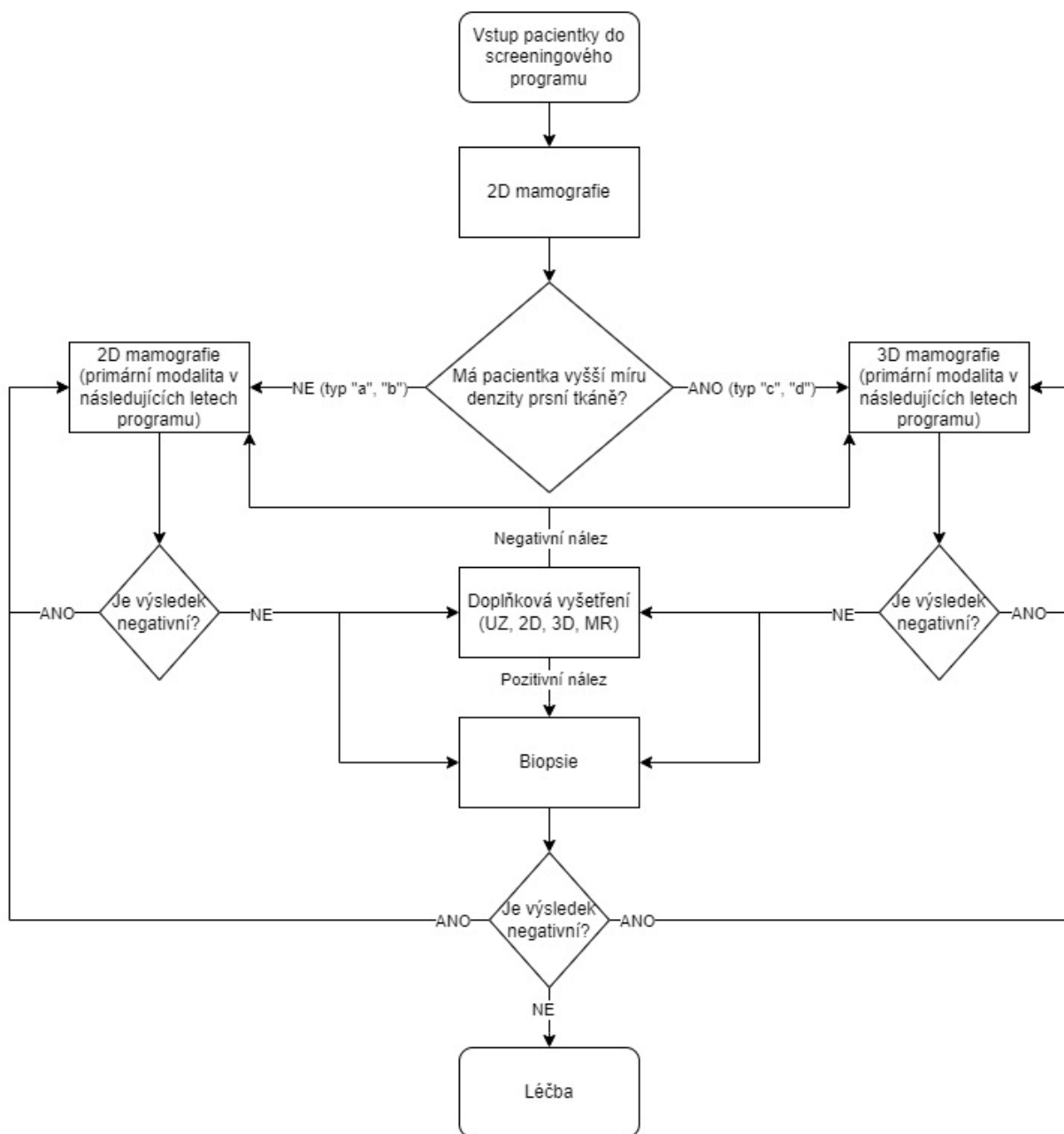


Obrázek 5.1 Aktuální průběh mamografického screeningu ve FTN

### 5.1.2 Popis navrhovaného průběhu mamografického screeningu

Několikrát bylo dokázáno, že screeningové vyšetření s využitím diagnostické modality tomosyntézy snižuje počet falešně negativních výsledků a má větší potenciál pro zlepšení míry detekce karcinomu prsu u žen s vysokou mírou denzity prsní tkáně. Prsní tkáň s vyšší denzitou (typ C a D dle BI-RADS) snižuje senzitivitu 2D mamografie. Důsledkem většího zastoupení vaziva a žlázové tkáně se mohou na mamografickém snímku zastínit malé útvary, které by mohly být zhoubnými novotvary.

V dosavadním procesu dvouletého screeningového programu podstupují pacientky při všech návštěvách mamografických center vyšetření pomocí dvourozměrné mamografie bez ohledu na typ denzní žlázy. V případě nejasného nálezu je jim indikováno doplňkové vyšetření. Z důvodu neexistence samostatného kódu 3D mamografie v databázi zdravotních výkonů, nelze indikovat primárně vyšetření tomosyntézou. Lékaři zaznamenávají k popisu mamogramů jednotlivých pacientek jejich typ prsní tkáně dle klasifikační stupnice BI-RADS. U pacientek s vyšší hustotou prsou je v následujících letech při pravidelném screeningu opět vykázáno vyšetření 2D mamografií a následně 3D mamografií, ačkoli při poslední návštěvě mamografického centra pacientka podstoupila vyšetření tomosyntézou. Obrázek 5.2 znázorňuje navrhovaný průběh screeningového programu se zapojením 3D mamografie jako primární modality u pacientek s vysokou mírou denzity prsní tkáně. Dle navrhovaného modelu by se každé pacientce při vstupním vyšetření do preventivního programu určila míra denzity prsní tkáně. V případě typů „C“ či „D“ by se v následujících letech při pravidelném mamografickém screeningu používala pouze tomosyntéza bez předešlé 2D mamografie. Z tohoto důvodu by se snížila absorbovaná dávka i psychická zátěž pacientky při objednání na doplňková mamografická vyšetření, s čímž souvisí i snížení nákladů v rámci vykazování doplňkových vyšetření.



**Obrázek 5.2** Návrh průběhu mamografického screeningu

## 5.2 Tvorba kalkulačního listu 3D mamografie

Součástí diplomové práce je odhad a tvorba kalkulačního listu vyšetření pomocí mamografického 3D přístroje. Pro výpočet celkových nákladů bylo potřeba určit personální zabezpečení, přístrojové a materiální vybavení.

### 5.2.1 Personální zabezpečení

Většina akreditovaných screeningových center je součástí soukromého sektoru, z tohoto důvodu probíhal výpočet na základě průměrných hrubých měsíčních mezd a hodinových výdělcích jednotlivých zaměstnanců zveřejněných Informačním systémem o průměrných výdělcích (ISPV), který je pod správou Ministerstva práce a sociálních věcí České republiky. V úvahu byla brána mzda lékaře v radiologickém oboru, radiologického asistenta a odborné administrativní pracovnice v oblasti zdravotnictví.

Na základě informací zveřejněných ISPV byla převzata průměrná hrubá měsíční mzda specializovaného lékaře v oboru radiologie ve výši 91 557 Kč, radiologického asistenta 52 258 Kč a odborné administrativní pracovnice v oblasti zdravotnictví byla stanovena průměrná hrubá měsíční mzda v roce 2021 na částku 33 452 Kč [60].

Z průměrných hrubých měsíčních mezd byl stanoven průměrný hodinový výdělek každého zaměstnance na základě zveřejněných informací ISPV. Jedná se průměrný hodinový výdělek vypočtený z mezd za poslední čtvrtletí sledovaného období roku 2021 a používaný pro výpočet náhrad mezd v následujícím čtvrtletí roku. Tabulka 5.1 znázorňuje personální náklady na vyšetření 1 pacienta 3D mamografií, které byly vypočteny dle vzorce ( 4.5 ). Personální náklady z perspektivy poskytovatele péče by činily za jeden zdravotní výkon vyšetření 3D mamografií 448 Kč. Pro následný výpočet bodové hodnoty jsou stěžejní časové dotace pro určení celkového času výkonu. Jednotlivé časové dotace související s vyšetřením a následným popisem snímků byly stanoveny po konzultaci s lékaři a jsou navýšeny oproti 2D mamografii, jelikož výsledkem jsou detailnější snímky v několika rovinách, které jsou náročnější na interpretaci.

**Tabulka 5.1 Personální náklady na vyšetření jednoho pacienta 3D mamografií**

Zaměstnanec	Časová dotace (min)	Průměrný hodinový výdělek (Kč)	Personální náklady
<i>Výkon 3D mamografie</i>			
Radiologický asistent	15	292,93	73,23 Kč
Lékař	25	513,79	214,08 Kč
Administrativní pracovnice	10	193,59	32,27 Kč
<i>Druhé čtení mamografických snímků</i>			
Lékař	15	513,79	128,45
<b>Celkem:</b>			<b>448,03 Kč</b>

### 5.2.2 Spotřební materiál mamografického centra

Pro mamografické vyšetření s využitím tomosyntézy byl určen spotřební materiál. Nákladové položky a množství spotřebovaného materiálu byly stanoveny dle konzultací s pracovníky mamografického centra. Spotřeba materiálu na mamografické vyšetření je minimální. Vztahuje se pouze na dezinfekci a prostředky k očištění ploch přístrojů, které přicházejí do styku s pokožkou pacientek. Výsledná kalkulace nákladů spotřebního materiálu byla spočtena dle vzorce ( 4.6 ).

**Tabulka 5.2 Materiální náklady na vyšetření jednoho pacienta 3D mamografií**

Materiál	Množství	Nákupní cena	Cena
Dezinfekce	5 ml	129 Kč/500 ml	1,29 Kč
Buničina	5ks	930 Kč/2000 ks	2,33 Kč
<b>Celkem:</b>			<b>3,62 Kč</b>

### 5.2.3 Přístrojové vybavení

Pro výpočet nákladů vyšetření přístrojem bylo potřeba určit pořizovací ceny a servisní náklady 3D mamografie. Pořizovací ceny přístroje s tomosyntézou byly určeny na základě ukončených veřejných zakázek, které jsou zveřejněny ve Věstníku veřejných zakázek. Servisní náklady byly určeny na základě kupních smluv, kde je uvedena celková kupní cena včetně servisních nákladů. Pro tomosyntézu byl procentuální podíl servisních nákladů odhadnut na 34 %. Tabulka 5.3 shrnuje celkové kupní ceny a servisní náklady tomosyntézy.

**Tabulka 5.3 Pořizovací ceny a servisní náklady 3D mamografu**

Zdravotnické zařízení	Celková kupní cena (bez DPH)	Servisní náklady (bez DPH)	Zdroj
Nemocnice Pardubického kraje, a.s.	7 018 600 Kč	2 386 324 Kč	[61]
Nemocnice Nové Město na Moravě, p.o.	7 120 000 Kč	2 420 800 Kč	[62]

Životnost přístroje je určena na 8 let a servisní služby jsou uzavřeny dle smluv po dobu 6 let. Za rok 2020 se ve Fakultní Thomayerově nemocnici provedlo v diagnostické i screeningové mamografii celkem 155 vyšetření pomocí tomosyntézy. Pokud by byla 3D mamografie zapojena do screeningového programu jako primární modalita u pacientek s vyšší mírou denzity prsní tkáně podle obrázku 5.2, byl by počet výkonů přístrojem vyšší. Váša ve své studii uvádí procentuální zastoupení žen účastnící se screeningového programu v ČR s vyšším stupněm denzity prsní tkáně na cca 15 % [34]. Kritériem akreditace mamografických center je vykázat alespoň 6 000 screeningů (pacientek) ročně. Z těchto údajů bylo odhadnuto, že ročně navštíví mamografické centrum cca 900 pacientek s mírou denzity „C“ a „D“

Po stanovení pořizovací ceny, servisních nákladů, životnosti přístroje a počtu výkonů za rok došlo k výpočtu nákladů na vyšetření přístrojem 3D mamografie pomocí vzorce (4.7).

**Tabulka 5.4 Náklady na vyšetření přístrojem**

Celková kupní cena (Kč)	Životnost (roky)	Počet výkonů/rok	Celkové náklady na přístroj
7 018 600	8	900	974,81 Kč

#### 5.2.4 Odhad bodové hodnoty zdravotního výkonu 3D mamografie

Výsledná bodová hodnota výkonu se vypočte jako součet přímých, osobních a režijních nákladů dle vzorce (4.4). Přímé náklady zahrnují součet nákladů na přístroj a jeho údržbu a náklady na spotřebovaný zdravotnický materiál při vyšetření. Režijní náklady se vypočtou jako součin času výkonu a minutové režijní sazby. Minutové režijní sazby k výkonům odbornosti 806 dle vyhlášky č. 243/2021 Sb. kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů, je přiřazena hodnota ve výši 4,91 bodu za jednu minutu času výkonu. Osobní náklady nositelů výkonů se vypočtou jako součin hodnoty indexu nositele, základní minutové sazby a času nositele

výkonu. Hodnota indexu je stanovena dle vyhlášky na 3,5. Základní minutová sazba nositele výkonu je stanovena na 2,6814 bodu.

Ve výkonu jsou kalkulovány pouze osobní náklady jednoho nositele výkonu – lékaře. V případě, že je nositelem výkonu lékař, nejsou do výkonu kalkulovány osobní náklady nelékařských zdravotních pracovníků a jiných odborných pracovníků [63].

Tabulka 5.5 shrnuje hodnoty osobních, režijních, přímých nákladů a výslednou bodovou hodnotu mamografického vyšetření 3D zobrazovací modalitou. Odhad bodové hodnoty 3D screeningové mamografie je o 616 bodů vyšší než je bodová hodnota 2D digitální screeningové mamografie. Celková cena tohoto zdravotního výkonu v odbornosti 806 by činila 1 677,9 Kč. Výnos zdravotnického zařízení, který by vykázal zdravotní výkon 3D mamografie včetně druhého čtení mamografických snímků, by činil 1 861 Kč.

**Tabulka 5.5 Odhad bodové hodnoty výkonu 3D screeningu**

<b>Osobní náklady nositele výkonu</b>	<b>Režijní náklady výkonu</b>	<b>Přímé náklady</b>	<b>Bodová hodnota</b>
234,62	196,4	978,43	<b>1 410</b>

### **5.3 Kalkulace nákladů zdravotních výkonů screeningové mamografie**

Pro stanovení cen jednotlivých zdravotních výkonů je stěžejní získat jejich bodové hodnoty, které jsou zveřejněny v registračních listech zdravotních výkonů. Následně po určení příslušných bodových hodnot lze vyjádřit celkovou cenu daných zdravotních výkonů dle vztahu ( 4.3 ). Dle vyhlášky č. 396/2022 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2022, byla stanovena hodnota bodu pro odbornost 806 na 1,19 Kč. Služby poskytované v odbornostech 809 (89813) podle seznamu výkonů stanoví hodnotu bodu ve výši 1,27 Kč. Zdravotnímu výkonu 89715 je stanovena hodnota bodu na 0,60 Kč.

Přehled vykázaných výkonů mamografického pracoviště shrnuje tabulka 5.6.



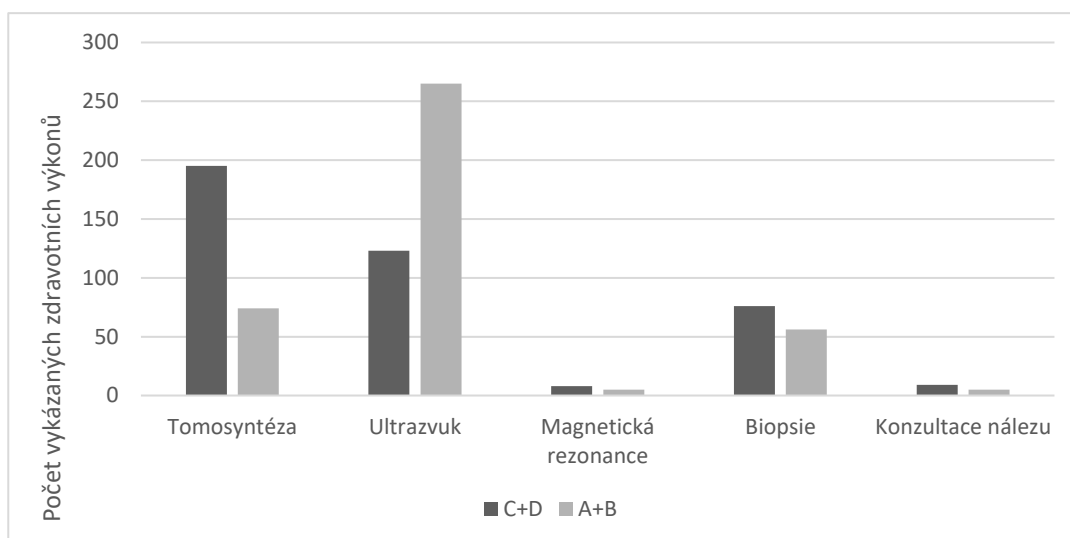
**Tabulka 5.6 Kalkulace cen vykázaných zdravotních výkonů mamografického vyšetření**

<b>Kód</b>	<b>Zdravotní výkon</b>	<b>Bodová hodnota</b>	<b>Cena výkonu</b>
89223	Screeningová mamografie digitální	794	<b>944,86 Kč</b>
89814	Druhé čtení mamografických snímků ve screeningu	154	<b>183,26 Kč</b>
89225	Doplňující mamografie k digitální mamografii	397	<b>472,43 Kč</b>
89813	Konzultace nálezu rentgenologem	130	<b>165,10 Kč</b>
89510	UZ prsů jako doplněk screeningové mamografie	315	<b>374,85 Kč</b>
89314	Biopsie řízená pod rdg metodou	552	<b>656,88 Kč</b>
89715	MR zobrazení mammy	5474	<b>3 284,40 Kč</b>

Každé mamografické pracoviště vykáže za standardní screeningové mamografické vyšetření 2 výkony (89223 a 89814) s hodnotou 948 bodů. Celkový výnos na jednoho pacienta podstupující mamografický screening je tedy 1 128,28 Kč. Za pacienta vyšetřeného mamograficky, kterému je indikováno doplňující UZ vyšetření získá poskytovatel 1 502,97 Kč. Naopak pokud je pacientovi indikován doplňující výkon 89225 s využitím 2D mamografie nebo tomosyntézy, tak mamografické pracoviště získá částku 1 600,55 Kč. Při nejasných nálezech může být mamograficky vyšetřenému pacientovi indikováno ultrazvukové vyšetření v kombinaci s doplňkovou 2D či 3D mamografií. V tomto případě je celkový výnos mamografického pracoviště na jednoho pacienta 1 975,4 Kč.

