



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Ekonomicko-klinické zhodnocení brachyterapie  
u karcinomu prsu**

**Economic-clinical evaluation of brachytherapy  
in breast cancer**

Diplomová práce

Studijní program: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Gajdoš, Ph.D.

**Bc. Nela Kyselová**

---

**Kladno 2023**



# ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kyselová** Jméno: **Nela** Osobní číslo: **483291**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Ekonomicko-klinické zhodnocení brachyterapie u karcinomu prsu**

Název diplomové práce anglicky:

**Economic-clinical evaluation of brachytherapy in breast cancer**

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je ekonomicko-klinické zhodnocení radioterapie karcinomu prsu s využitím brachyterapie. Analyzujte současný stav problematiky možnosti a přístupů k léčbě karcinomu prsu v ČR i ve světě se zaměřením na brachyterapii. Na základě současného stavu problematiky vyberte vhodného komparátora a stanovte postup pro ekonomicko-klinické zhodnocení. Stanovte klinické přínosy a proveďte kalkulaci nákladů z perspektivy plátce. Pomocí analýzy nákladové efektivity následně porovnejte brachyterapii s teleterapeutickým přístupem.

Seznam doporučené literatury:

- [1] MONTEN, Chris, Liv VELDEMAN, Nick VERHAEGHE a Yolande LIEVENS, A systematic review of health economic evaluation in adjuvant breast radiotherapy: Quality counted by numbers, *Radiotherapy and Oncology*, ročník 125, číslo 2, 2017
- [2] LUNDKVIST, Jonas, Mattias EKMAN, Suzanne Rehn ERICSSON, Ulf ISACSSON, Bengt JÖNSSON a Bengt GLIMELIUS, Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer, *Radiotherapy and Oncology*, ročník 75, číslo 2, 2005
- [3] KAUER-DORNER, Daniela a Daniel BERGER, The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer, *Breast Care*, ročník 13, číslo 3, 2018

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Ondřej Gajdoš, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2023**

Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2024**

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

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

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Ekonomicko-klinické zhodnocení brachyterapie u karcinomu prsu“ 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 28.8.2023

.....

Bc. Nela Kyselová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych vyjádřila poděkování svému vedoucímu diplomové práce, panu Ing. Ondřeji Gajdošovi, Ph.D., za trpělivost, ochotu a čas, který mi v rámci tvorby této práce věnoval. Dále děkuji své rodině za podporu při studiu a také všem, kteří mi v rámci zpracování poskytovali odborné rady.

## **ABSTRAKT**

### **Ekonomicko-klinické zhodnocení brachyterapie u karcinomu prsu**

Karcinom prsu je onemocnění s velmi vysokou incidencí, vyskytující se především u žen. Přestože se výskyt tohoto onemocnění neustále zvyšuje, úspěšnost léčby se zlepšuje a mortalita léčených pacientů rok od roku klesá. V léčbě karcinomu prsu existuje množství léčebných strategií a jejich kombinací, proto by mělo být cílem zdravotního systému co nejefektivnější využití dostupných léčebných metod z hlediska medicínského i finančního. Cílem této diplomové práce bylo provedení klinicko-ekonomické analýzy zaměřené na léčbu karcinomu prsu s využitím brachyterapie v České republice. Hodnocenými strategiemi byla léčba pomocí brachyterapie a terapie na lineárním urychlovači metodou IMRT (intenzitě modulované radioterapie). K dosažení cíle byla využita analýza CUA (Cost-utility analysis) a pomocí Markovova modelu byla provedena analýza nákladů a užitku. Náklady použité v modelování zahrnovaly perspektivu plátce zdravotní péče. Po provedení analýzy byl vyhodnocen větší přínos metody IMRT za předpokladu, že terapie probíhá ambulantním způsobem léčby bez hospitalizace. Náklady na léčbu pomocí IMRT byly stanoveny na 736 365 Kč s přínosem 6,22 QALY. Náklady na léčbu brachyterapeutickou byly větší, a to ve výši 765 830 Kč s nižší hodnotou celkového přínosu 5,95 QALY. Výhodnost této metody byla zjištěna jak v oblasti kvality života pacientů po terapii, tak z hlediska nákladového. Následně byla provedena jednocestná analýza senzitivity s odchylkou dat stanovenou na  $\pm 30\%$  a analýza scénářů, ve které byla měněny diskontní sazba a časový horizont. Ani jedna z těchto analýz však nevedla k rozdílnému konečnému závěru práce.

### **Klíčová slova**

Karcinom prsu, analýza přínosu a užitku, radioterapie, brachyterapie, teleterapie.

## **ABSTRACT**

### **Economic-clinical evaluation of brachytherapy in breast cancer**

Breast cancer is a disease with a very high incidence occurring mainly in women. Although the incidence of this disease is constantly increasing, the success rate of treatment is improving and the mortality rate of treated patients is decreasing year by year. However, treatment still represents a significant part of the expenditure of healthcare institutions and healthcare payers. There are a multitude of treatment strategies and combinations of treatment strategies for breast cancer, and therefore the aim of the healthcare system should be to make the most efficient use of the available treatments, both medically and financially. The aim of this thesis was to perform a clinical-economic analysis focused on the treatment of breast cancer using radiotherapy in the Czech Republic. The evaluated strategies were brachytherapy and linear accelerator therapy with IMRT (intensity modulated radiotherapy). To achieve the objective, CUA (cost- utility analysis) was used, and a cost-benefit analysis was performed using a Markov model. The costs used in the modelling included the perspective of the healthcare payer. After the analysis, the greater benefit of the IMRT method was evaluated, assuming that the therapy is performed in an outpatient setting without hospitalization. The cost of IMRT treatment was determined to be 736,365 CZK with a benefit of 6.22 QALYs. The cost of brachytherapy treatment was greater, amounting to 765,830 CZK with a lower total benefit value of 5.95 QALYs. The benefit of this method was found in terms of both the quality of life of patients after therapy and the cost perspective. Subsequently, a one-way sensitivity analysis was performed with a data deviation set at  $\pm 30\%$  and a scenario analysis in which the discount rate and time horizon were changed. However, none of these analyzes led to a different final conclusion of the work.