### **5.3.1 Analýza sběru dat**

Za období 2019 a 2020 došlo ve FTN retrospektivně ke sběru dat o 547 pacientkách, které byly indikovány na doplňková vyšetření z důvodu nejasného nálezu po standardním mamografickém vyšetření. U jednotlivých pacientek byl zaznamenán věk, denzita prsní tkáně a veškeré zdravotní výkony, které pacientka podstoupila v rámci screeningového programu. Z celkového počtu bylo 299 pacientek s nízkou mírou denzní žlázy (typ A+B) a u 248 pacientek byl zaznamenán vyšší stupeň denzity (typ C+D). Za sledované období byl 269krát vykázan zdravotní výkon 3D mamografií a 388 pacientek podstoupilo ultrasonografické vyšetření. Obrázek 5.3 znázorňuje zdravotní výkony, které byly pacientkám doplněny po standardním vyšetření mamografického screeningu podle stupně denzity prsní tkáně. Je patrné, že lékaři ve FTN o 62 % více indikují vyšetření tomosyntézou u pacientek s vyšší mírou denzity prsní tkáně než u pacientek s nižším stupněm. Naopak u žen s typy A+B se ve větší míře indikuje doplňkové ultrasonografické vyšetření.

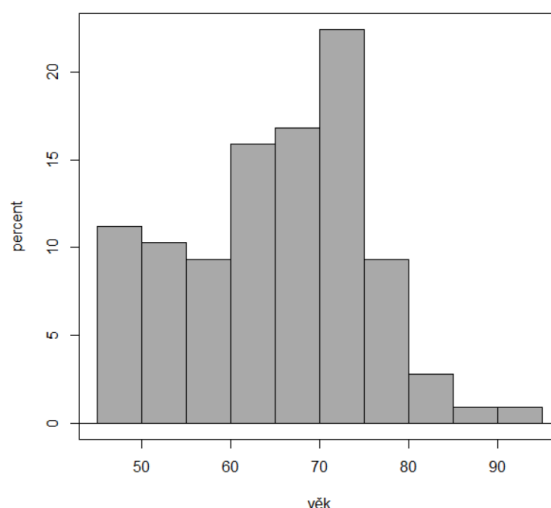


**Obrázek 5.3 Četnost jednotlivých diagnostických procedur dle míry denzity**

O každé pacientce byl zaznamenán údaj, zda byl její nález po preventivním vyšetření a případně provedené biopsii pozitivní či negativní. Z celkového počtu zkoumaných pacientek bylo diagnostikováno celkem 108 zhoubných novotvarů. Ze zaznamenaných dat bylo potvrzeno, že výskyt zhoubného novotvaru je závislý na denzitě prsní tkáně, vyšší zastoupení ZN měly pacientky s vysokou mamografickou denzitou, která je silným rizikovým faktorem rakoviny prsu. Karcinom prsu ve velké míře postihuje ženy v produktivním věku. Incidence tedy narůstá s věkem a maximum se objevuje v období 60–74 let, což dokazuje i vzorek sběru dat ve FTN. Na obrázku 5.4 je znázorněn histogram vytvořen ze sběru dat z mamografického centra FTN, který charakterizuje procentuální incidenci karcinomu prsu v závislosti na věku pacientek. Je známo, že vyšší hustotu prsní tkáně mají ženy v nižším věku a přirozeně se snižuje s rostoucím věkem a menopauzou. Ovšem tuto skutečnost se z datového souboru z FTN nepodařilo potvrdit z důvodu malého vzorku dat o pacientkách v nižším věku.

**Tabulka 5.7 Absolutní četnost výskytu ZN podle hustoty prsu a věkové kategorie a relativní četnost hustoty prsu dle věkové kategorie**

	Pozitivní nález	Negativní nález		
<i>Denzita prsu</i>				
A+B	46	253		
C+D	62	186		
<i>Věková kategorie</i>			<i>A+B</i>	<i>C+D</i>
40-50	12	128	49,3 %	50,7 %
51-60	22	131	54,2 %	45,8 %
61-70	35	106	58,2 %	41,8 %
71-80	34	63	55,7 %	44,3 %
81-90	4	10	64,3 %	35,7 %
91+	1	1	100 %	0 %

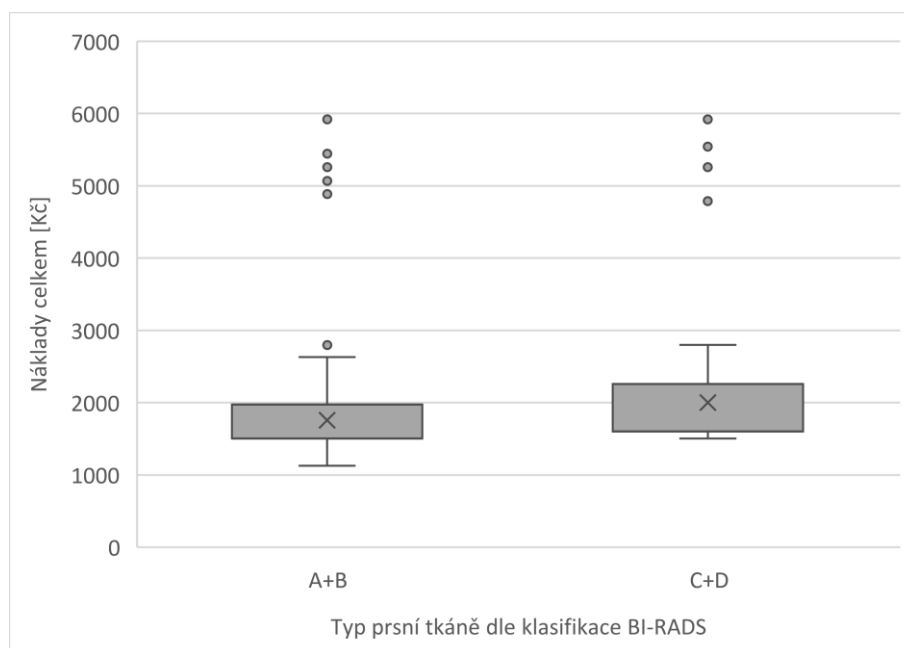


Obrázek 5.4 Procentuální incidence karcinomu prsu dle věku

O jednotlivých pacientkách byly zaznamenány za sledované období veškeré zdravotní výkony, které pacientka podstoupila v souvislosti s mamografickým screeningem. Následně došlo k výpočtu nákladů každé pacientky pomocí bodových hodnot zdravotních výkonů a příslušných hodnot bodů. Z perspektivy zdravotní pojišťovny jsou průměrné náklady bez ohledu na typ prsní tkáně 1 867,14 Kč. Pro typ prsní tkáně A+B činí průměrné náklady 1 758 Kč a medián 1 502,97 Kč. Nejnižší částka, kterou ZP uhradila v souvislosti s mamografickým screeningem, je 1 128 Kč. Tato částka je za standardní vyšetření, kdy je vykázan zdravotní výkon vyšetření digitální 2D mamografií včetně druhého čtení snímků. Naopak nejvyšší částka se vyšplhala až k 5 916,68 Kč. U pacientek, za které plátce uhradil nejvyšší možnou částku, mamografické centrum vykazalo všechny doplňkové zdravotní výkony včetně biopsie, která potvrdila maligní ložisko. Pro typ prsní tkáně C+D činí průměrná hodnota 1 998,74 Kč a medián nákladů ZP pro pacientky s hustými prsy je 1 600,55 Kč.

Tabulka 5.8 Popisná statistika nákladů vykázaných zdravotních výkonů dle hustoty prsou

Hodnoty	Náklady ZP	
	A+B	C+D
Průměrná hodnota	1 758,00 Kč	1 998,74 Kč
Směrodatná odchylka	578,82 Kč	719,58 Kč
Minimální hodnota	1 128,12 Kč	1 502,97 Kč
Medián	1 502,97 Kč	1 600,55 Kč
Maximální hodnota	5 916,68 Kč	5 916,68 Kč



Obrázek 5.5 Boxplot nákladů z perspektivy plátce dle stupně denzity prsní tkáně

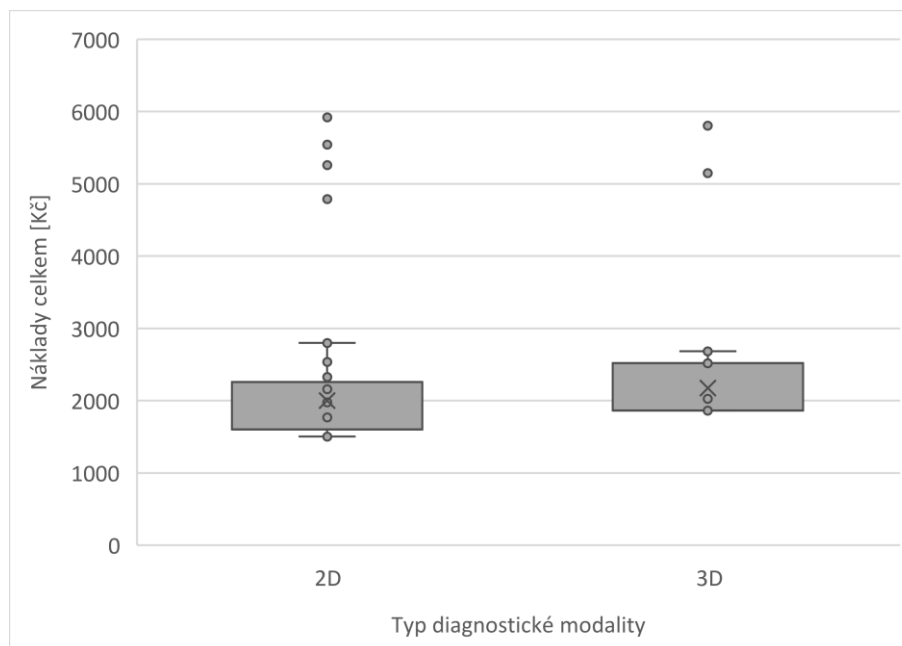
### 5.3.2 Odhad nákladů vyšetření 3D mamografií

Pro následné hodnocení nákladové efektivity je třeba vykalkulovat náklady spojené s 3D vyšetřením. Pro kalkulaci nákladů byl použit vzorek dat z FTN vyfiltrován na pacientky s vyšší mírou denzity prsní tkáně. Do výpočtu nebyly uvažovány vykázané zdravotní výkony před vyšetřením 3D mamografií (2D mamografie, ultrazvuk). Bodová hodnota tohoto zdravotního výkonu byla dosazena na základě předešlé tvorby kalkulačního listu této modality (1410 bodů). Tabulka 5.9 shrnuje popisnou statistiku nákladů z perspektivy plátce pro vyšetření 3D mamografií pro denzní prsní tkáň. Minimální částka, kterou by ZP uhradila za jedno mamografické vyšetření tomosyntézou, je 1 861 Kč. Tato částka zahrnuje pouze zdravotní výkon 3D mamografie včetně druhého čtení snímků. Průměrná hodnota činí 2 173,63 Kč.

Tabulka 5.9 Popisná statistika nákladů ZP pro 3D mamografii

Hodnoty	Náklady ZP
Průměrná hodnota	2 173,63 Kč
Směrodatná odchylka	650,64 Kč
Minimální hodnota	1 861 Kč
Medián	1 861 Kč
Maximální hodnota	5 802,44 Kč

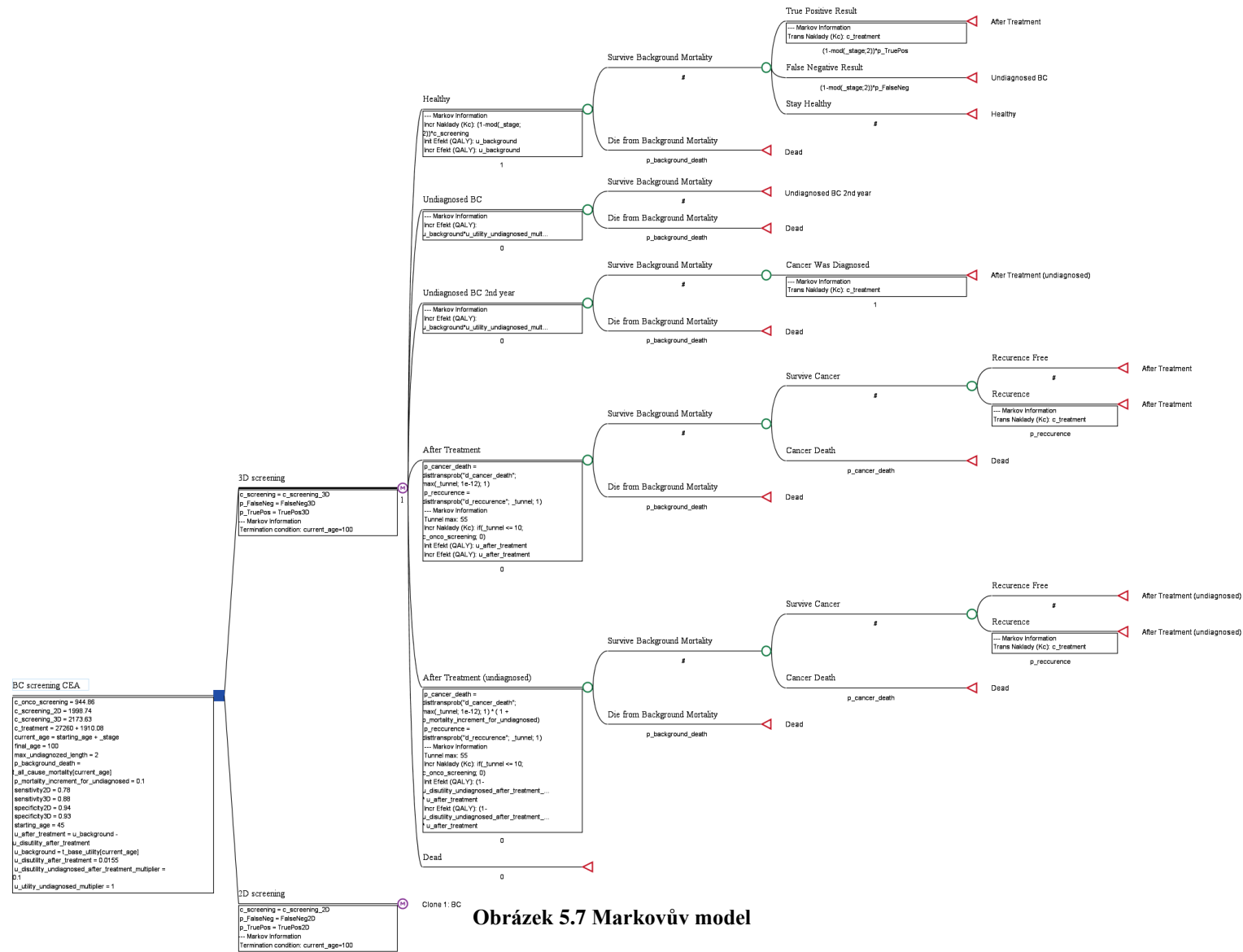
Obrázek 5.6 znázorňuje porovnání nákladů z perspektivy zdravotní pojišťovny obou hodnocených modalit. Na první pohled je patrné, že náklady na vyšetření 3D mamografií jsou vyšší.



Obrázek 5.6 Boxplot nákladů ZP dle typu modality pro denzitu typu C+D

## 5.4 Analýza nákladové efektivity

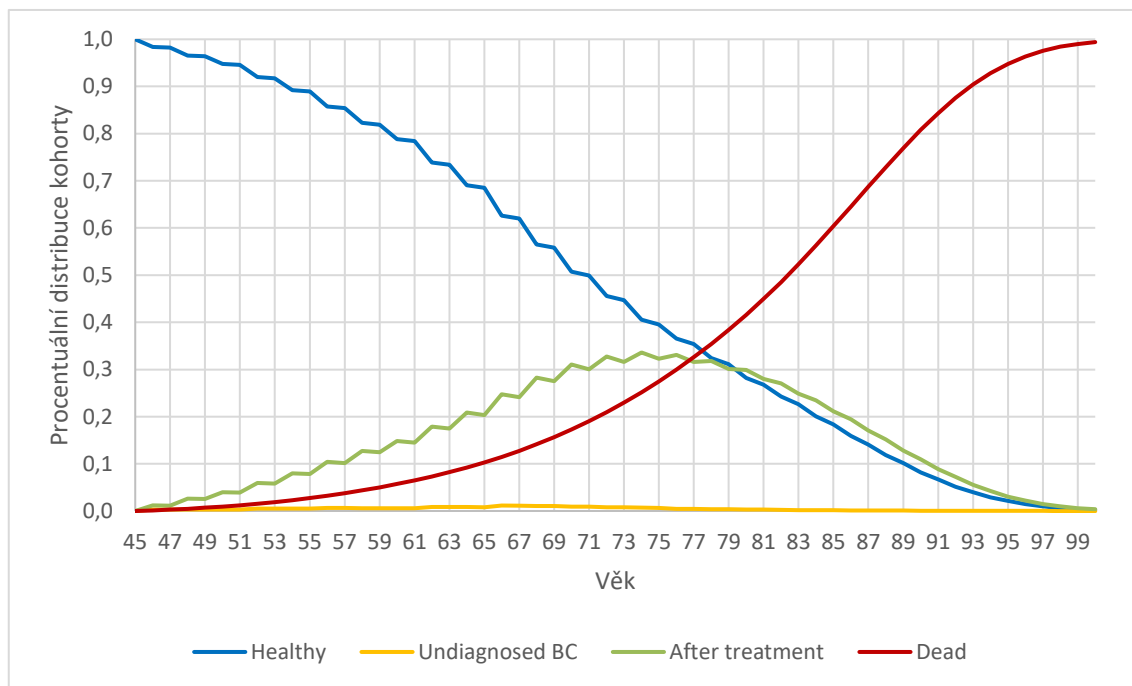
K tvorbě samotného modelu byl využit licencovaný software TreeAge Pro, konkrétně jeho modul Healthcare. Celoživotní Markovův model se skládá ze dvou základních rozhodovacích stromů – aktuální mamografický screening s využitím 2D modality jako primární vyšetřovací metody a s využitím 3D mamografie jako primární vyšetřovací modality u pacientek s vysokou mírou denzity prsní tkáně. Grafická podoba vytvořeného Markovova modelu v programu TreeAge Pro je znázorněna na obrázku 5.7. Jednotlivé větve reprezentují průchod pacientky v rámci jednotlivých zdravotních stavů. Pod každým zdravotním stavem a přechodem jsou uvedena data, která byla nastavena pro simulaci vytvořeného modelu.



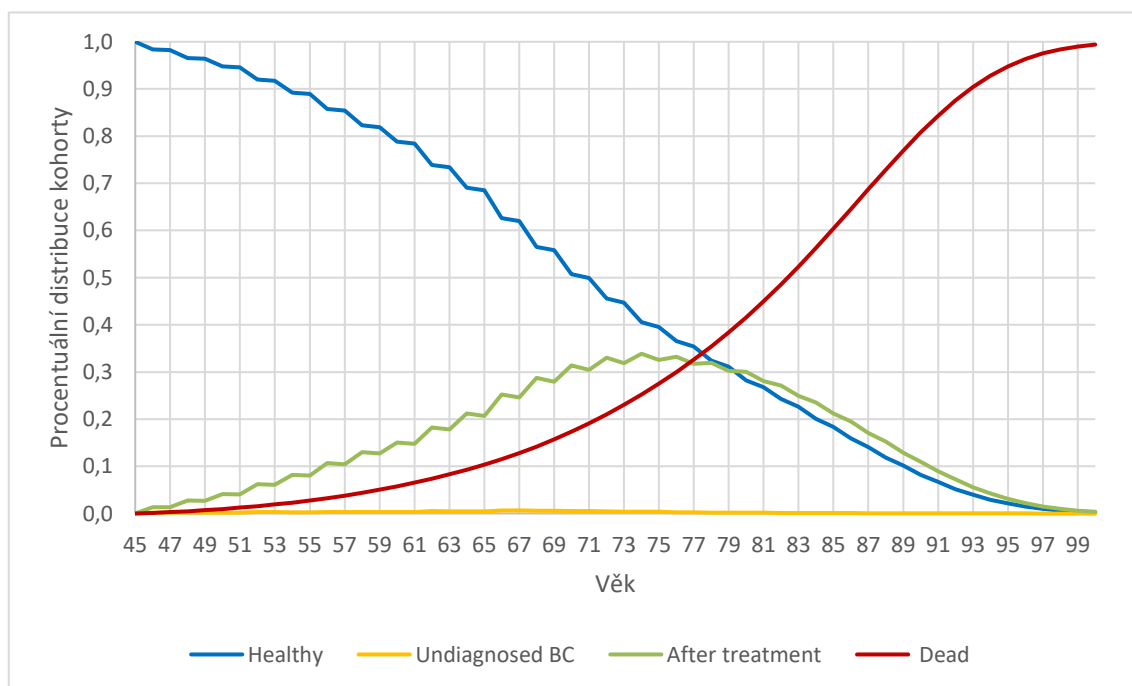
Obrázek 5.7 Markovův model

### 5.4.1 Vyhodnocení Markovova modelu

Jednotlivé ženy, které vstupují do modelového řetězce, se v jednotlivých cyklech v závislosti na přechodových pravděpodobnostech a diagnostických účinnostích zobrazovacích modalit postupně rozprostírají do jednotlivých zdravotních stavů v celé stromové struktuře modelu. Distribuce kohorty figurující v obou stromových modelech v rámci celoživotního časového horizontu od 45 let znázorňují grafy na následujících obrázcích (obrázek 5.8, obrázek 5.9).



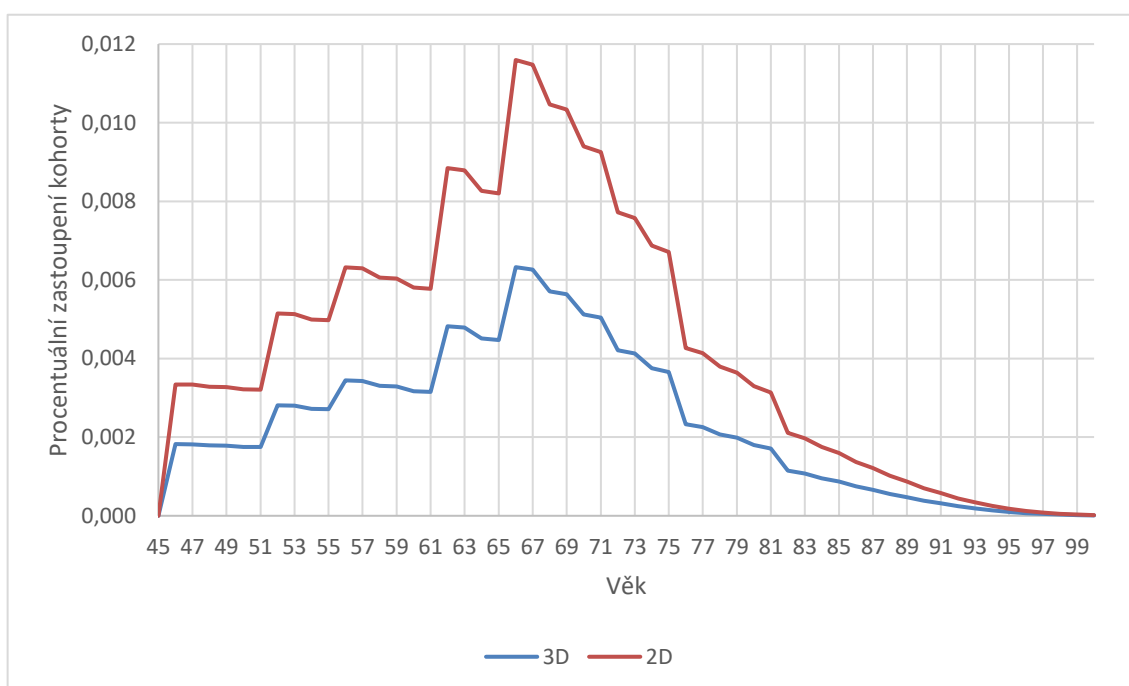
Obrázek 5.8 Distribuce kohorty v závislosti na věku – 2D screening



Obrázek 5.9 Distribuce kohorty v závislosti na věku – 3D screening

S proporcí kohorty souvisí také distribuce nákladů a efektů v jednotlivých zdravotních stavech v modelu v závislosti na čase. Tuto problematiku znázorňují tabulky umístěné v příloze A (tabulka A.1, tabulka A.2).

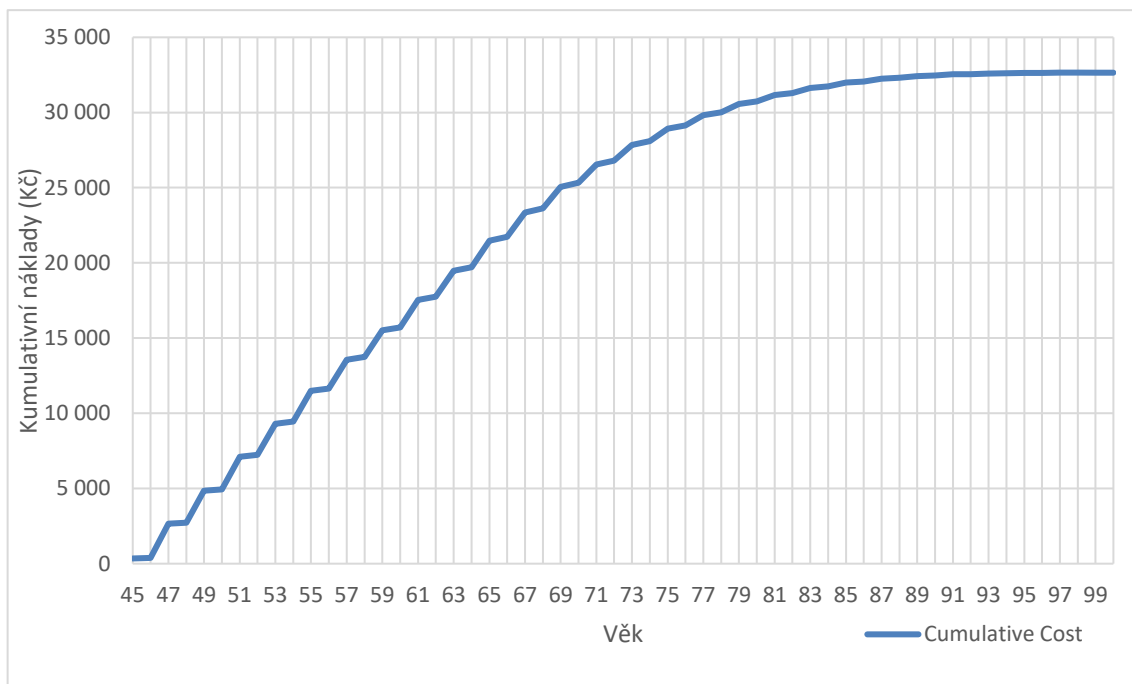
Hustá prsní tkáň brání správné interpretaci snímků, čímž snižuje senzitivitu dvourozměrné screeningové mamografie. Jak již bylo zmíněno výše, model předpokládá, že zastoupení žen v nedagnostikovaném zdravotním stavu je maximálně 2 roky. Na následujícím grafu (obrázek 5.10) lze porovnat procentuální zastoupení žen, kterým byl vyhodnocen falešně negativní výsledek v závislosti na diagnostických účinnostech srovnávaných zobrazovacích modalit. Z grafů je patrné, že s využitím tomosyntézy dochází téměř dvojnásobnému snížení falešně negativních výsledků.



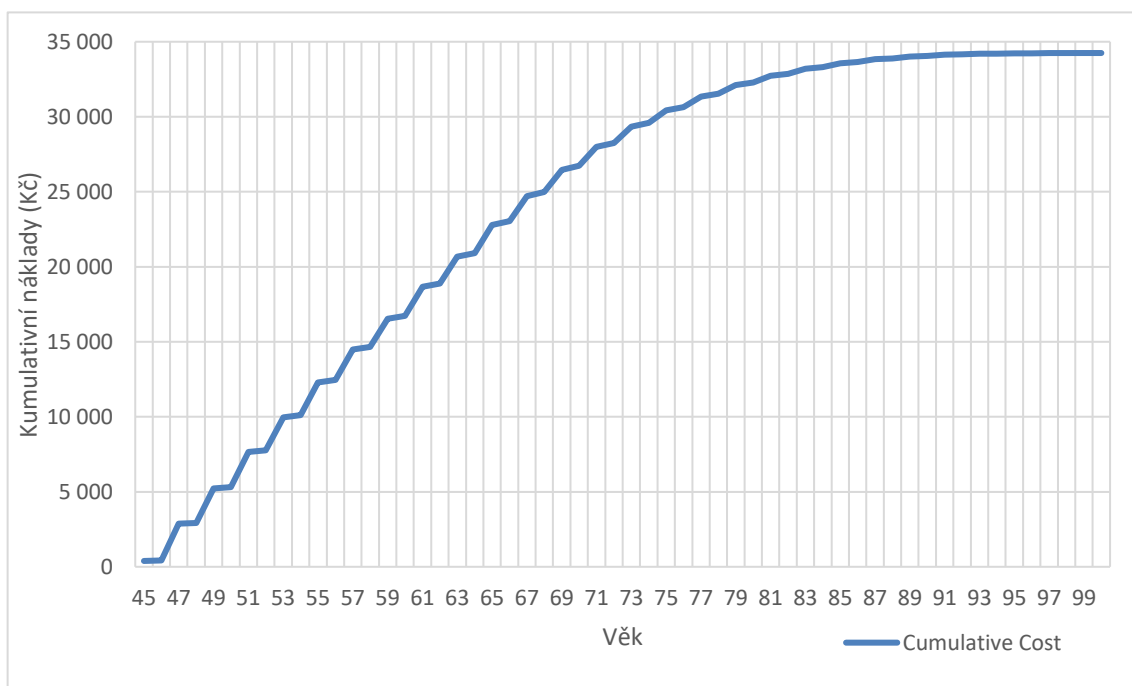
**Obrázek 5.10** Distribuce kohorty falešně negativního výsledku dle typu modality

Následující grafy (obrázek 5.11, obrázek 5.12) znázorňují křivky kumulativních nákladů v modelu, které odpovídají nynějšímu mamografickému screeningu pro denzní typ žlázy a mamografickému screeningu se zapojením tomosyntézy jako primární modality pro ženy s hustými prsy. V rámci 2D mamografického screeningu je po uplynutí všech 55 cyklů modelu hodnota kumulativních nákladů ve výši 32 648,02 Kč. Kumulativní náklady 3D mamografie představují částku 34 247,77 Kč.