### **Keywords**

Breast cancer, benefit-benefit analysis, radiotherapy, brachytherapy, teletherapy

# Obsah

<b>Obsah</b> .....	<b>7</b>
<b>Seznam symbolů a zkratk</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Přehled současného stavu</b> .....	<b>12</b>
2.1 Karcinom prsu.....	12
2.1.1 Diagnostika a příznaky onemocnění.....	13
2.1.2 Možnosti terapie karcinomu prsu .....	14
2.2 Radioterapie u karcinomu prsu.....	17
2.2.1 Teleterapie.....	17
2.2.2 Brachyterapie.....	20
2.3 Současný stav problematiky .....	21
2.3.1 Současný stav problematiky v ČR.....	24
2.3.2 Současný stav problematiky v zahraničí .....	25
2.4 Shrnutí současného stavu .....	30
<b>3 Cíle práce</b> .....	<b>31</b>
<b>4 Metody</b> .....	<b>32</b>
4.1 Sběr dat .....	32
4.2 Analýza nákladů a užitku.....	32
4.2.1 Parametry analýzy nákladů a užitku.....	33
4.2.2 Markovovy modely .....	35
4.2.3 Vyhodnocení analýzy nákladů a užitku.....	37
4.3 Analýza senzitivity.....	38
4.4 Analýza scénářů.....	38
<b>5 Výsledky</b> .....	<b>39</b>
5.1 Popis srovnávaných intervencí.....	39
5.2 Analýza nákladů a užitku a Markovův model .....	40
5.2.1 Struktura Markovova modelu a stavový diagram.....	40
5.2.2 Markovův model.....	41
5.2.3 Stanovení délky a časového horizontu cyklu .....	44

5.2.4	Pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými stavy .....	44
5.2.5	Počáteční distribuce pacientů .....	44
5.2.6	Přínosy a utility .....	45
5.2.7	Náklady užívané v modelu .....	45
5.2.8	Diskontování .....	46
5.2.9	Výstupy z Markovova modelu .....	46
5.2.10	Nejistota výsledku CUA.....	51
<b>6</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Závěr.....</b>	<b>58</b>
	<b>Seznam použité literatury.....</b>	<b>59</b>
	<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>64</b>
	<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>65</b>



# Seznam symbolů a zkratek

## Seznam symbolů a zkratek

Zkratka	Význam
3D CRT	3D konformní radioterapie
APBI	Akcelerovaná parciální radioterapie
C	Náklady
CT	Počítačová tomografie
CUA	Analýza nákladů a užitku (Cost-utility analysis)
CBA	Analýza nákladů a přínosů (Cost-benefit analysis)
CEA	Analýza efektivity nákladů (Cost-effectiveness analysis)
CMA	Analýza minimalizace nákladů (Cost-minimization analysis)
ČR	Česká republika
DIBH	Radioterapie v hlubokém nádechu (Deep inspiration breath hold)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DRG	Klasifikační systém (Diagnosis-related groups)
E	Efektivita
EU	Evropská unie
FN	Fakultní nemocnice
Gy	Gray
HDR	Vysoko-dávková radioterapie
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICUR	Incremental cost-utility ratio
IGRT	Obrazem řízená radioterapie (Image Guided RadioTherapy)
IMRT	Intenzity modulované radioterapie
Ir	Iridium
Kč	Koruna česká
LDR	Nízko-dávková
LU	radioterapie Lineární
MLC	urychlovač částic Multi-
MR	leaf colimator Magnetická
Odb.	rezonance Odbornost
PTV	Plánovaný cílový objem

QALY	Quality-adjusted life year
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
UZ	Ultrazvuk
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistik
VMAT	Objemově modulovaná intenzita
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WBI	Ozáření celého hrudníku (Whole breast irradiation)
WHO	World health organization
WTP	Ochota platit (Willingness to pay)

---

# 1 Úvod

Rakovina prsu je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění žen v České republice a jeho incidence z hlediska desetiletí stále stoupá. Při srovnání mortality jsme na tom však v dnešní době výrazně lépe než v minulosti. Snížení úmrtnosti na rakovinu prsu je výsledkem zvýšeného důrazu na prevenci a osvětu, ale také důsledkem pokroků v medicíně a léčebných metodách. Jedním z klíčových pilířů úspěšné léčby karcinomu prsu je radioterapie.

Léčba karcinomu prsu je jedním z nejčastěji prováděných radioterapeutických výkonů. Byl jednoznačně prokázán přínosný účinek radioterapie na přežití pacienta po jejím absolvování. Doposud nebyl pozorován žádný případ, u kterého by radioterapie nepřinesla alespoň dosavadní zlepšení léčebných účinků.

Využití radioterapeutické léčby je ve srovnání s jinými onkologickými metodami finančně náročné, její přínos je však jednoznačně nezanedbatelný. Existuje mnoho různých přístupů k radioterapeutické léčbě, které lze rozdělit do dvou hlavních proudů, těmi jsou teleterapie a brachyterapie.

Cílem diplomové práce je provedení ekonomicky-klinického zhodnocení pro radioterapii pomocí teleterapie, konkrétně IMRT (intenzity modulované radioterapie), a intersticiální brachyterapii. K vyhodnocení byla použita analýza nákladů a užitku (CUA) z perspektivy plátce zdravotní péče.