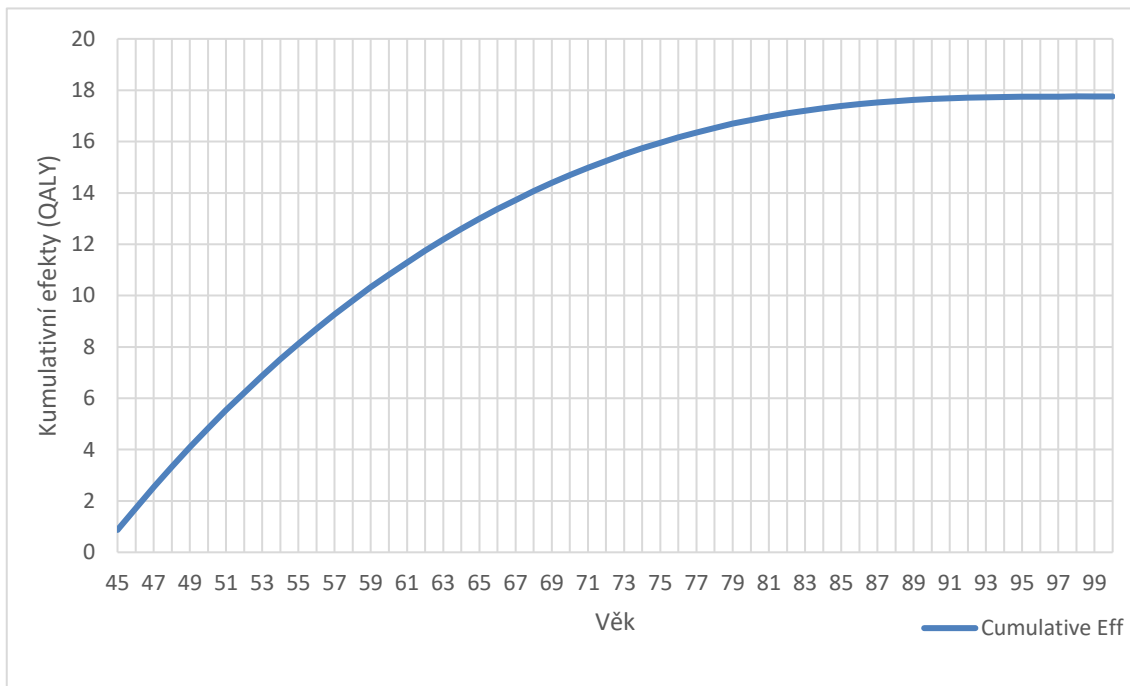


**Obrázek 5.11 Kumulativní náklady aktuálního průběhu screeningů (2D mamografie)**

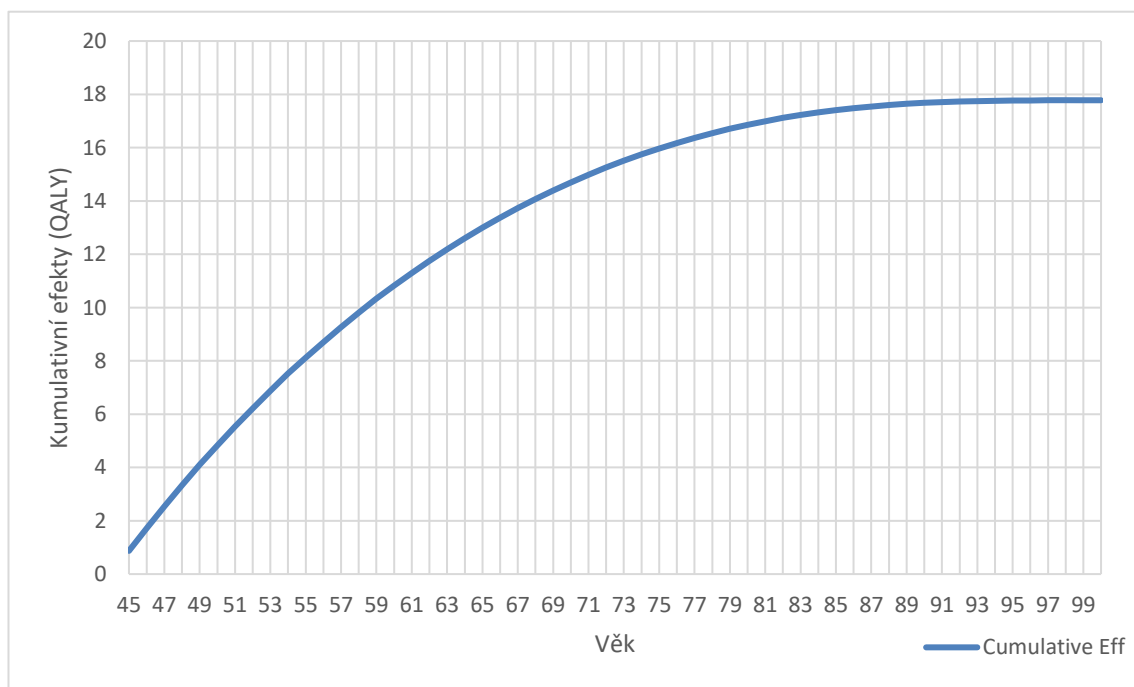


**Obrázek 5.12 Kumulativní náklady navrhovaného průběhu screeningů (3D mamografie)**

Pro celoživotní modelovací rámec jsou křivky kumulativních efektů pro obě strategie mamografických screeningů zobrazeny na následujících obrázcích (obrázek 5.13, obrázek 5.14). Po uplynutí časového horizontu modelovacího rámce je pro aktuální průběh 2D mamografického screeningu kalkulováno celkem 17,76 QALY. A hodnocený intervenční 3D mamografický screening dosahuje po uplynutí 55 jednoletých cyklů na hodnotu 17,78 QALY.



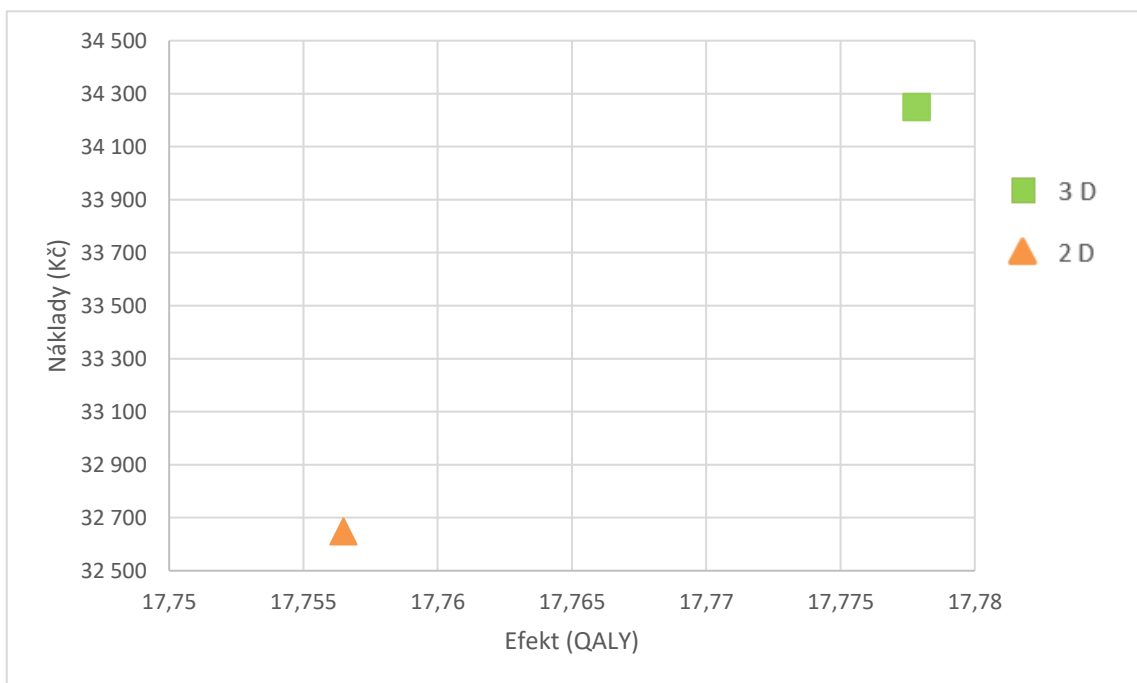
**Obrázek 5.13 Kumulativní efekty – 2D mamografie**



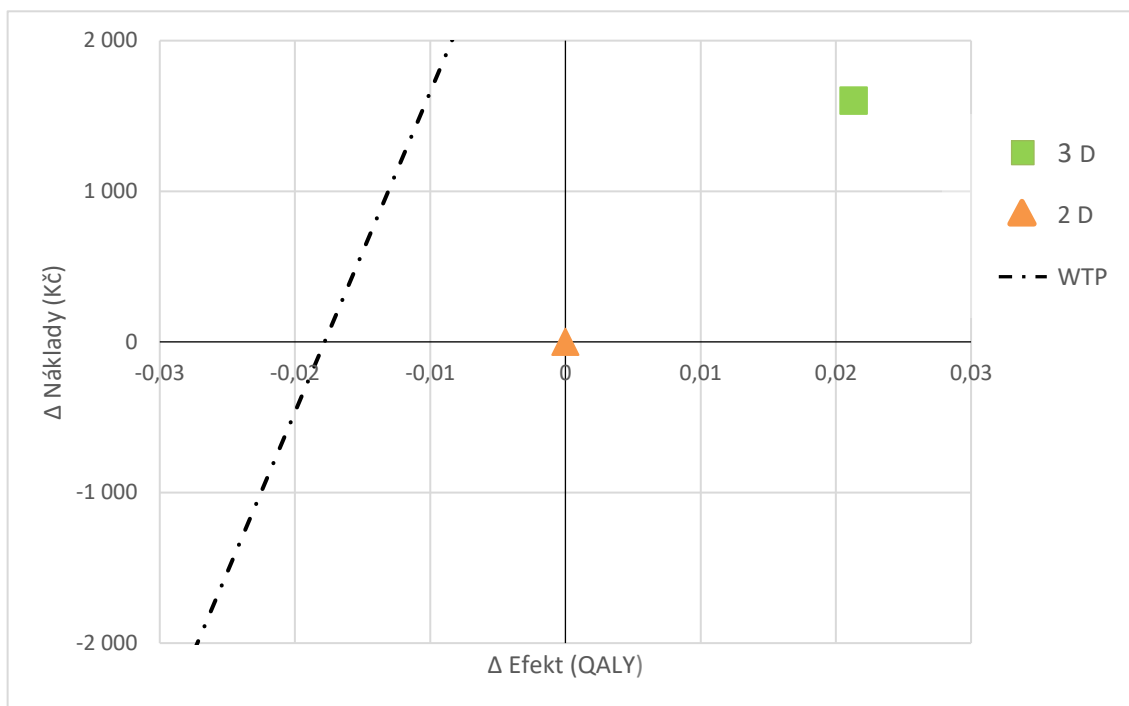
**Obrázek 5.14 Kumulativní efekty – 3D mamografie**

## 5.4.2 Výsledky modelování nákladové efektivity

Modelování pomocí Markovova modelu přineslo výsledek (obrázek 5.15), že mamografický screening s využitím 3D mamografie jako primární modality pro ženy s hustou prsní tkání přináší po uplynutí 55 cyklů vyšší efekt, ale zároveň je tato intervence více nákladná. Výsledek potvrzuje i realizace hodnot v rámci grafického znázornění pomocí *plochy nákladové efektivity* na obrázku 5.16, kde se hodnocená intervence pohybuje v pravém horním kvadrantu. V takovém případě výsledek nelze jednoznačně určit a o nákladové efektivitě rozhoduje hranice ochoty platit (WTP, willingness to pay). V České republice je tato hodnota stanovena Státním úřadem pro kontrolu léčiv na 1,2 milionu Kč/QALY [59]. Na základě výsledné hodnoty ICER 74 945 Kč/QALY lze považovat mamografický screening s využitím primární modality tomosyntézy pro ženy s denzní tkání za nákladově efektivní.



Obrázek 5.15 Výsledek nákladové efektivity



Obrázek 5.16 Plocha nákladové efektivity

Tabulka 5.10 shrnuje konečné výsledky. Hodnota nákladů na jednotku efektu (CE) je v případě 2D mamografie rovna 1 838,65 Kč a v případě 3D mamografického screeningu dosahuje hodnoty 1 926,43 Kč. Přírůstkový poměr nákladové efektivity (ICER) vychází na 74 945 Kč/QALY.

Tabulka 5.10 Vyhodnocení nákladové efektivity

Intervence	Náklady (Kč)	Inkrementální náklady (Kč)	Efekty (QALY)	Inkr. efekty (QALY)	CE (Kč)	ICER (Kč/QALY)
2D mamografie	32 648,02		17,76		1 838,65	
3D mamografie	34 247,77	1 599,75	17,78	0,02	1 926,43	74 945

## 5.5 Analýza senzitivity

V diplomové práci byla provedena deterministická analýza citlivosti s prezentací výsledků v tornádo diagramu. V tabulce 5.11 jsou uvedeny vstupní proměnné a výsledné hodnoty deterministické analýzy senzitivity. Určení horních a dolních mezí vstupních parametrů je popsáno v podkapitole 4.6. Obrázek 5.17 znázorňuje grafické znázornění tornádo diagramu, který vypovídá o citlivosti každé proměnné k hodnotě ICER. Základní hodnota ICER (74 945 Kč/QALY) je na grafu reprezentována černou svislou čarou.

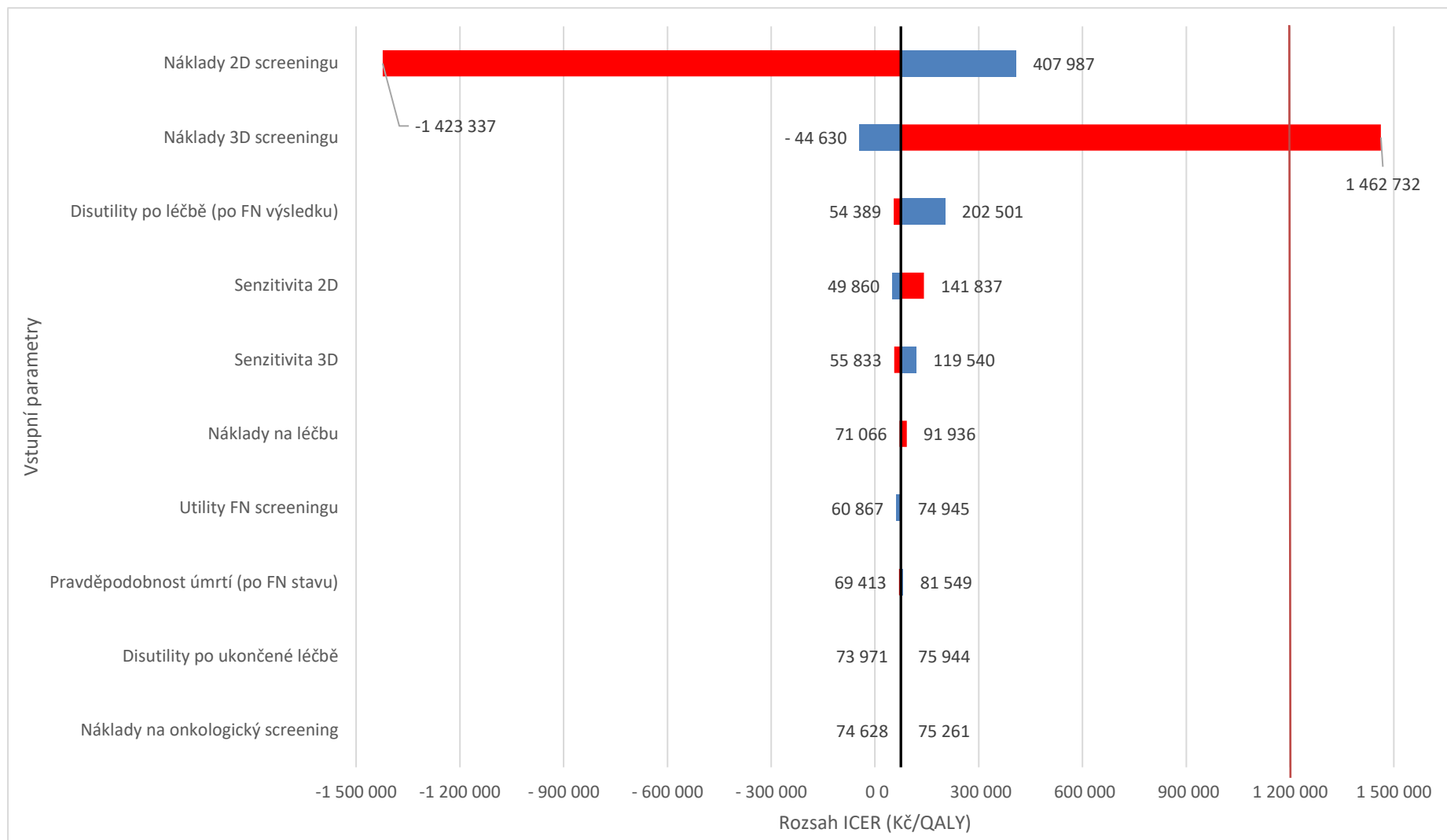
Modré pruhy představují rozsah ICER, když je hodnota dané proměnné nižší než její základní hodnota vstupující do modelu. Naopak červenou barvou jsou znázorněny rozsahy hodnot ICER, když je zkoumaná proměnná vyšší než její základní hodnota.

Z výsledků je zřejmé, že ICER je nejvíce citlivý na změny vstupních nákladů na mamografický screening s využitím dvourozměrné screeningové mamografie i tomosyntézy. Při snížení nákladů 3D mamografického screeningu na minimální možnou hodnotu vyšetření, dochází k přesunu hodnocené intervence do pravého dolního kvadrantu v rámci *plochy nákladové efektivity*, který je charakterizován nižšími náklady a vyšší účinností hodnocené intervence. A tím dochází k absolutní dominantnosti 3D screeningu. Mamografický screening s využitím 3D mamografie je dominantní i v případě zvýšení nákladů aktuálního průběhu 2D screeningu. Jelikož do maximální částky 2D mamografického vyšetření jsou započítávány všechny doplňkové zdravotní výkony, čímž dochází k vyšší konečné částce než je vyšetření tomosyntézou. V případě zvýšení nákladů zdravotního výkonu 3D mamografií na maximální možnou částku se hodnocená intervence pohybuje v horním pravém kvadrantu, ale dochází k překročení hranice ochoty platit (na obrázku 5.17 znázorněno červenou svislou čarou), která je stanovena SÚKL na částku 1,2 milionu Kč/QALY [59]. Ovšem není pravděpodobné, že by průměrná hodnota tohoto zdravotního výkonu dosahovala tak vysoké částky, jelikož doplňkové vyšetření magnetickou rezonancí, které zvyšuje průměrnou částku, se rutinně v České republice neprovádí. Pokud by průměrná částka mamografického screeningu s využitím tomosyntézy činila cca 5 000 Kč, nedocházelo by k překročení WTP, a tudíž by byl navrhovaný průběh screeningu stále nákladově efektivní. Světová zdravotnická organizace (WHO, World Health Organization) doporučuje jednotlivým státům využívat hranici WTP ve výši trojnásobku HDP/obyvatele, tj. v ČR cca 1,6 milionu Kč [64]. Při využití hodnoty WTP dle doporučení WHO by byl mamografický screening s využitím tomosyntézy stále nákladově efektivní.