## 2 Přehled současného stavu

Kapitola přehled současného stavu obsahuje základní informace o problematice onemocnění karcinomu prsu a jeho léčbě. Jsou zde shrnuty léčebné metody dostupné jak v České republice, tak ve světě. Detailně jsou pak rozebrány radioterapeutické přístupy léčby.

### 2.1 Karcinom prsu

Karcinom prsu je život ohrožující onemocnění prsní tkáně, které představuje jedno z nejčastějších typů nádorových onemocnění na světě. V dnešní době máme širokou škálu léčebných možností. S jejich využitím a díky preventivním programům se dlouhodobě úspěšně daří snižovat mortalitu spojenou s tímto onemocněním [1].

Onemocnění karcinomu prsu představuje 2,9 % podílu všech karcinomů u žen v Evropské unii (EU). Jedná se o nádorové onemocnění s problematikou vysoké úmrtnosti. V roce 2015 představovalo právě toto onemocnění 1,8 % všech úmrtí v EU (u žen 3,6 %). Vysoký výskyt rakoviny prsu je pozorován především ve vyspělých zemích, což může být zapříčiněno primárně životním stylem nynější populace. Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu jsou nezdravá strava, obezita, sedavý styl života, užívání hormonů včetně dlouhodobých hormonálních terapií a věk. Jedná se o rizikové faktory, které jsou právě typickými pro vyspělé státy [2–4].

Větší rizikovost je spjata spíše s životním stylem populace než s mírnou obezitou. Pacientky, které měly nižší nebo normální váhu s nedostatkem pohybu, mají větší sklon k incidenci onemocnění než ženy s nadváhou, které se pravidelně pohybovaly a neměly sedavý způsob života [4, 5].

Rakovina prsu je zařazena do Mezinárodní klasifikace nemocí pod kódem C50 [6]. Mezi tyto nádory spadají pouze rakovinové útvary vyskytující se v pojivové tkáni prsu, v ostatních případech je nález zařazen mezi nádory kůže. Nejširší členění je na nádory benigní (neinvazivní, nezhoubné – netvoří metastázy) a maligní (zhoubné, invazivní – tvoří metastázy). Klasifikace podle WHO [7] zahrnuje tyto typy nádorů:

- neinvazivní (in situ) – lobulární a duktální,
- invazivní – lobulární a duktální.

Z nich je nejrozšířenějším karcinom invazivní duktální, který se vyskytuje až v 80 % případů [7, 8].

### 2.1.1 Diagnostika a příznaky onemocnění

Rakovina (karcinom) je zapříčiněna akumulací zmutovaných buněk s genetickou chybou deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Při tomto onemocnění je reparace poškozených buněk organismu nedostatečná, tudíž dochází k rychlému nárůstu poškozené populace buněk a šíření nefunkční narušené tkáně v těle. Poškozené buňky mohou utlačovat okolní struktury, ale také se šířit formou metastáz po celém těle. Cílem je tedy najít poškozené buňky včas, zničit co největší množství mutagenů při zachování funkčnosti s minimálním poškozením zdravé tkáně [6].

Jedním z příznaků karcinomu může být bolest prsu, většinou je zapříčiněna hormonálními změnami způsobenými nádorem, nebo útlakem zdravé tkáně. Nádor způsobuje též v řadě případů sekreci tekutiny z prsu různých barev s příměsí nebo bez příměsí krve. V místě bujení nádoru dochází k tvorbě bulky, která je zároveň nejčastějším důvodem, proč se ženy o vyšetření prsu začínají zajímat. V pozdější fázi dochází ke změně původního tvaru prsu, případně ke vchlípení tkáně nad nádorem. Pokud je lokalizace pod bradavkou, může nádor zapříčinit vtažení bradavky. Kromě změny tvaru prsu může dojít v případě zhoubného novotvaru i ke změně barvy kůže, především v případě více rozvinutých nádorů. Pokožka může být zarudlá a prs nateklý v návaznosti na poškozenou lymfatickou funkci [1, 9].

Mnohdy je nádor diagnostikován ještě před samotnými projevy nemoci. Ve včasném určení onemocnění dnes pomáhá například genetické poradenství. Jedná se o určení změny genu, která se často vyskytuje v souvislosti s konkrétním onemocněním nebo dané onemocnění sama vyvolá. Nádory prsu se v 5-10 % případů vážou ke genetické dědičnosti. Indikací pro toto vyšetření je častý výskyt nádorových onemocnění, rodinná anamnéza, kde se onemocnění vyskytuje v přímých příbuzenských liniích, nebo v případě prevence rakoviny prsu při nádorech zasahujících jiný orgán (slinivka, ovaria, žaludek, žlučník). Na základě výsledků při zjištění silné dědičnosti rizikových genů může být dokonce doporučena preventivní mastektomie. Nejčastěji je doporučována po ukončení léčby nádoru rakoviny prsu, aby nedocházelo k její časté recidivě [10, 11].

Díky poměrně dobré edukaci pacientek dochází k prvnímu podezření nálezu nádorového onemocnění při samovyšetření pacientek ohmatem, pohledem a tlakem. Je doporučeno ho provádět jednou měsíčně, nejlépe po skončení menstruace. Prvním krokem je pohled na prs, následuje pohmat vestoje krouživými pohyby od klíčku až do podpaží, dalším krokem je vyšetření vleže totožné s předchozím postupem [12]. Základní diagnostickou modalitou v prevenci karcinomu prsu je mamografický přístroj. Mamografie využívá měkkého rentgenového záření a je konstruována pouze na vyšetřování prsní žlázy. Jedná se o poměrně spolehlivou metodu, díky které můžeme identifikovat až 96 % nádorových onemocnění tkáně [12]. Od 45 let věku žen

je v České republice screeningový preventivní program hrazený pojišťovnou pro pojištěné ženy jednou za dva roky [13].

Problémem mamografického vyšetření mohou být nádory umístěné příliš blízko při hrudi pacienta u axiálních uzlin. Z tohoto důvodu se používá mamografické vyšetření v kombinaci s ultrazvukovým. Ultrazvuk může být zároveň alternativní a neinvazivní metodou vyšetření u malých prsou, pacientek po ablaci nebo u mladých dívek. Lze jej používat jako kontrolu samovyšetření prsu. Spolehlivost ultrazvukového vyšetření je však nižší než u mamografického. Především záleží na diagnostických zkušenostech lékaře provádějícího výkon [14].

Jednou z všeobecně diagnosticky nejužitečnějších modalit je magnetická rezonance. Používá se k dovyšetření již diagnostikovaného nádorového onemocnění nebo při nemožnosti využití jiných modalit, například kvůli prsním implantátům. Magnetická rezonance je finančně nejnákladnější vyšetření, jsou na ni dlouhé čekací lhůty, proto nebývá metodou první volby. Po diagnostice karcinomu prsu následuje bioptický zákrok, při kterém se odebere bioptickou jehlou potřebně velký vzorek tkáně nádoru. Odběr vzorku probíhá pod ultrazvukem a jedná se o ambulantní zákrok. Vzorek tkáně je z histologického hlediska podstatný pro správné určení typu nádoru a jeho následné léčby. Zkoumají se vlastnosti nádoru na buněčné a chemické úrovni. Jednou z posledních fází diagnostického cyklu je krevní testování genů a proteinů [12, 14].

### **2.1.2 Možnosti terapie karcinomu prsu**

Při terapii karcinomu prsu se nejčastěji přistupuje ke kombinaci více léčebných metod neboli k multimodální léčbě, jelikož cílíme na systémové onemocnění. Způsoby doporučené léčby jsou voleny podle věku pacienta, stavu uzlin, velikosti nádoru a výsledku krevních a histologických testů. Nádorové odpovědi jsou vždy individuální, proto neexistuje univerzální předpis správné léčby. Pro závěrečné určení typu nádoru a postupu léčby se schází odborný lékařský tým, který je tvořený zpravidla radiologem, mamologem, onkologem, chirurgem a gynekologem [15].

Rozlišujeme několik přístupů k léčbě onemocnění a také k roli léčebné metody. Základem je léčba kurativní. Jejím cílem je úplná likvidace nádoru a kompletní uzdravení pacienta s minimem nežádoucích účinků. V případě, že je onemocnění natolik vážné, že jej neumíme vyléčit, hovoříme o léčbě paliativní. Užívá se k potlačení a zpomalení progresu nemoci, ke zlepšení života pacienta a případně ke snížení bolestivosti. Dále můžeme hovořit o léčbě adjuvantní, ta se provádí až po základní primární léčbě a má za cíl zničit případné mikroskopické zbytky nádoru. Léčba neoadjuvantní se naopak aplikuje před samotnou hlavní léčebnou metodou a slouží například ke zmenšení cíleného nádoru (např. pro lepší možnost operability) [15,16].

Vybrané léčebné metody:

### **Chemoterapie**

Chemoterapie je systémová metoda terapie, která působí na celý organismus. Nejčastější formou aplikace je intravenózní podání látky, ale existují i lékové alternativy. Jelikož dochází k opakované aplikaci s rizikem vzniku zánětů žil, bývá pacientkám aplikována podkožně aplikační komůrka, nejčastěji pod klíční kost. Komůrka zároveň snižuje bolestivost aplikace. Chemoterapie může mít při léčbě adjuvantní i neoadjuvantní roli. Při výskytu metastáz slouží především jako paliativní chemoterapie, v některých případech se lze i metastatického onemocnění na určitou dobu zbavit, recidiva je ovšem velmi častá [17].

### **Biologická léčba**

Na rozdíl od chemoterapie je biologická léčba netoxická. Jedná se o léčbu chemickými látkami, které působí na vnitřní část buňky (nitrobuněčná terapie). Léčba se zaměřuje na určitou strukturu na povrchu nebo uvnitř buňky, která ovlivňuje její chování a vlastnosti. Biologická léčba není použitelná pro každý typ nádoru [18].

Kromě ničení nádorových buněk se biologická léčba zaměřuje i na ničení cévního zásobení nádoru a na blokaci vzniku nových cév. Nádor tím oslabuje a dochází kvůli zhoršenému zásobování k regresii. Biologická léčba se s adjuvantním cílem podává typicky po dobu jednoho roku intravenózně v třítydenních intervalech. Je vhodná pro 15-25 % pacientek. Pokud léčba nezabírá v potřebné míře, kombinuje se s jinými způsoby terapie a pokračuje se v ní, dokud má prokazatelné účinky [18].

### **Hormonální léčba**

Je běžnou součástí komplexní onkologické léčby. Důležitými hormony jsou ve spojitosti s nádorem prsu právě estrogeny. Ty mají vliv na proliferaci nádorových buněk a jsou takzvaným promotorem. V případě zvýšení hladiny estrogenů v těle může docházet ke zvýšení dělení buněk nádoru nebo k aktivaci doposud latentní formy nádorové tkáně. V rámci hormonální terapie se cílí na nasazení takových hormonů, které působí jako blokáda tvorby hormonu nebo jako antagonisté, což znamená, že potlačují hladinu daného hormonu v krvi. Díky tomu se růst nádoru zpomaluje. Další možností je užívání antiestrogenů, které se v buňkách vážou na místa estrogenů, a tím nedochází k jejich navázání. Jedná se o kompetitivní metodu léčby. Právě adjuvantní hormonální léčba je doporučována především pacientkám s pozitivními hormonálními receptory. Tyto receptory zvyšují reakci buněk na hormonální léčbu. Terapie probíhá v rádech měsíců, reakce organismu není okamžitá [4, 17].