Variování dalších proměnných v rámci deterministické analýzy nevede k žádným výrazným změnám ICER. Ve všech případech zůstává 3D mamografický screening nákladově efektivní, jelikož nedochází k překročení hranice ochoty platit.

**Tabulka 5.11 Výsledek deterministické analýzy senzitivity**

<b>Parametry</b>	<b>Základní hodnota</b>	<b>Dolní mez</b>	<b>Horní mez</b>	<b>Dolní hodnota ICER (Kč/QALY)</b>	<b>Horní hodnota ICER (Kč/QALY)</b>
Náklady 3D screeningu	2 173,63 Kč	1 861 Kč	5 802 Kč	-44 630	1 462 732
Náklady 2D screeningu	1 998,74 Kč	1 128 Kč	5 916 Kč	-1 423 337	407 987
Disutility po léčbě (po FN stavu)	0,1	0,05	0,15	54 389	202 501
Senzitivita 2D	0,78	0,72	0,83	49 860	141 837
Senzitivita 3D	0,88	0,84	0,92	55 833	119 540
Pravděpodobnost úmrtí (po FN stavu)	0,1	0,05	0,13	69 413	81 549
Utility FN výsledku	1	0,9	1	60 867	74 945
Náklady na léčbu	29 170 Kč	13 000 Kč	100 000 Kč	71 066	91 936
Náklady na onkologický screening	944,86 Kč	661,40 Kč	1 228,32 Kč	74 628	75 261
Disutility po ukončené léčbě	0,0155	0,0124	0,0186	73 971	75 944



Obrázek 5.17 Deterministická analýza senzitivity

## 6 Diskuze

Digitální tomosyntéza prsu je v posledních několika letech často srovnávána s klasickou digitální dvourozměrnou mamografií. Někteří autoři tvrdí, že tomosyntéza má potenciál překonat limity standardní mamografie a je nákladově efektivní alternativou pro určitou skupinu pacientek. V této diplomové práci bylo prokázáno, že mamografický screening s využitím 3D zobrazovací modalit přináší vyšší efekt v jednotkách QALY při téměř srovnatelných nákladech, a je tedy nákladově efektivní. Tato relativně nová technologie má potenciál pomoci zlepšit výběr pacientů pro biopsii a zvýšit míru detekce karcinomu prsu, zejména u pacientek s denzními prsy.

Národní program screeningu karcinomu prsu byl v České republice zahájen v roce 2002 a je od počátku plně organizovaný s jasně definovanými pravidly na akreditovaná screeningová centra. Nezastupitelnou součástí tohoto programu je jeho informační podpora, díky které dochází k průběžnému hodnocení screeningového procesu a jeho dopadu na populaci. Podle nejaktuálnějších oficiálních výsledků mamografického screeningu bylo za 18 let fungování tohoto programu vyšetřeno celkem 9 716 672 pacientů, z nichž 52 569 ženám byl diagnostikován zhoubný nádor [65]. V celé populaci dochází k dlouhodobému zvyšování podílu onemocnění v časných klinických stádiích. Pomocí screeningového programu dochází k zachycení až  $\frac{3}{4}$  zhoubných nádorů v prvním klinickém stádiu. Dlouhodobě klesající mortalita karcinomu prsu při rostoucí incidenci svědčí o efektivnosti preventivního programu. Odborníci se shodují, že je screeningový program účinným nástrojem diagnostiky tohoto onemocnění.

V souvislosti s časným záchytem patologických ložisek dochází k úspěšnější léčbě a prodloužení přežití pacientek. Relativní pětileté přežití tohoto onemocnění zachycené v časném stádiu dosahuje až 100 %. Celkové relativní přežití karcinomu prsu v České republice se za poslední desetiletí zvýšilo o 5 %, nyní dosahuje tedy 89,2 % [66]. Rovněž dochází i ke zlepšení přežití u pacientů, u kterých nebylo ložisko detekováno ihned, na čemž se podílí rostoucí dostupnost vysoce komplexní onkologické péče. Od roku 2014 se pokrytí populace mamografickým screeningem stabilizovalo nad hodnotou 60 %. Jedná se o podstatně vyšší účast než ve všech sousedních zemích ČR, ačkoli ještě zdaleka nedosahujeme stejné úrovně pokrytí jako ve skandinávských zemích, kde je 80–90% účast. V roce 2020 kvůli pandemii Covid-19 došlo k poklesu míry pokrytí screeningu na hodnotu 59,9 % [65]. Šíření koronaviru a protiepidemická opatření omezila poskytování zdravotní péče po celém světě. Většina žen odložila preventivní screening z důvodu obav z nákazy tímto onemocněním. Některá akreditovaná screeningová centra a laboratoře zaznamenala kvůli zanedbané prevenci vznik karcinomu, s čímž souvisí promeškání času na vhodnou účinnou léčbu. Pouze 6 měsíců stačí na rozvoj karcinomu, který se z lehce chirurgicky operovaného ložiska může dostat



do stádia, kdy se operovat nedá. Již nyní jsou dostupné výsledky svědčící o sníženém počtu zachycených zhoubných ložisek v souvislosti se sníženým počtem vyšetřených žen. A naopak přibylo více ZN v pokročilém stupni. O dalších a závažnějších dopadech pandemie Covid-19 na diagnostiku a léčbu karcinomu prsu lze diskutovat až v dalších letech.

### **Určení nákladů tomosyntézy**

S využitím nových moderních technologií dochází k zefektivnění tohoto preventivního screeningového programu s cílem zobrazení drobných ložiskových změn. Digitální prsní tomosyntéza se v České republice využívá pouze v případě nejasného nálezu po provedeném vyšetření standardní digitální mamografií. Pro tuto novou modalitu neexistuje v databázi zdravotních výkonů žádný kód, kterým by se toto vyšetření vykazovalo zdravotním pojišťovnám. Z tohoto důvodu došlo v diplomové práci k tvorbě registračního listu diagnostické modality tomosyntézy a následné určení bodové hodnoty.

V souvislosti s tvorbou registračního listu nové diagnostické technologie bylo určeno materiální, přístrojové vybavení a personální zabezpečení. Materiální vybavení potřebné v souvislosti s vyšetřením 3D modalitou se nijak výrazně neliší od vyšetření 2D mamografií. Ovšem hlavním nepřímým nákladem je doba čtení vzniklých snímků, která zdvojnásobuje dobu interpretace mamogramů. Výsledkem rutinního mamografu jsou čtyři snímky, zatímco u 3D diagnostické modality může vzniknout až 200 mamogramů na pacienta [15; 21]. Tato skutečnost odpovídá i výsledku v diplomové práci po konzultaci s lékařem mamografického centra. Celkový čas zdravotního výkonu včetně doby čtení činí 40 minut, z čehož 25 minut zahrnuje interpretační dobu snímků radiologa a zbylých 15 minut je samotné vyšetření. Nelze však určit, jak by bylo odlišné použití a čtení snímků digitální prsní tomosyntézy mezi mamology s různými praktikami, zkušenostmi a odbornými znalostmi. Dalším faktorem, který může ovlivnit náklady, je infrastruktura pro archivaci snímků. Velikost úložného prostoru může být pro tomosyntézu až 100krát větší než úložiště pro digitální mamografii z důvodu velké velikosti souborů vytvořených tomosyntézou [15]. V předchozích studiích z USA bylo zjištěno, že náklady na vyšetření 3D mamografií jsou přibližně o 30–40 % vyšší ve srovnání se samotnou 2D digitální mamografií [67; 68]. Výsledná bodová hodnota 3D mamografie v této diplomové práci byla vyčíslena na 1410 bodů, což je o necelých 44 % vyšší hodnota, než činí bodová hodnota vyšetření digitální screeningovou mamografií zveřejněná v databázi zdravotních výkonů.

### **Struktura a předpoklady modelu**

Důležitým krokem, který bylo potřeba vyřešit před tvorbou ekonomického hodnocení, bylo určení cílové populace, pro kterou by bylo vyšetření 3D diagnostickou

modalitou efektivní. A následně vytvoření procesu preventivního mamografického programu pro danou skupinu žen.

Několikrát bylo prokázáno, že hustá prsní tkáň omezuje citlivost mamografie kvůli maskování nekalcifikovaných ložisek, což má za následek oddálení diagnózy. Publikované studie upozornily na pokles senzitivity digitální screeningové mamografie z hodnoty 85,7–88,8 % u žen s nízkou denzitou prsní tkáně na hodnotu senzitivity 62,2–68,1 % u žen s vysokou hustotou [69; 70]. Nedávno publikovaná meta-analýza omezená na ženy s vysokou mírou denzity prsní tkáně dokázala, že senzitivita tomosyntézy byla vyšší (84–92 %) než je hodnota senzitivity digitální mamografie (72–83 %) [71].

U žen s vyšší mírou denzity prsní tkáně je vyšší pravděpodobnost falešně negativních či pozitivních interpretací při standardním vyšetření 2D screeningovou mamografií. Digitální prsní tomosyntéza je nová diagnostická modalita, která zlepšuje detekci karcinomu zejména v husté prsní tkáni. Tagliafico a kol. v roce 2018 publikovali prospektivní srovnávací studii doplňkového screeningu s tomosyntézou, jejímž výsledkem byla inkrementální míra detekce rakoviny 2,83 na 1000 obrazovek [72]. V populačním screeningu nedávná meta-analýza ukázala, že tomosyntéza v kombinaci s 2D digitální mamografií poskytuje v praxi dvouletého screeningu souhrnnou inkrementální míru detekce rakoviny 2,4 na 1000 screeningů [28].

Na základě výše zmíněných výsledků byly cílenou populací zvoleny ženy s vyšším stupněm denzity prsní tkáně. Přestože se karcinom prsu může vyskytovat i u mužů, bylo modelování zaměřeno pouze na ženskou populaci, jelikož procentuální zastoupení detekovaných zhoubných ložisek u mužů nedosahuje ani 1 % všech karcinomů prsu [11]. Věková hranice cílové populace byla určena od 45 let, kdy je v České republice hrazen preventivní mamografický screening z veřejného zdravotního pojištění v pravidelných dvouletých intervalech.

Neexistuje objektivní důkaz, zda je specifická digitální prsní tomosyntézy zlepšená ve srovnání s 2D digitální mamografií [26; 73]. Některé publikované studie poukázaly na fakt, že specifickost lze zlepšit s doplňkovou 3D mamografií ve srovnání se samotnou 2D mamografií. Naopak jiná studie provedená ve Švédsku zaznamenala zvýšenou míru falešně pozitivních interpretací s využitím tomosyntézy [74]. V již zmiňované meta-analýze zaměřené na ženy s hustými prsy bylo zjištěno, že zlepšení míry specifickosti tomosyntézou není konzistentní při screeningu [71]. Kvůli těmto nejasným výsledkům byly hodnoty specifickosti vstupující do modelového řetězce obou porovnávaných diagnostických modalit téměř totožné.

Model neuvažuje výši obdržené radiační dávky záření srovnávaných zobrazovacích modalit, jelikož proces zobrazování 3D mamografií zahrnuje řadu expozičních nízkých dávek, které jsou v součtu nepatrně vyšší, nebo srovnatelné, než je obdržená radiační dávka digitální mamografií [29; 30]. Dále vytvořený model v diplomové práci neuvažuje

zvýšené radiační riziko související se vznikem rakoviny v důsledku obdržené dávky záření z předchozích vyšetření. Tuto skutečnost zohlednila pouze jedna studie zabývající se nákladovou efektivitou prsní tomosyntézy. Wang a kol. [32] použili relativně vyšší dávku pro 3D mamografii (4 mGy) ve srovnání s 2D mamografií (3 mGy), ale přesto v důsledku zvýšené dávky bylo indikováno pouze o 0,4 % více zhoubných ložisek. Z tohoto důvodu nebyla tato skutečnost zohledňována ve vytvořeném modelu, jelikož vliv zvýšené dávky z digitální tomosyntézy prsu je zanedbatelný na vznik karcinomu prsu stejně jako u klasické mamografie. V České republice existuje spousta dezinformací a mýtů o zvýšeném riziku karcinomu prsu po několikanásobném mamografickém vyšetření. Odborníci sice nevyklučují, že jisté riziko vzniku rakoviny kvůli ozáření z mamografu existuje, je ale natolik marginální, že včasné podchycení rakoviny prsu je mnohonásobně přínosnější.

Sestrojený Markovův model v diplomové práci má několik limitací. V publikované literatuře je nedostatek shody o hodnotách utilit jednotlivých zdravotních stavů mamografického screeningu. Jednotlivé disutility se liší po ukončené léčbě v závislosti na čase. Roine a kol. se v prospektivní kontrolované studii zabýval dlouhodobou kvalitou života po ukončené léčbě karcinomu prsu [44]. Výsledkem této studie bylo zjištění, že kvalita života u mladší populace pod 50 let byla významně zhoršená ve srovnání se zdravou populací. Průměrná kvalita života mladších přeživších se zhoršovala po dobu tří let po léčbě a poté se začala pomalým tempem zlepšovat, ovšem po 10 letech od ukončené léčby zůstala kvalita života pod úrovní zdravé populace. Naopak kvalita života u starších přeživších nad 50 let se během prvních pěti let postupně přibližovala hodnotám zdravé populace, ale po deseti letech od ukončené léčby zůstala kvalita života této skupiny žen pod populační úrovní. Ve vytvořeném modelu v diplomové práci nebyly uvažovány hodnoty utilit v závislosti na čase po ukončené léčbě. Hodnoty disutilit pro zjednodušení modelu byly vyčísleny z této studie pro všechny ženy po ukončené léčbě na hodnotu -0,0155. Neexistují objektivní důkazy o snížené krátkodobé kvalitě života žen, kterým byl vyhodnocen falešně negativní výsledek screeningu. Ve studii, která měla podobnou strukturu Markovova modelu, došlo k použití utility multiplikátoru v hodnotě 0,9 pro ženy, které se nachází ve FN stavu [48]. V jiné publikaci [41] nerozlišovali kvalitu života žen mezi falešně nedagnostikovaným stavem a populačními hodnotami zdravé populace. Jelikož ženy o přítomnosti ložiska neví, nepředpokládá se, že by jejich kvalita života byla snížena. Variování tohoto parametru v provedené analýze citlivosti v této diplomové práci nezaznamenalo výrazné změny. Ovšem existují důkazy o snížené dlouhodobé kvalitě života žen po ukončené léčbě, kterým byl diagnostikován zhoubný karcinom po falešně negativním výsledku [45; 46]. Může docházet k progresi nádorového onemocnění, které je hůře léčitelné, a tím pádem dochází i ke snížené prognóze onemocnění [56; 57; 58].

Některé studie uvádějí sníženou krátkodobou kvalitu života související se zdravotním vyšetřením (úzkost, nepohodlí, bolest komprese). Ale jsou také definovány

faktory snižující krátkodobou kvalitu života, které nesouvisejí se zdravotním výkonem (absence v zaměstnání, doprava, péče o děti) [67]. Dále některé studie uvádějí zvýšenou krátkodobou úzkost spojenou s falešně pozitivním výsledkem screeningu [75; 76], a tím pádem zhotovení doplňkových vyšetření. Lee a kol. [68] předpokládali pětítýdenní 10,5% snížení utility u všech žen podstupující mamografický screening bez rozdílu mezi výsledky. V této diplomové práci nebyly uvažovány žádné krátkodobé disutility související s mamografickým vyšetřením nebo falešně pozitivním výsledkem.

Limitací modelu je skutečnost, že model neuvažuje se stavem léčby. V praxi existuje několik přístupů k léčbě karcinomu prsu. Jednotlivým pacientkám jsou sestaveny individuální léčebné plány, které se mohou lišit délkou trvání léčby. Pro zjednodušení modelu ženy v žádném stavu charakterizující léčbu nepřetrvávají a rovnou přechází do stavu „po léčbě“. Veškeré náklady spojené s kontrolním onkologickým screeningem a samotnou léčbou karcinomu prsu jsou přiřazeny pravděpodobnostnímu přechodu. Náklady na léčbu karcinomu prsu byly vyčísleny pro zjednodušení modelu pouze pro počáteční stádia, jelikož incidence pokročilých stádií karcinomu prsu v současné době dosahuje necelých 30 % všech detekovaných zhoubných novotvarů.

Výsledek modelování pomocí Markovova modelu prokázal, že tomosyntéza ve srovnání s 2D mamografií detekuje více případů zhoubných novotvarů u žen se zvýšenou denzitou [20; 27; 28; 32], čímž dochází k rychlejšímu zahájení léčby. Výsledná křivka mortality z velké části odpovídá datům z úmrtnostních tabulek ČR a mortalitě karcinomu prsu, která je zveřejněna Národním onkologickým registrem. Dle českých zdrojů [5; 42] dochází ve věkové kategorii 70-74 let k 25% úmrtnosti. Této hodnoty dosahuje výsledná křivka mortality v diplomové práci po uplynutí 30 cyklů, což odpovídá 75. věku ženy.