## **Chirurgická léčba**

Radikální chirurgická léčba neboli mastektomie byla dříve považována za základní metodu léčby, dnes je však nádor prsu považován za onemocnění systémové, nikoli lokální, tudíž se od této metody postupně ustupuje. Při celkové mastektomii dochází k úplnému odstranění prsní tkáně spolu s okolními uzlinami, uzlinami v podpaží a velkého i malého prsního svalu. Další možností je odstranit pouze nádorové ložisko s částí okolní tkáně [16].

Chirurgická léčba je lokálního charakteru, proto bývá kombinována s dalšími modalitami. Pro většinu pacientek je chirurgické odstranění metodou první volby. V současné době se nejčastěji využívá parciální mastektomie, při které se odstraňuje přímo nádorové ložisko s částí lemu zdravé okolní tkáně. Při operacích není důležité jen odstranění nádoru, ale také estetická stránka výkonu. Cílem je minimalizovat následnou potřebu rozsáhlejších plastických operací. Po operačním zákroku může mít pacientka pohybové obtíže, v takovém případě je nezbytná péče fyzioterapeutů. Hojně je využívána i následná plastická operace s aplikací prsního implantátu [16].

## **Radioterapie**

Radioterapie tkví ve využití vysokoenergetického ionizujícího záření, které má na tkáň destrukční účinky. Ionizující záření je takové, které má dostatečně velkou energii, aby bylo schopno při interakci s hmotou vyrážet z elektronového obalu elektrony, a tím atomy ionizovat [19].

Ionizující záření dokáže měnit energetický stav atomů. Při nepřímé interakci dochází k ionizaci vody, ke vzniku hydroxylových radikálů a vodíkového iontu, které v přítomnosti kyslíku vytvářejí množství peroxidu vodíku. Reakce zdravých tkání na buněčné úrovni nastávají převážně v návaznosti na tomto jevu, z toho vyplývá, že struktury obsahující menší množství vody jsou radiorezistentnější (např. kosti, nervy) [14].

Zacílením do centra nádoru je snaha poškodit nádorové buňky, aby nebyly schopny další reparace a ideálně aby došlo k jejich destrukci. Záření dokáže poškodit genetickou informaci buňky přímo v místě jaderné DNA (deoxyribonukleová kyselina), a tím změnit její vlastnosti. Cílem je také minimalizovat riziko vzniku recidivy při zničení co největšího množství metastáz. Dávka potřebná a dodávaná do cílového objemu se nazývá letální. Působí zároveň i na zdravé buňky organismu, které mají lepší regenerační schopnost. Díky složitým ozařovacím plánům a dávkování záření dochází k ničení nádorové tkáně, při které se díky vhodně zvoleným ozařovacím časům nenádorová tkáň postupně obnovuje. Proces regenerace zdravé tkáně není dostatečně rychlý, proto radiační terapie představuje pro organismus značnou zátěž. Těchto fyzikálních a biologických vlastností využívá radioterapie karcinomu prsu [14, 20].



## 2.2 Radioterapie u karcinomu prsu

Radioterapie je důležitou složkou systému léčebných metod karcinomu prsu. I přesto, že karcinom prsu není typicky radiosenzitivním typem nádoru, řadí se radioterapie k četně indikovaným terapeutickým metodám. Radioterapie má ve většině případů adjuvantní účel s indikací léčby po odstranění ložiska chirurgickým výkonem. Může se také využívat i k paliativním a neoadjuvantním účelům [21].

Radioterapie je prokazatelně přínosnou metodou v rámci prevence recidivy nádorového onemocnění. U pacientek s vyšším rizikem rekurence je často indikováno ozáření celé prsní struktury s následným cílením zvýšené dávky do ložiska nádoru (boost). V případě pacientek po výkonu zachovávajícím prs, kde byla prokázána přítomnost pozitivních uzlin, se indikuje ozáření jak celého prsu, tak axily a nadklíčku s boostem na lůžko tumoru. Radioterapie se neindikuje po odstranění celého prsu bez pozitivních lymfatických uzlin. U pokročilejších nádorů s pozitivními okraji i bez pozitivních lymfatických uzlin bývá indikována radioterapie hrudní stěny a boostu na mastektomickou jizvu [21].

### 2.2.1 Teleterapie

Teleterapie neboli zevní terapie je metoda, kdy ozařujeme ionizujícím svazkem se zdrojem záření mimo tělo pacienta. Používáme různé typy zdrojů záření (lineární urychlovač, cyklotron, radionuklid). Při plánování radioterapie je snaha přizpůsobit ozařovací plán prahovým dávkám jednotlivých orgánů a tkání s ohledem na časnou i pozdní morbiditu. Základem pro výpočet radiačních dávek je dokonalá znalost anatomie pacienta. Před začátkem plánování je základem počítačová tomografie (CT) [21].

Při procesu plánování probíhá v první řadě napolohování pacienta (verifikace) do reprodukovatelné pozice, v níž bude ozařování probíhat. Po vyšetření na plánovacím CT přístroji se pacientovi na tělo nakreslí značení nesmyvatelnou barvou, které si musí pacient průběžně udržovat. Značky slouží k lokalizaci izocentra, kam je následně nastavován ozařovací přístroj pomocí laserů [21].

Po provedení plánovacího CT radiolog naprogramuje ozařovací plán. V rámci ozařovacího protokolu se snaží nalézt co nejvhodnější alternativu, aby byla do nádorové tkáně dopravena latentní dávka a aby nebyla překročena dávka prahová u zdravých buněčných seskupení. Ne vždy je možné vyhovět oběma těmto požadavkům. Radiolog zároveň stanoví frakcionaci (dávkování), která bývá u adjuvantní radioterapie v případě léčby karcinomu prsu standardně 5x2Gy za týden. Léčba většinou probíhá v rozmezí 3-7 týdnů. Znamená to, že pacient dochází na radioterapii 5x v týdnu a při každé návštěvě je mu aplikována dávka 2 Gy [21].

Před samotným ozařováním dochází k rentgenové kontrole polohy pacienta.

Po pořízení snímků se obraz a poloha izocentra porovnává s plánovacím CT obrazem a elektronicky se posunem stolu srovná sagitální, vertikální poloha, případně se posune ozařovací stůl v horizontální rovině [20, 22, 23].

Problematika u verifikace při ozařování karcinomu prsu spočívá v dýchacích pohybech pacienta. Díky dýchání je obtížné pacienta správně verifikovat. Aby docházelo k ozáření správné cílové oblasti, využíváme speciálně verifikační systémy. Základní metodou jsou respirátory gating neboli řízené dýchání. Spočívá v tom, že pacientka při terapii zadržuje dech. Jako pomůcka se používají speciální brýle, kdy pacientka vidí na grafu, v jaké fázi nádechu se nachází, a snaží se zadržovat dech ve vyznačeném rozmezí. K určení dechové fáze mohou sloužit čidla umístěné na hrudníku pacientky například gating marker block [24, 25].

### **Lineární urychlovač částic**

Jako zdroj léčebného ionizujícího záření může sloužit například hlavice lineárního urychlovače. Radioterapie pomocí fotonového či elektronového svazku z lineárního urychlovače je v současné době nejužívanější ozařovací technikou v onkologii jak v ČR, tak v zahraničí. Je zároveň standardní radioterapeutickou modalitou i v oblasti radioterapie karcinomu prsu [26].

K urychlování iontů nebo elektronů dochází díky působení elektromagnetického pole v lineární urychlovací trubici, která je obklopena řadou elektrod. Částice je urychlována elektrostatickým polem mezi elektrodami. K ozařování se buď používají právě tyto urychlené elektrony, nebo částice vznikající, pokud použijeme speciální terčík emitující záření. Díky užití terčíku dochází ke vzniku fotonů. Urychlovače se nemusí používat pouze k terapii, ale mohou sloužit k tvorbě energeticky méně nabitých částic a s kombinací výsuvného detektoru mohou nahrazovat funkci rentgenového přístroje [26].

Metoda ozáření z lineárního urychlovače umožňuje standardně cílení z jedné roviny. Hlavice urychlovače při ozařování obíhá kolem pacienta po kruhové trajektorii. Ve středu trajektorie se nachází nádorové izocentrum. V dnešní době se ke kolimaci běžně používá vícelamelový multi-leaf kolimátor MLC. Jedná se o kolimaci na výstupním okénku urychlovací hlavice, která má mnoho pohyblivých clonících lamel schopných přizpůsobit se požadovanému tvaru nádoru [26].

V rámci terapie se používá několik ozařovacích metod. Nejjednodušší z nich je konformní radioterapie (3D-CRT). Cílem této terapie je přizpůsobení paprsku tvaru nádoru, tím dochází k ochraně zdravých tkání a orgánů. Informace o tvaru struktur získáváme před ozařováním z CT simulátoru nebo z magnetické rezonance. Díky této metodě lze zvýšit frakcionační dávku v cílovém objemu [27, 28].

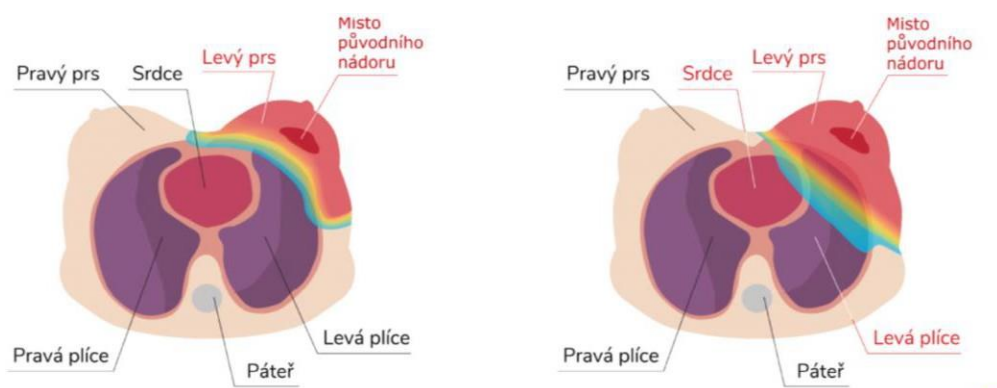
Intenzita modulované radioterapie (IMRT) je poněkud sofistikovanější metodou. V rámci terapie IMRT není rozděleno ozařování pouze tvarově, ale metoda umožňuje zároveň v rámci jednotlivých ozařovacích úhlů měnit intenzitu záření [27].

Objemově modulovaná intenzita (VMAT) je principiálně podobná IMRT, její výhodou je dosažení konformního rozložení dávky. VMAT umožňuje hlavně změnu rychlosti hlavice a rychlosti fluence dávky, čímž snižuje dobu ozařování. Některé lineární urychlovače jsou konstruovány tak, aby byly zároveň schopny i stereotaktického ozařování [29].

Nejkomplikovanější metodou je radioterapie řízená obrazem (IGRT), při které je možné v reálném čase zachytit polohové odchylky. Způsob ozařování je stejný jako při metodě VMAT [27].