### **Vyhodnocení nákladové efektivity**

V dosavadně publikovaných zahraniční studiích zabývajících se nákladovou efektivitou tomosyntézy byly celkové náklady vyšetření touto modalitou v porovnání s 2D mamografií vyšší o 5,3 % [67], nebo o 7,9 % [68]. Z výsledků nákladové efektivity této diplomové práce vyplývá 4,7% rozdíl v nákladech srovnávaných intervencí po uplynutí celoživotního časového horizontu. Je však důležité poznamenat, že určení nákladů mamografického screeningu digitální prsní tomosyntézou bylo založeno na předpokladu a výpočtu bodové hodnoty tohoto zdravotního výkonu, jelikož v ČR zdravotní pojišťovny toto vyšetření nepoplácí. Je tedy pravděpodobné, že pokud by bylo vyšetření 3D mamografií začleněno do databáze zdravotních výkonů s jinou bodovou hodnotou, došlo by ke zcela odlišným výsledkům.

Účelem studie Kalra a kol. pomocí Markovova kohortového modelu bylo vyhodnotit nákladovou efektivitu přidání roční screeningové tomosyntézy k samotné 2D mamografii v celoživotním časovém horizontu. V této studii poskytla tomosyntéza celkové náklady 15 312 USD a 15,50 QALY ve srovnání s 14 500 USD a 15,46 QALY

pro dvourozměrnou mamografii. Hodnota inkrementálních efektů v této studii činí 0,04 [67], což je téměř srovnatelná hodnota s inkrementálním efektem 0,02 v této diplomové práci. Zatímco provedená analýza v této diplomové práci se zaměřila na populaci žen od 45 let s hustými prsy, zmiňovaná studie [67] zahrnovala celou ženskou populaci od 40 let bez ohledu na denzitu prsní tkáně.

Další důkazy o nákladové efektivitě digitální prsní tomosyntézy jsou velmi omezené. Většina studií hodnotící nákladovou efektivitu využila diskrétních, či mikrosimulačních modelů [32; 68]. Lee a kol. se ve studii zaměřoval na nákladovou efektivitu kombinovaného screeningu digitální mamografie a tomosyntézy u amerických žen ve věku 50-74 let s hustými prsy [68]. Uvažovaný screeningový program se jevil jako nákladově efektivní, pokud cena kombinovaného screeningu byla nižší než 226 \$. Odhadovaná senzitivita tomosyntézy byla 80 % a pro 2D digitální mamografii 77 %, což je značně nižší procentuální rozdíl, než je uvažovaný 10% rozdíl senzitivity v této diplomové práci (88 vs. 78 %). Wang a kol. pomocí simulačního modelování dokázali, že pro ženy s denzními prsy je dvouletý screening s využitím tomosyntézy nákladově efektivní, pokud je její senzitivita kolem 90 % [32]. Ovšem variování diagnostické účinnosti (senzitivity) 3D a 2D mamografie v provedené analýze citlivosti dle výsledků meta-analýzy [71] v této diplomové práci nepřineslo žádné výrazné změny v nákladové efektivitě 3D mamografie.

### **Implementace tomosyntézy do screeningového programu**

Dle informací ze zahraničních studií existují důkazy o zvýšené úzkosti a fyzického nepohodlí u žen, které po screeningovém vyšetření dostaly pozvánku na doplňková vyšetření [75; 76]. V porovnání s vyspělými evropskými zeměmi je podíl doplňujících vyšetření v ČR velmi vysoký. Tento ukazatel je závislý na věku a pořadí vyšetření, zda žena podstoupila první screeningové vyšetření, či nikoli. V České republice jsou doplňující vyšetření častější u mladších žen při prvním screeningu. Podíl doplňujících vyšetření se v České republice pohybuje mezi 8,6 a 20,2 % [65]. Tyto hodnoty výrazně převyšují doporučovanou hodnotu doplňkových vyšetření zveřejněnou ve stávajících evropských směrnicích, která by měla být do 7 % [77]. Zapojení tomosyntézy jako primární diagnostické modality do preventivního mamografického programu u žen s vyšší mírou denzity prsní tkáně by přineslo nejen méně doplňkových vyšetření z důvodu nejasného nálezu, ale i zlepšenou krátkodobou kvalitu života žen, které by nemusely být zvány k další návštěvě mamografického centra. Jelikož je tomosyntéza stále relativně novou metodou, budou zapotřebí výzkumy k určení dlouhodobých přínosů a dopadů tohoto typu vyšetření.

Digitální tomosyntéza prsu má kromě mamografického vyšetření i uplatnění v podobě metody digitální stereotaxe. S využitím dvourozměrné digitální mamografie může být vizualizace ložiska obtížná kvůli malé velikosti, nebo žlázovité prsní tkáni. Pomocí tomosyntézy dochází k rychlejší a přesnější předoperační lokalizaci ložiska a dále

k pooperačnímu potvrzení, že byla léze úspěšně odstraněna. Dalším velkým uplatněním je využití 3D diagnostické modality v kombinaci s aplikací jodové kontrastní látky pro posouzení malignity a velikosti ložiska. Předpokládaným stěžejním přínosem kontrastní mamografie je zvýšení senzitivity i specificity screeningu. Tato kontrastní metoda je ovšem stále ve fázi experimentu, nevyužívá se standardně v procesu mamografického vyšetření.

V dnešní době, kdy klíčovou roli hraje digitalizace zdravotnictví, nastává otázka využití umělé inteligence pro diagnostiku karcinomu prsu. Dosavadní studie uvádějí, že umělou inteligenci lze využít nejen v mamografickém, ale i v cervikálním a kolorektálním screeningu [78]. Senzitivitu mamografického screeningu zvyšuje i dvojitě čtení mamogramů, které je standardem dle doporučení Evropské komise a jeho význam se zvyšuje u méně zkušených radiologů. Česká republika i další evropské země se potýkají s nedostatečnou kapacitou zkušených radiologů se specializací na mamografii. Je známo, že dvojitě čtení zvyšuje i počet falešně pozitivních výsledků, s čímž souvisí zvyšující se počet doplňujících vyšetření. Samostatné hodnocení mamografických snímků bez účasti lékaře systémem umělé inteligence je v současné době sice nereálné, ale lze předpokládat jeho uplatnění pro druhé či třetí čtení snímků. Umělá inteligence by mohla selektovat mamogramy bez nálezu, a tím snížit podíl falešně pozitivních výsledků a doplňkových vyšetření. Systémy umělé inteligence pro 2D i 3D mamografii jsou velmi nadějně a je vhodné se s nimi postupně seznamovat a částečně je využívat, protože mají obrovský potenciál pro usnadnění práce radiologů a zefektivnění programu mamografického screeningu.

Závěrem lze říci, že implementace tomosyntézy do screeningového programu pro danou skupinu žen s hutnou prsní tkání zlepšuje míru detekce karcinomu. Je otázkou, zda se v budoucnu samostatné využívání tomosyntézy, stane standardem screeningového programu. Iniciativa Evropské komise pro boj s rakovinou prsu vydala v roce 2021 doporučení používat digitální tomosyntézu prsu místo digitální mamografie u asymptomatických žen s vysokou mamografickou hustotou prsu, která byla zjištěna při předchozích screeningových vyšetření [79]. Je třeba poznamenat, že hustota prsů se během perimenopauzy mění rychleji a že zahájení nebo přerušování hormonální substituční terapie může způsobit změny hustoty prsů. Je tedy pravděpodobné, že se ženám v průběhu pravidelného screeningu bude měnit primární zobrazovací modalita důsledkem změn denzity prsní tkáně. Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR podala žádost o zahájení změn Národních radiologických standardů a Indikačních kritérií – mamografie s možným využitím tomosyntézy. Ovšem nejdříve bude potřeba vyřešit otázky týkající se kompatibility systémů a PACS, a s tím spojené náklady a požadavky na úložiště dat. Je tedy důležité, aby jednotlivá mamografická centra při případných realizacích investičních akcí myslela na možnou instalaci 3D mamografických přístrojů v následujících letech.

## 7 Závěr

Většina provedených zdravotně-ekonomických analýz screeningu prsu se zaměřením na tomosyntézu zjistila jeho nákladovou efektivitu pro určitou skupinu žen. V České republice nebyla doposud publikována studie, která by se zabývala nákladovou efektivitou této technologie. Tato diplomová práce přináší nové poznatky o mamografickém screeningu se zapojením 3D zobrazovací modalitty do dvouletého preventivního programu pro skupinu žen se žlázovitou prsní tkání.

Všechny stanovené cíle diplomové práce byly splněny. V diplomové práci došlo k literární rešerši ohledně klinické účinnosti, nákladové efektivity 3D mamografie a k analýze aktuálního průběhu preventivního mamografického vyšetření. Na základě získaných informací byl navrhnout průběh dvouletého mamografického screeningu pro určitou skupinu žen s vyšším stupněm denzity prsní tkáně s využitím tomosyntézy. Pro splnění hlavního cíle zhodnocující nákladovou efektivitu navrhovaného mamografického screeningu byl vytvořen Markovův model. Většina vstupních parametrů v modelování byla převzata z publikovaných zahraničních zdrojů pro denzní prsní tkáň. Nákladová data mamografického screeningu byla určena ze sběru dat v akreditovaném mamografickém centru. Perspektivou hodnocení byla zvolena perspektiva plátce zdravotní péče. Jelikož se zdravotní výkon 3D mamografie nevykazuje zdravotním pojišťovnám pod určitým kódem, byla v diplomové práci vypočtena předpokládaná bodová hodnota zdravotního výkonu, čímž došlo ke kalkulaci odhadu nákladů vyšetření digitální 3D screeningovou mamografií.

V diplomové práci bylo prokázáno, že využití digitální tomosyntézy prsu lze považovat za nákladově efektivní, jelikož při téměř srovnatelných nákladech přináší tato relativně nová diagnostická modalita vyšší hodnotu přínosů pro ženskou populaci s hustou prsní tkání. Následné výsledky analýzy citlivosti nevykázaly významné změny ve výsledcích.

Oblasti efektivního nastavení mamografického screeningu se věnuje množství zahraničních výzkumů. Výsledky a postupy této diplomové práce mohou sloužit podkladem pro další tuzemské studie v oboru, např. se zaměřením na celospolečenskou perspektivu hodnocení, nebo detailnější simulace zohledňující progresi nádorového onemocnění v důsledku pozdního stanovení diagnózy.

## Seznam obrázků

Obrázek 2.1 Věková struktura pacientek s karcinomem prsu za období 2002-2018 [5]	12
Obrázek 2.2 Incidence a mortalita zhoubných nádorů prsu v ČR [8].....	13
Obrázek 2.3 Procentuální podíl klinických stádií ca prsu [8].....	14
Obrázek 2.4 Mamograf, upraveno z [79].....	17
Obrázek 2.5 Trojrozměrný mamografický přístroj [80] .....	18
Obrázek 2.6 Regionální rozložení screeningových center (vlastní zpracování).....	19
Obrázek 2.7 Organizovaný mamografický screening ve státech EU [16].....	20
Obrázek 2.8 Procentuální účast žen mamografického screeningu v roce 2013 a 2018 [18] .....	21
Obrázek 4.1 Stavový diagram Markovova modelu .....	35
Obrázek 5.1 Aktuální průběh mamografického screeningu ve FTN .....	42
Obrázek 5.2 Návrh průběhu mamografického screeningu .....	44
Obrázek 5.3 Četnost jednotlivých diagnostických procedur dle míry denzity .....	50
Obrázek 5.4 Procentuální incidence karcinomu prsu dle věku.....	51
Obrázek 5.5 Boxplot nákladů z perspektivy plátce dle stupně denzity prsní tkáně.....	52
Obrázek 5.6 Boxplot nákladů ZP dle typu modality pro denzitu typu C+D .....	53
Obrázek 5.7 Markovův model .....	54
Obrázek 5.8 Distribuce kohorty v závislosti na věku – 2D screening .....	55
Obrázek 5.9 Distribuce kohorty v závislosti na věku – 3D screening .....	55
Obrázek 5.10 Distribuce kohorty falešně negativního výsledku dle typu modality .....	56
Obrázek 5.11 Kumulativní náklady aktuálního průběhu screeningu (2D mamografie). 57	
Obrázek 5.12 Kumulativní náklady navrhovaného průběhu screeningu (3D mamografie) .....	57
Obrázek 5.13 Kumulativní efekty – 2D mamografie .....	58
Obrázek 5.14 Kumulativní efekty – 3D mamografie .....	58
Obrázek 5.15 Výsledek nákladové efektivity .....	59
Obrázek 5.16 Plocha nákladové efektivity .....	60
Obrázek 5.17 Deterministická analýza senzitivity .....	63



## Seznam tabulek

Tabulka 4.1 Základní elementy ekonomického hodnocení .....	28
Tabulka 4.2 Označení denzity prsní tkáně.....	29
Tabulka 4.3 Zdravotní výkony mamografického vyšetření.....	32
Tabulka 4.4 Utility jednotlivých stavů .....	37
Tabulka 4.5 Diagnostická účinnost obou modalit .....	37
Tabulka 4.6 Prevalence karcinomu prsu pro denzní prsní tkáň.....	38
Tabulka 4.7 Hodnoty nákladů v modelu CEA.....	39
Tabulka 5.1 Personální náklady na vyšetření jednoho pacienta 3D mamografií.....	46
Tabulka 5.2 Materiální náklady na vyšetření jednoho pacienta 3D mamografií.....	46
Tabulka 5.3 Pořizovací ceny a servisní náklady 3D mamografu .....	47
Tabulka 5.4 Náklady na vyšetření přístrojem.....	47
Tabulka 5.5 Odhad bodové hodnoty výkonu 3D screeningu.....	48
Tabulka 5.6 Kalkulace cen vykázaných zdravotních výkonů mamografického vyšetření .....	49
Tabulka 5.7 Absolutní četnost výskytu ZN podle hustoty prsu a věkové kategorie a relativní četnost hustoty prsu dle věkové kategorie.....	50
Tabulka 5.8 Popisná statistika nákladů vykázaných zdravotních výkonů dle hustoty prsou .....	51
Tabulka 5.9 Popisná statistika nákladů ZP pro 3D mamografii .....	52
Tabulka 5.10 Vyhodnocení nákladové efektivity .....	60
Tabulka 5.11 Výsledek deterministické analýzy senzitivity .....	62
Tabulka A.1 Proporce kohorty, nákladů a efektů – 3D screening.....	84
Tabulka A.2 Proporce kohorty, nákladů a efektů – 2D screening.....	87

## Bibliografie

- [1] SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Screening nádorů prsu v České republice. 2. svazek*. Praha: Maxdorf, 2012. Ambulantní gynekologie. ISBN 978-80-7345-310-7.
- [2] Karcinom prsu. In: *Vipharm: Partner lékařů i pacientů* [online]. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <https://vipfarm.cz/karcinom-prsu>
- [3] Druhy a stadia rakoviny prsu. In: *Proton Therapy Center: Léčíme rakovinu* [online]. Praha [cit. 2022-02-28]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/cs/blog/druhy-a-stadia-rakoviny-prsu.html>
- [4] SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Mamodiagnostika: integrovaný přístup*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-726-2220-X.
- [5] Nádory prsu - incidence, ženy. In: *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Brno: IBA LF MU, 2019 [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=vek#>
- [6] Denzita prsní tkáně. *Národní zdravotnický informační portál* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2022 [cit. 2022-02-25]. ISSN ISSN 2695-0340. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/3264>
- [7] *Ústav zdravotnických studií a statistiky: Národní onkologický registr* [online]. Praha, 2019 [cit. 2021-06-10]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>
- [8] Incidence a mortalita - vývoj v čase. In: *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Brno [cit. 2021-03-05]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- [9] ABRAHÁMOVÁ, Jitka a Ladislav DUŠEK. *Možnosti včasného zachytu rakoviny prsu*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0499-4.
- [10] SKOVAJSOVÁ, Miroslava. Fifteen years of Czech breast screening. *Onkologie* [online]. 2016, **10**(3), 150-154 [cit. 2021-03-12]. ISSN 18024475. Dostupné z: doi:10.36290/xon.2016.033
- [11] Mamografický screening. In: *Mamo.cz* [online]. Brno: IBA LF MU, 2014 [cit. 2021-03-05]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/news-detail/cs/4-mamograficky-screening/>