### Protonová terapie

Protonová terapie patří k velmi populárním způsobům léčby. Právě tato metoda umožňuje minimalizovat ozáření okolních rizikových tkání, především srdce a plic. Tím se snižuje riziko vzniku plicní fibrózy, srdečních problémů a vznik sekundárních nádorů z ozáření (viz obr. 2.1). Protonová léčba nezasahuje do tkání za cílovým objemem. Indikována bývá především u mladších pacientek s levostranným nádorem prsu, u pacientek po opakované léčbě prsu, při oboustranném nálezu nebo u pacientek se srdečním či plicním onemocněním. K tvorbě protonového paprsku se využívá kruhový částicový urychlovač cyklotron [30, 31].



Obr. 2.1: Srovnání terapeutického záření (nalevo radioterapie s užitím protonového paprsku, napravo fotonové záření) [30]

Základem protonové léčby je uplatnění fyzikálního jevu zvaného Braggův pík. Jedná se o vlastnost protonu, kdy při interakci s tkání rychlé protony předávají okolí téměř konstantní malou část své energie. Ke konci doletové dráhy protonu dochází k momentu, kdy předaná dávka do tkáně velmi prudce vzrůstá a následně prudce klesá k nule. Předání většiny energie ve velmi úzké oblasti se odehrává právě v

momentě Braggova píku. Protony s vyšší energií mají menší dolet, předaná energie v místě píku je ale vyšší než při použití paprsků s nižší energií a delším doletem. Největší výhodou protonové terapie je šetření orgánů za nádorem a snížení dávky před nádorem [30].

### **2.2.2 Brachyterapie**

Metoda, která předává dávku do nádoru kontaktně přímo v místě rakovinového bujení, se nazývá brachyterapie. Využívá se při léčbě karcinomu prsu s nízkým rizikem recidivy. Může být rovněž používána i při léčbě lokálních recidiv po parciální mastektomii a vnějším ozáření [32].

Hlavním rozdílem ve srovnání s externí radioterapií je způsob aplikace a zdroj záření. Při brachyterapii je zdroj záření v přímém kontaktu s tělem pacienta a tumorem s typicky velkým spádem dávkového gradientu. Vzhledem k možnosti aplikovat vysoké dávky je časová náročnost léčby menší v porovnání s externí terapií. Většinou však dochází ke kombinaci obou způsobů ozáření. Jako zdroj ionizujícího záření se používají radioaktivní látky, radionuklidy, aplikovatelné použitím multikateterové intersticiální brachyterapie. K aplikaci se využívají afterloadingové přístroje. Úkolem je přesné zacílení a nastavení vodičů do cílové ozařované oblasti [32].

Ve většině případů se brachyterapie používá až po tumorektomii. Do místa, kde byl odejmut nádor, se aplikují ocelové jehly nebo plastické trubičky, do kterých se následně pomocí afterloadingového přístroje vsouvají aktivní zdroje záření upevněné na vodičím drátku. Ke kontrole lokalizace zdroje se používá buď počítačová tomografie, nebo rentgenové zobrazení ze dvou na sebe kolmých rovin. Existuje několik způsobů aplikace brachyterapie, při léčbě karcinomu prsu se však používá pouze metoda intersticiálního vpichu přímo do tkáně prsu [32].

Proces aplikace radionuklidů při intersticiální brachyterapii probíhá v samostatné místnosti pod dálkovým kamerovým dohledem radiologického asistenta a lékaře. Zdroj záření se umístí do předem nastavených pozic a následně dochází k jeho postupnému vysouvání. Vzhledem k tomu, že rychlost nemusí být kontinuální, dochází k nehomogennímu ozáření. Radionuklidy jsou před samotnou aplikací umístěny ve stínícím kontejneru uvnitř přístroje, kam se po ukončení expozice zase vrací. Při užití radionuklidových aktivních zdrojů dochází díky velkému spádovému gradientu k šetření zdravých okolních tkání. Běžná dávka je 34 Gy v 10 frakcích, případně 32 Gy v 8 frakcích. K aplikaci dochází 2x denně s minimálním odstupem 6 hodin od jednotlivých frakcí. Po ukončení výkonu se odstraní veškeré jehly z těla pacientky [32].

Výpočet rozložení dávky v oblasti tumoru probíhá podle tabulek určujících příkon zářícího zdroje s ohledem na složení okolních struktur. Na základě počítačové

rekonstrukce je afterloadingový přístroj schopen automaticky zprostředkovat ozařovací plán. Pro rychlost aplikace dávky existují dvě hlavní strategie. Aplikace nízkodávkové radioterapie (LDR) spočívá v pomalé aplikaci záření a využívá obvykle  $^{137}\text{Cs}$  s nízkým dávkovým příkonem. Vysokodávková radioterapie (HDR) má naopak vysoký dávkový příkon, aplikace je v řádech minut, což je z finančního i časového hlediska výhodnější. Pro pacienta je tato varianta pohodlnější, není však vhodná pro všechny typy nádorů. Jako zdroj záření využívá  $^{192}\text{Ir}$  [32].

Zavedení zevní radioterapie může v některých případech s časným karcinomem prsu vést k přeléčenosti. Vzhledem k faktu, že většina lokálních recidiv se objevuje v okolí původního nádoru, tak může vést teleterapeutické ozáření prsu ke zbytečné radiační zátěži. V těchto ohledech pozorujeme výhody brachyterapie, při které dojde k předání dávky do velmi malého prostoru v okolí aplikace. Proto může být brachyterapie velkou výhodou při léčbě časných karcinomů prsu při co největším šetření zdravé tkáně. Při ozařování není důležité pouze zničit ložisko, ale i předejít recidivě nemoci z možných metastáz v okolí nádoru. Z tohoto důvodu jsou pro výběr vhodných pacientek stanovena určitá kritéria, která musí být splněna [32].