- [12] DANEŠ, Jan. *Základy mamografie: vybrané kapitoly pro lékaře a laborantky*. Praha: X-Egem, 2002. ISBN 80-719-9062-0.
- [13] VOMÁČKA, Jaroslav. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. Druhé, doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-802-4445-083.
- [14] GILBERT, Fiona a Katja PINKER-DOMENIG. Diagnosis and Staging of Breast Cancer: When and How to Use Mammography, Tomosynthesis, Ultrasound, Contrast-Enhanced Mammography, and Magnetic Resonance Imaging. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022*. Cham: Springer International Publishing, 2019, 155-166. IDKD Springer Series. ISBN 978-3-030-11148-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-11149-6\_13
- [15] PATTERSON, Stephanie a Marilyn ROUBIDOUX. Update on new technologies in digital mammography. *International Journal of Women's Health* [online]. 2014 [cit. 2022-04-05]. ISSN 1179-1411. Dostupné z: doi:10.2147/IJWH.S49332
- [16] PONTI, ,, Ahti ANTTILA a Guglielmo RONCO. *Cancer screening in the European Union (2017)* [online]. Finland, 2017 [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/2017\\_cancerscreening\\_2ndreportimplementation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf)
- [17] *Mamograf.sk* [online]. Slovensko: Snowball Communications, 2018 [cit. 2021-06-22]. Dostupné z: <https://mamograf.sk/skrining/>
- [18] *Healthcare activities statistics - preventive services* [online]. 2018 [cit. 2021-06-22]. ISSN 2443-8219. Dostupné z: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare\\_activities\\_statistics\\_-\\_preventive\\_services&stable=0&redirect=no#Breast\\_cancer\\_screening](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare_activities_statistics_-_preventive_services&stable=0&redirect=no#Breast_cancer_screening)
- [19] *Evropská unie: europa.eu* [online]. europa.eu, 2021 [cit. 2021-06-22]. Dostupné z: [https://ec.europa.eu/czech-republic/news/210204\\_Europe%27s\\_Beating\\_Cancer\\_Plan%3A\\_A\\_new\\_EU\\_approach\\_to\\_prevention%2C\\_treatment\\_and\\_care\\_cs](https://ec.europa.eu/czech-republic/news/210204_Europe%27s_Beating_Cancer_Plan%3A_A_new_EU_approach_to_prevention%2C_treatment_and_care_cs)
- [20] CIATTO, Stefano, NehmatHoussami HOUSSAMI, Daniela BERNARDI, Francesca CAUMO a Marco PELLEGRINI. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *The Lancet Oncology* [online]. 2013, **14**(7) [cit. 2021-06-08]. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70134-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70134-7)
- [21] SKAANE, Per, Andriy BANDOS, Randi GULLIEN et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a

- Population-based Screening Program. *Radiology* [online]. 2013, **267**(1), 47-56 [cit. 2021-06-09]. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.12121373
- [22] GREENBERG, Julianne, Marcia JAVITT a Jason KATZEN. Clinical Performance Metrics of 3D Digital Breast Tomosynthesis Compared With 2D Digital Mammography for Breast Cancer Screening in Community Practice Read More: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.14.12642>. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2014 [cit. 2021-06-07]. Dostupné z: doi:203:3, 687-693
- [23] BERNARDI, Daniela, Petra MACASKILL, Marco PELLEGRINI, Marvi VALENTINI a Carmine FANTÒ. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *The Lancet Oncology* [online]. 2016, **17**(8) [cit. 2021-06-08]. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30101-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30101-2)
- [24] HOUSSAMI, Nehmat, Darren LOCKIE, Michelle CLEMSON, Vicki PRIDMORE, David TAYLOR, Georgina MARR, Jill EVANS a Petra MACASKILL. Pilot trial of digital breast tomosynthesis (3D mammography) for population-based screening in BreastScreen Victoria. *Medical Journal of Australia* [online]. 2019, **211**(8), 357-362 [cit. 2021-06-09]. ISSN 0025-729X. Dostupné z: doi:10.5694/mja2.50320
- [25] BAN, Kanako, Hiroko TSUNODA, Seiko TOGASHI, Yuko KAWAGUCHI, Takanobu SATO, Yoko TAKAHASHI a Yoshitaka NAGATSUKA. Breast cancer screening using digital breast tomosynthesis compared to digital mammography alone for Japanese women. *Breast Cancer* [online]. 2021, **28**(2), 459-464 [cit. 2021-06-09]. ISSN 1340-6868. Dostupné z: doi:10.1007/s12282-020-01180-2
- [26] HOFVIND, Solveig, Åsne S HOLEN a Hildegunn S AASE. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2019 [cit. 2021-05-31]. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30161-5)
- [27] HOUSSAMI, Nehmat a Robin M. TURNER. Rapid review: Estimates of incremental breast cancer detection from tomosynthesis (3D-mammography) screening in women with dense breasts. *The Breast* [online]. 2016, **30** [cit. 2021-06-07]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.09.008>
- [28] MARINOVICH, M, Kylie E HUNTER, Petra MACASKILL a Nehmat HOUSSAMI. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *JNCI: Journal of the National*

- Cancer Institute* [online]. 2018, **10**(9), 942–949 [cit. 2021-06-09]. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djy121
- [29] M.ALI, Raed, Andrew ENGLAND, Andrew TOOTELL a Peter HOGG. Radiation dose from digital breast tomosynthesis screening – A comparison with full field digital mammography. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* [online]. 2020, **51**(4), 599-603 [cit. 2021-06-10]. ISSN 19398654. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmir.2020.08.018
- [30] SHENG, Meihong, Juan JI, Chenying ZHANG, Zirui ZHANG, Shenchu GONG a Yihua LU. Optimization of the Radiation Dose of Digital Breast Tomosynthesis in Opportunistic Screening by Studying the Effect of Different Combinations of FFDM and DBT Views. *International Journal of General Medicine* [online]. 2021, **14**, 1147-1154 [cit. 2021-06-10]. ISSN 1178-7074. Dostupné z: doi:10.2147/IJGM.S300584
- [31] PASHAYAN, Nora, Steve MORRIS, Fiona GILBERT a Paul PHAROAH. Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer. *JAMA Oncology* [online]. 2018, **4**(11) [cit. 2021-06-07]. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2018.1901
- [32] WANG, Jing, Xuan-Anh PHI, Marcel GREUTER et al. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. *European Radiology* [online]. 2020, **30**(10), 5437-5445 [cit. 2021-05-31]. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-020-06812-x
- [33] HUNTER, Sara, Colleen MORRIS, Karl NELSON, Brandon SNYDER a Thomas POULTON. Digital Breast Tomosynthesis: Cost-Effectiveness of Using Private and Medicare Insurance in Community-Based Health Care Facilities. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2017, **208**(5), 1171-1175 [cit. 2021-06-09]. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/AJR.16.16987
- [34] VÁŠA, Petr. *Složení (denzita) prsu*. Brno, 2016. Screeningové mamacentrum.
- [35] PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU DOPORUČENÝCH POSTUPŮ ČFES. *Doporučené postupy České farmakoekonomické společnosti (ČFES) pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR* [online]. In: . Praha [cit. 2022-04-13]. Dostupné z: [https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2016/10/Doporu%C4%8Den%C3%A9-postupy\\_final.pdf](https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2016/10/Doporu%C4%8Den%C3%A9-postupy_final.pdf)
- [36] GOEREE, Ron. *Health Technology Assessment: Using Biostatistics to Break the Barriers of Adopting New Medicines*. Apple Academic Press Inc., 2015. ISBN 9781482244526.

- [37] CRESSMAN, Sonya, Colin MAR, Janette SAM, Lisa KAN, Caroline LOHRISCH a John SPINELLI. The cost-effectiveness of adding tomosynthesis to mammography-based breast cancer screening: an economic analysis. *CMAJ Open* [online]. 2021, **9**(2), 443-450 [cit. 2021-11-19]. ISSN 2291-0026. Dostupné z: doi:10.9778/cmajo.20200154
- [38] TOLLENS, Fabian, Pascal BALTZER, Matthias DIETZEL, Johannes RÜBENTHALER, Matthias FROELICH a Clemens KAISER. Cost-Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis vs. Abbreviated Breast MRI for Screening Women with Intermediate Risk of Breast Cancer—How Low-Cost Must MRI Be?. *Cancers* [online]. 2021, **13**(6) [cit. 2021-11-19]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13061241
- [39] *Screeningová vs. diagnostická mamografie* [online]. Brno, 2019 [cit. 2022-02-15]. ISSN 1804-0861. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/cs/lekari/screeningova-vs-diagnosticka-mamografie/>
- [40] FROELICH, Matthias a Clemens KAISER. Cost-effectiveness of MR-mammography as a solitary imaging technique in women with dense breasts: an economic evaluation of the prospective TK-Study. *European Radiology* [online]. 2021, **31**(2), 967-974 [cit. 2021-11-19]. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13061241
- [41] NORMAN, Richard, D. EVANS, Douglas EASTON a Kenneth YOUNG. The cost-utility of magnetic resonance imaging for breast cancer in BRCA1 mutation carriers aged 30–49. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2007, **8**(2), 137-144 [cit. 2022-03-28]. ISSN 1618-7598. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-007-0042-9
- [42] Úmrtnostní tabulky za ČR, regiony soudržnosti a kraje - 2019–2020. In: *Český statistický úřad* [online]. Praha: ČSÚ Praha, 2021 [cit. 2022-03-29]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje-i09aftm7w4>
- [43] ARA, Roberta, John BRAZIER a Ismail ZOURAQ. The Use of Health State Utility Values in Decision Models. *Pharmacoeconomics* [online]. 2017, **35**(1), 77-88 [cit. 2022-03-19]. ISSN 1170-7690. Dostupné z: doi:10.1007/s40273-017-0550-0
- [44] ROINE, Eija, Harri SINTONEN, Pirkko-Liisa KELLOKUMPU-LEHTINEN et al. Long-term health-related quality of life of breast cancer survivors remains impaired compared to the age-matched general population especially in young women. Results from the prospective controlled BREX exercise study. *The Breast*

- [online]. 2021, **59**, 110-116 [cit. 2022-03-28]. ISSN 09609776. Dostupné z: doi:10.1016/j.breast.2021.06.012
- [45] JOHNSTON, Katharine, Jackie BROWN, Karen GERARD, Moira O'HANLON a Alison MORTON. *Valuing temporary and chronic health states associated with breast screening* [online]. 1998, **47**(2), 213-222 [cit. 2022-04-13]. ISSN 02779536. Dostupné z: doi:10.1016/S0277-9536(98)00065-3
- [46] GERARD, Karen, Katharine JOHNSTON a Jackie BROWN. *The role of a pre-scored multi-attribute health classification measure in validating condition-specific health state descriptions* [online]. 1999 [cit. 2022-04-13]. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1099-1050(199912)8:8<685::AID-HEC472>3.0.CO;2-8
- [47] PEASGOOD, Tessa, Sue WARD a John BRAZIER. *Health-state utility values in breast cancer* [online]. 2014, **10**(5), 553-566 [cit. 2022-03-29]. ISSN 1473-7167. Dostupné z: doi:10.1586/erp.10.65
- [48] *Familial Breast Cancer: Full cost effectiveness evidence review & reports: A cost utility analysis of the specific surveillance needs for people with 2 a personal history and family history of breast cancer* [online]. National Collaborating Centre for Cancer, 2013 [cit. 2022-03-29]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/update/CG164/documents/familial-breast-cancer-update-full-evidence-review-reports-for-health-economics2>
- [49] CHAE, Eun, Hak KIM, Joo CHA, Hee SHIN a Woo CHOI. Detection and characterization of breast lesions in a selective diagnostic population: diagnostic accuracy study for comparison between one-view digital breast tomosynthesis and two-view full-field digital mammography. *The British Journal of Radiology* [online]. 2016, **89**(1062) [cit. 2022-04-13]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr.20150743
- [50] Intervalová prevalence – zhoubné novotvary prsu (C50). In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: Regionální zpravodajství Národního zdravotnického informačního systému* [online]. Praha: ÚZIS ČR [cit. 2022-03-29]. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/vys/index.php?pg=statisticke-vystupy--morbidity--intervalova-prevalence-dle-diagnoz--intervalova-prevalence-zhoubne-novotvary-prsu-c50&studie=0602&analyza=iv>
- [51] ADVANI, Shailesh, Weiwei ZHU, Joshua DEMB et al. Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. *JAMA Network Open* [online]. 2021, **4**(8) [cit. 2022-03-29]. ISSN 2574-3805. Dostupné z: doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.22810

- [52] SRŠEŇ, Vlastimil. Rakovina nejčastěji napadá kůži, prsa a mužské pohlavní orgány, ukázala analýza VZP. In: *Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR* [online]. Praha, 2021 [cit. 2022-03-08]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/onas/aktuality/rakovina-nejcasteji-napada-kuzi-prsa-a-muzske-pohlavni-organy-ukazala-analyza-vzp>
- [53] ČEŠKOVIČOVÁ, Petra. *Analýza nákladů terapie karcinomu prsu*. Jindřichův Hradec, 2012. Diplomová práce. Vysoká škola ekonomická v Praze Fakulta managementu. Vedoucí práce Ing. Ondřej Lešetický.
- [54] CHIU, Sherry, Stephen DUFFY, Amy YEN, Laszlo TABÁR, Robert SMITH a Hsiu-Hsi CHEN. *Effect of Baseline Breast Density on Breast Cancer Incidence, Stage, Mortality, and Screening Parameters: 25-Year Follow-up of a Swedish Mammographic Screening* [online]. 2010, **19**(5), 1219-1228 [cit. 2022-03-29]. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1028
- [55] CIL, Tulin, Eve FISHELL, Wedad HANNA, Ping SUN, Ellen RAWLINSON, Steven NAROD a David MCCREADY. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer* [online]. 2009, **115**(24), 5780-5787 [cit. 2022-03-29]. ISSN 0008543X. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.24638
- [56] CORTESI, Laura, Vincenzo CHIURI, Silvia RUSCELLI et al. Prognosis of screen-detected breast cancers: results of a population based study. *BMC Cancer* [online]. 2006, **6**(1) [cit. 2022-04-13]. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2407-6-17
- [57] JENSEN, Anni, Jens GARNE, Hans STORM, Marianne EWERTZ, Søren COLD, Thor ALVEGAARD a Jens OVERGAARD. Stage and Survival in Breast Cancer Patients in Screened and Non-screened Danish and Swedish Populations. *Acta Oncologica* [online]. 2009, **42**(7), 701-709 [cit. 2022-04-13]. ISSN 0284-186X. Dostupné z: doi:10.1080/02841860310010556
- [58] YASSIN, M.M., A.L.G. PEEL, J. PATTON, D.J. LEAPER, W.D. THOMPSON a V. ASHTON. Does Screen-Detected Breast Cancer Have Better Survival than Symptomatic Breast Cancer?. *Asian Journal of Surgery* [online]. 2003, **26**(2), 101-107 [cit. 2022-04-13]. ISSN 10159584. Dostupné z: doi:10.1016/S1015-9584(09)60229-3
- [59] *STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity* [online]. 2020 [cit. 2022-04-27].
- [60] MINISTERSTVO PRÁCE A SOCIÁLNÍCH VĚCÍ ČESKÉ REPUBLIKY: Informační systém o průměrném výdělků (ISPV). In: *Informační systém o*



- průměrném výdělku* [online]. [cit. 2022-02-27]. Dostupné z: <https://www.ispv.cz/cz/Vysledky-setreni/Archiv/2021.aspx>
- [61] NEMOCNICE PARDUBICKÉHO KRAJE, A.S. *Věstník veřejných zakázek: Evidenční číslo zakázky: F2020-006321* [online]. In: . 2020 [cit. 2022-02-06]. Dostupné z: <https://www.vestnikverejnychzakazek.cz/Form03/Display/156648>
- [62] NEMOCNICE NOVÉ MĚSTO NA MORAVĚ, P.O. *Kraj Vysočina: Evidenční číslo zakázky: 518060* [online]. In: . 2016 [cit. 2022-02-06]. Dostupné z: [https://ezak.kr-vysocina.cz/contract\\_display\\_2428.html](https://ezak.kr-vysocina.cz/contract_display_2428.html)
- [63] Kalkulační vzorec pro výpočet bodové hodnoty výkonů v seznamu zdravotních výkonů. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. [cit. 2022-02-28]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/kalkulacni-vzorec-pro-vypocet-bodove-hodnoty-vykonu-v-seznamu-zdravotnich-vykonu/>
- [64] MENZEL, Paul T. How Should Willingness-to-Pay Values of Quality-Adjusted Life-Years Be Updated and According to Whom?. *AMA Journal of Ethics* [online]. 2021, **23**(8), 601-606 [cit. 2022-05-07]. ISSN 2376-6980. Dostupné z: doi:10.1001/amajethics.2021.601
- [65] *Devatenáct let mamografického screeningu v ČR: hodnocení prevence v době pandemie* [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2021, [cit. 2022-04-19]. ISSN 1804-0861. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/news-detail/cs/443-devatenact-let-mamografickeho-screeningu-v-cr-hodnoceni-prevence-v-dobe-pandemie/>
- [66] KREJČÍ, D., L. PEHALOVÁ a A. TALÁBOVÁ. *Novotvary 2018 ČR: Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice* [online]. Praha, 2018 [cit. 2022-03-08]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>
- [67] KALRA, Vivek, Xiao WU, Brian HAAS, Howard FORMAN a Liane PHILPOTTS. Cost-Effectiveness of Tomosynthesis in Annual Screening Mammography. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2016, **207**(5), 1152-1155 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/AJR.15.14487
- [68] LEE, Christoph, Mucahit CEVIK, Oguzhan ALAGOZ et al. Comparative Effectiveness of Combined Digital Mammography and Tomosynthesis Screening for Women with Dense Breasts. *Radiology* [online]. 2015, **274**(3), 772-780 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.14141237
- [69] CARNEY, Patricia, Diana MIGLIORETTI, Bonnie YANKASKAS et al. Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. *Annals*

- of Internal Medicine* [online]. 2003, **138**(3) [cit. 2022-04-14]. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00008
- [70] KERLIKOWSKA, Karla. Comparative Effectiveness of Digital Versus Film-Screen Mammography in Community Practice in the United States. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2011, **155**(8) [cit. 2022-04-14]. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00005
- [71] TAGLIAICO, Alberto, Marcel GREUTER a Nehmat HOUSSAMI. *Breast cancer screening in women at elevated risk: Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis* [online]. Groningen: University of Groningen, 2018 [cit. 2022-03-29]. ISBN 978-94-034-0968-9. Dostupné z: [https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/66476010/Chapter\\_7.pdf](https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/66476010/Chapter_7.pdf)
- [72] TAGLIAFICO, Alberto, Giovanna MARISCOTTI, Francesca VALDORA et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *European Journal of Cancer* [online]. 2018, **104**, 39-46 [cit. 2022-04-05]. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2018.08.029
- [73] HAAS, Brian, Vivek KALRA, Jaime GEISEL, Madhavi RAGHU, Melissa DURAND a Liane PHILPOTTS. Comparison of Tomosynthesis Plus Digital Mammography and Digital Mammography Alone for Breast Cancer Screening. *Radiology* [online]. 2013, **269**(3), 694-700 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.13130307
- [74] ZACKRISSON, Sophia, Kristina LÅNG, Aldana ROSSO et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *The Lancet Oncology* [online]. 2018, **19**(11), 1493-1503 [cit. 2022-04-05]. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(18)30521-7
- [75] GRAM, IT, E LUND a SE SLENKER. Quality of life following a false positive mammogram. *British Journal of Cancer* [online]. 1990, **62**(6), 1018-1022 [cit. 2022-04-14]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.1990.430
- [76] SUTTON, Stephen, Guitta SAIDI a Graham BICKLER. Does routine screening for breast cancer raise anxiety? Results from a three wave prospective study in England. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1995, (49), 413-418.
- [77] PERRY, N, M BROEDERS, C DE WOLF, S TÖRNBERG, R HOLLAND a L VON KARSA. *European guidelines for quality assurance in breast cancer*

*screening and diagnosis*. 4th edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006. ISBN 92-79-01258-4.

- [78] LÅNG, Kristina, Magnus DUSTLER, Victor DAHLBLOM, Anna ÅKESSON, Ingvar ANDERSSON a Sophia ZACKRISSON. Identifying normal mammograms in a large screening population using artificial intelligence. *European Radiology* [online]. 2021, **31**(3), 1687-1692 [cit. 2022-04-19]. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-020-07165-1
- [79] Screening in women with high breast density: tomosynthesis vs. mammography. In: *European Commission* [online]. [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/dense-breast/DBT-or-DM>
- [80] Mamografické rentgenové přístroje. In: *VMKCZ* [online]. [cit. 2021-03-12]. Dostupné z: <http://www.vmk-rtg.cz/mamograf-lilyum-metaltronica.htm>
- [ Mamografické RTG přístroje HOLOGIC. In: *FOMEI* [online]. [cit. 2022-02-25].
- 81] Dostupné z: <https://www.fomei.cz/produkty/mamograficke-rtg-pristroje-hologic/>

# Příloha A: Proporce nákladů a efektů v závislosti na čase v rámci Markovova modelu

Tabulka A.1 Proporce kohorty, nákladů a efektů – 3D screening

Cyklus	Zastoupení kohorty						Náklady (Kč)		Efekty (QALY)	
	Zdravý	FN výsledek	FN výsledek (2.rok)	Po léčbě	Po léčbě (po FN stavu)	Smrt	Kumulativní		Kumulativní	
0	1	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,00000	389,69	389,69	0,8720	0,8720
1	0,983575894	0,001822	0,000000	0,013359	0,000000	0,00124	29,70	419,40	0,8453	1,7173
2	0,982209707	0,000000	0,001819	0,013080	0,000000	0,00289	2451,01	2870,41	0,8194	2,5367
3	0,965773097	0,001789	0,000000	0,025922	0,001816	0,00470	57,74	2928,15	0,7937	3,3304
4	0,96408396	0,000000	0,001786	0,025379	0,001774	0,00698	2296,15	5224,31	0,7688	4,0993
5	0,947573748	0,001755	0,000000	0,037723	0,003515	0,00943	80,53	5304,84	0,7297	4,8290
6	0,94551467	0,000000	0,001751	0,036941	0,003433	0,01236	2342,91	7647,75	0,7064	5,5353
7	0,919851104	0,002807	0,000000	0,056771	0,005101	0,01547	113,69	7761,44	0,6832	6,2186
8	0,917421777	0,000000	0,002800	0,055590	0,004983	0,01921	2205,70	9967,14	0,6608	6,8794
9	0,892081438	0,002722	0,000000	0,074410	0,007661	0,02312	141,76	10108,91	0,6386	7,5180
10	0,88925354	0,000000	0,002714	0,072857	0,007484	0,02769	2179,50	12288,41	0,6036	8,1216
11	0,857445667	0,003445	0,000000	0,096616	0,010017	0,03248	165,81	12454,21	0,5827	8,7043
12	0,854159078	0,000000	0,003432	0,094572	0,009783	0,03805	2025,09	14479,30	0,5625	9,2667
13	0,822991601	0,003307	0,000000	0,116830	0,012975	0,04390	183,72	14663,03	0,5423	9,8091
14	0,819155637	0,000000	0,003292	0,114310	0,012667	0,05058	1862,10	16525,12	0,5229	10,3319
15	0,788542538	0,003169	0,000000	0,135083	0,015642	0,05756	196,07	16721,19	0,4912	10,8231
16	0,784082542	0,000000	0,003151	0,132098	0,015263	0,06541	1947,47	18668,66	0,4729	11,2961
17	0,739003004	0,004825	0,000000	0,164553	0,018023	0,07360	218,20	18886,85	0,4547	11,7507

18	0,733959308	0,000000	0,004792	0,160755	0,017574	0,08292	1791,30	20678,15	0,4370	12,1877
19	0,690864963	0,004511	0,000000	0,190086	0,021890	0,09265	233,95	20912,10	0,4193	12,6070
20	0,685154964	0,000000	0,004473	0,185478	0,021318	0,10358	1865,78	22777,87	0,3913	12,9983
21	0,62618876	0,006325	0,000000	0,227287	0,025185	0,11501	259,00	23036,87	0,3745	13,3728
22	0,619830439	0,000000	0,006260	0,221373	0,024487	0,12805	1678,32	24715,19	0,3582	13,7310
23	0,56523533	0,005709	0,000000	0,257318	0,029982	0,14176	274,25	24989,43	0,3418	14,0728
24	0,558083407	0,000000	0,005637	0,250047	0,029080	0,15715	1473,21	26462,65	0,3259	14,3987
25	0,507483641	0,005126	0,000000	0,280317	0,033733	0,17334	279,06	26741,70	0,3005	14,6992
26	0,499480117	0,000000	0,005045	0,271627	0,032623	0,19123	1249,49	27991,19	0,2855	14,9846
27	0,455578148	0,004213	0,000000	0,293733	0,036462	0,21001	268,43	28259,62	0,2703	15,2550
28	0,446622849	0,000000	0,004130	0,283623	0,035136	0,23049	1076,73	29336,36	0,2557	15,5107
29	0,405554283	0,003751	0,000000	0,300841	0,037834	0,25202	252,15	29588,51	0,2410	15,7517
30	0,395578053	0,000000	0,003658	0,289145	0,036291	0,27533	836,17	30424,68	0,2192	15,9708
31	0,365253087	0,002329	0,000000	0,294251	0,038279	0,29989	221,54	30646,22	0,2054	16,1762
32	0,353917823	0,000000	0,002257	0,281099	0,036492	0,32623	699,34	31345,55	0,1919	16,3681
33	0,32428994	0,002068	0,000000	0,282706	0,036840	0,35410	190,54	31536,09	0,1785	16,5466
34	0,311425358	0,000000	0,001986	0,267796	0,034829	0,38396	582,93	32119,02	0,1653	16,7119
35	0,282375401	0,001801	0,000000	0,265542	0,034653	0,41563	160,58	32279,61	0,1465	16,8584
36	0,267850575	0,000000	0,001708	0,248565	0,032377	0,44950	446,58	32726,19	0,1340	16,9924
37	0,24249585	0,001151	0,000000	0,239379	0,031635	0,48534	129,89	32856,08	0,1216	17,1140
38	0,226181941	0	0,001074	0,220438	0,029078	0,52323	350,45	33206,53	0,1094	17,2234
39	0,200880665	9,54E-04	0	0,207998	0,027458	0,56271	100,96	33307,49	0,0973	17,3207
40	0,183340167	0	8,70E-04	0,187503	0,024710	0,60358	265,23	33572,72	0,0857	17,4064
41	0,158937396	7,46E-04	0	0,172350	0,022739	0,64523	75,51	33648,23	0,0744	17,4808
42	0,141055509	0	6,62E-04	0,151137	0,019907	0,68724	191,02	33839,24	0,0637	17,5445
43	0,118459335	5,56E-04	0	0,134433	0,017720	0,72883	52,94	33892,18	0,0536	17,5981
44	0,101433293	0	4,76E-04	0,113778	0,014974	0,76934	128,20	34020,39	0,0443	17,6423
45	0,081849401	3,84E-04	0	0,097139	0,012793	0,80783	34,16	34054,55	0,0358	17,6781
46	0,067082705	0	3,15E-04	0,078716	0,010351	0,84354	78,82	34133,37	0,0283	17,7064
47	0,051571799	2,42E-04	0	0,063964	0,008417	0,87580	20,07	34153,44	0,0218	17,7282
48	0,040058137	0	1,88E-04	0,049137	0,006457	0,90416	43,66	34197,10	0,0163	17,7445
49	0,029045254	1,36E-04	0	0,037623	0,004947	0,92825	10,45	34207,55	0,0119	17,7564

50	0,021177418	0	9,94E-05	0,027136	0,003563	0,94802	21,33	34228,88	0,0083	17,7647
51	0,014348521	6,73E-05	0	0,019398	0,002549	0,96364	4,74	34233,62	0,0057	17,7704
52	0,009735012	0	4,57E-05	0,013022	0,001709	0,97549	9,03	34242,66	0,0037	17,7741
53	0,006114995	2,87E-05	0	0,008623	0,001132	0,98410	1,84	34244,50	0,0023	17,7764
54	0,003834572	0	1,80E-05	0,005352	7,02E-04	0,99009	3,27	34247,77	0,0014	17,7778
55	0,002221035	1,04E-05	0	0,003265	4,28E-04	0,99408	0,00	34247,77	0,0000	17,7778

Tabulka A.2 Proporce kohorty, nákladů a efektů – 2D screening

Cyklus	Zastoupení kohorty						Náklady (Kč)		Efekty (QALY)	
	Zdravý	FN výsledek	FN výsledek (2.rok)	Po léčbě	Po léčbě (po FN stavu)	Smrt	Kumulativní		Kumulativní	
0	1	0	0	0	0	0,0000000	345,41	345,41	0,8720	0,8720
1	0,983576	0,001822	0	0,013359374	0	0,0012430	26,33	371,74	0,8454	1,7174
2	0,98221	0	0,001819	0,013079635	0	0,0028618	2286,54	2658,28	0,8194	2,5368
3	0,965773	0,001789	0	0,025921872	0,003330	0,0046413	54,78	2713,07	0,7937	3,3305
4	0,964084	0	0,001786	0,025379189	0,003253	0,0068946	2144,12	4857,19	0,7688	4,0993
5	0,947574	0,001755	0	0,037723443	0,006444	0,0093282	77,90	4935,09	0,7296	4,8288
6	0,945515	0	0,001751	0,036941098	0,006294	0,0122376	2180,33	7115,42	0,7063	5,5351
7	0,919851	0,002807	0	0,056770553	0,009352	0,0153315	109,65	7225,07	0,6831	6,2182
8	0,917422	0	0,0028	0,055590125	0,009136	0,0190364	2076,53	9301,60	0,6607	6,8789
9	0,892081	0,002722	0	0,074409801	0,014046	0,0229274	138,20	9439,80	0,6383	7,5172
10	0,889254	0	0,002714	0,072856969	0,013721	0,0274724	2046,97	11486,78	0,6034	8,1206
11	0,857446	0,003445	0	0,096616488	0,018364	0,0322362	162,38	11649,16	0,5824	8,7029
12	0,854159	0	0,003432	0,09457195	0,017936	0,0377871	1918,94	13568,10	0,5622	9,2651
13	0,822992	0,003307	0	0,116830124	0,023787	0,0436046	180,75	13748,85	0,5419	9,8070
14	0,819156	0	0,003292	0,114310488	0,023223	0,0502664	1766,24	15515,09	0,5225	10,3295
15	0,788543	0,003169	0	0,135083192	0,028677	0,0572389	193,47	15708,56	0,4907	10,8202
16	0,784083	0	0,003151	0,13209794	0,027981	0,0650732	1833,86	17542,42	0,4725	11,2927
17	0,739003	0,004825	0	0,164552544	0,033043	0,0732552	214,26	17756,68	0,4541	11,7469
18	0,733959	0	0,004792	0,16075467	0,032220	0,0825487	1715,66	19472,34	0,4365	12,1834
19	0,690865	0,004511	0	0,190085643	0,040132	0,0922485	230,64	19702,99	0,4186	12,6021
20	0,685155	0	0,004473	0,185477931	0,039083	0,1031601	1770,81	21473,80	0,3907	12,9928
21	0,626189	0,006325	0	0,227287018	0,046173	0,1145844	254,31	21728,11	0,3738	13,3666
22	0,61983	0	0,00626	0,221373311	0,044893	0,1275820	1623,40	23351,51	0,3576	13,7243
23	0,565235	0,005709	0	0,257318089	0,054967	0,1412542	270,48	23621,98	0,3410	14,0653

24	0,558083	0	0,005637	0,250047196	0,053313	0,1566372	1426,77	25048,76	0,3252	14,3905
25	0,507484	0,005126	0	0,280316622	0,061844	0,1728127	276,02	25324,78	0,2997	14,6902
26	0,49948	0	0,005045	0,271626629	0,059809	0,1907024	1214,46	26539,24	0,2847	14,9749
27	0,455578	0,004213	0	0,293732573	0,066848	0,2094961	266,77	26806,00	0,2695	15,2444
28	0,446623	0	0,00413	0,283622872	0,064416	0,2299958	1044,06	27850,06	0,2549	15,4993
29	0,405554	0,003751	0	0,30084077	0,069363	0,2515521	250,80	28100,86	0,2402	15,7395
30	0,395578	0	0,003658	0,289145413	0,066534	0,2748930	818,66	28919,53	0,2184	15,9579
31	0,365253	0,002329	0	0,294251115	0,070178	0,2994855	221,64	29141,17	0,2046	16,1625
32	0,353918	0	0,002257	0,281098911	0,066903	0,3258861	676,39	29817,56	0,1912	16,3536
33	0,32429	0,002068	0	0,282705854	0,067541	0,3537979	190,55	30008,11	0,1777	16,5313
34	0,311425	0	0,001986	0,267796252	0,063853	0,3837159	563,82	30571,93	0,1646	16,6959
35	0,282375	0,001801	0	0,265541818	0,063530	0,4154269	160,53	30732,46	0,1459	16,8418
36	0,267851	0	0,001708	0,248564512	0,059358	0,4493417	434,18	31166,64	0,1334	16,9752
37	0,242496	0,001151	0	0,239379323	0,057997	0,4852196	129,99	31296,63	0,1210	17,0962
38	0,226182	0	0,001074	0,220437769	0,053309	0,5231523	337,94	31634,57	0,1088	17,2050
39	0,200881	0,000954	0	0,207998016	0,050341	0,5626688	100,99	31735,56	0,0968	17,3019
40	0,18334	0	0,00087	0,18750315	0,045301	0,6035674	255,69	31991,26	0,0852	17,3871
41	0,158937	0,000746	0	0,172350426	0,041688	0,6452422	75,40	32066,66	0,0740	17,4611
42	0,141056	0	0,000662	0,151136767	0,036496	0,6872727	183,94	32250,60	0,0634	17,5245
43	0,118459	0,000556	0	0,134433351	0,032487	0,7288779	52,85	32303,46	0,0533	17,5778
44	0,101433	0	0,000476	0,113778067	0,027452	0,7693935	123,40	32426,86	0,0440	17,6218
45	0,081849	0,000384	0	0,097139464	0,023455	0,8078909	34,10	32460,96	0,0356	17,6574
46	0,067083	0	0,000315	0,078716072	0,018977	0,8435917	75,82	32536,78	0,0281	17,6855
47	0,051572	0,000242	0	0,063963794	0,015432	0,8758574	20,01	32556,80	0,0217	17,7072
48	0,040058	0	0,000188	0,049136723	0,011837	0,9042068	41,96	32598,75	0,0162	17,7234
49	0,029045	0,000136	0	0,037622594	0,009070	0,9282876	10,42	32609,18	0,0118	17,7352
50	0,021177	0	9,94E-05	0,02713635	0,006533	0,9480550	20,48	32629,66	0,0083	17,7435
51	0,014349	6,73E-05	0	0,019397873	0,004673	0,9636615	4,72	32634,38	0,0056	17,7491
52	0,009735	0	4,57E-05	0,013022422	0,003133	0,9755058	8,67	32643,05	0,0037	17,7528
53	0,006115	2,87E-05	0	0,00862285	0,002076	0,9841137	1,84	32644,89	0,0023	17,7551
54	0,003835	0	1,8E-05	0,005351514	0,001287	0,9901025	3,14	32648,02	0,0014	17,7565
55	0,002221	1,04E-05	0	0,003264864	7,85E-04	0,9940806	0,00	32648,02	0,0000	17,7565