Ve spojitosti s brachyterapií je důležitým pojmem APBI, což je akcelerovaná parciální radioterapie. Jedná se o úplnou náhradu zevní radioterapie, využívanou v případě časného stadia karcinomu prsu bez mastektomického výkonu. Léčba APBI brachyterapie probíhá přibližně jeden týden, tudíž jde o výrazné časové zvyhodnění ve srovnání s ostatními způsoby terapie [33].

### **2.3 Současný stav problematiky**

Kapitola současný stav problematiky se zabývá problematikou, standardy a srovnáním různých radioterapeutických metod při léčbě karcinomu prsu jak v České republice, tak ve světě. V rámci kapitoly jsou porovnávány klinicko-ekonomické studie hodnotící různé radioterapeutické přístupy k léčbě (viz tab. 2.2). Hlavní zaměření bude na analýzu intersticiální brachyterapie. Druhou stěžejní metodou je terapie IMRT na lineárním urychlovači částic.

Jelikož je v České republice absence relevantních klinicko-ekonomických studií s danou tematikou, je v rámci kapitoly přehled současného stavu v ČR hodnocena incidence onemocnění a standardy volby radioterapeutických metod.

Tab. 2.1: Seznam použitých studií

<b>Autor</b>	<b>Název studie</b>	<b>Rok</b>	<b>Metody</b>	<b>Komparátor</b>
MONTEN, C.	<i>A systematic review of health economic evaluation in adjuvant breast radiotherapy: Quality counted by numbers</i>	2017	Systematická rešerše	Srovnání ekonomických nákladů různých terapeutických modalit
MCGUFFIN, M	<i>Who Should Bear the Cost of Convenience? A Cost-effectiveness Analysis Comparing External Beam and Brachytherapy Radiotherapy Techniques for Early Stage Breast Cancer</i>	2016	Markovův model, CBA, CMA, CUA	Externí radioterapie vs. brachyradioterapie
HARAT, A, M HARAT a R MAKAREWICZ	<i>Whole breast irradiation vs. APBI using multicatheter brachytherapy in early breast cancer – simulation of treatment costs based on phase 3 trial data.</i>	2016	CEA, CMA	Externí radioterapie vs. APBI brachyradioterapie
LIEVENS, Y a M PIJLS- JOHANNESMA	<i>Health Economic Controversy and Cost-Effectiveness of Proton Therapy</i>	2013	Markovův model, CEA, CUA, CBA, CMA	Externí radioterapie vs. protonová léčba
BAI, Y. et al.	<i>Economic evaluation of radiotherapy for early breast cancer after breast-conserving surgery in a health resource-limited setting</i>	2012	Markovův model, CEA	Radioterapie vs. bez radioterapie
LIEVENS, Y.	<i>Hypofractionated breast radiotherapy: Financial and economic consequences</i>	2010	Markovův model, CEA, CUA	Normofrakcionace vs. hypofrakcionace
MANNINO, Mariella et al.	<i>Shorter fractionation schedules in breast cancer radiotherapy: Clinical and economic implications</i>	2009	Reportivní studie	Normofrakcionace vs. hypofrakcionace
LUNKVIST, J. et al.	<i>Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer</i>	2005	Markovův model, CBA	Ekonomická náročnost protonové léčby

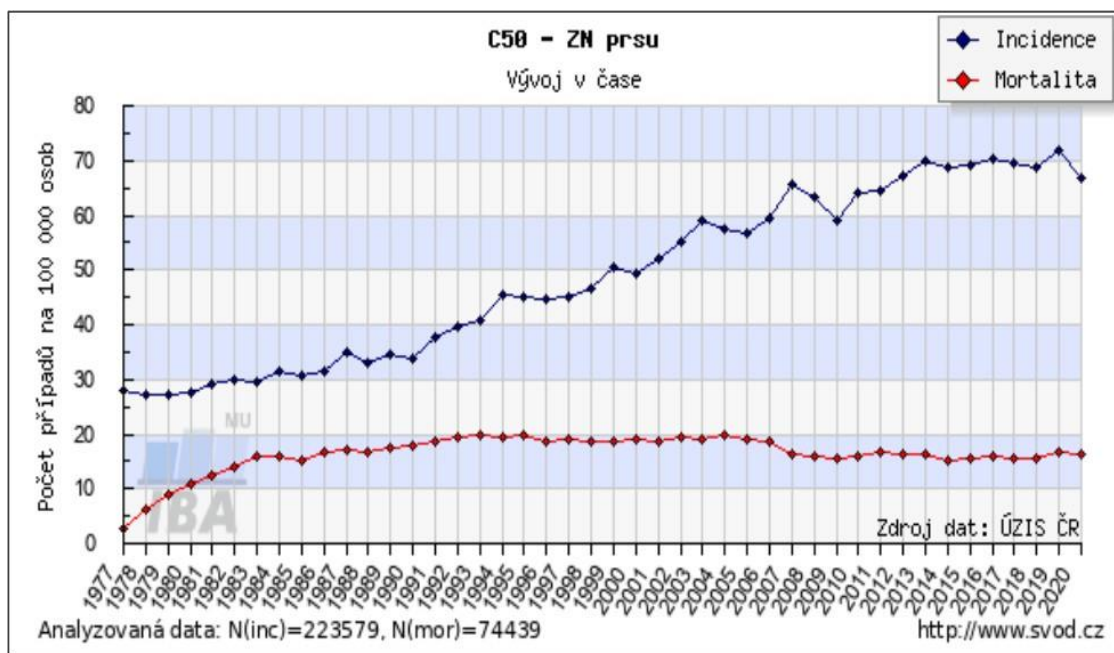
<b>Autor</b>	<b>Název studie</b>	<b>Rok</b>	<b>Metody</b>	<b>Komparátor</b>
KHAN, J. Khan et al.	<i>Nation-Scale Adoption of Shorter Breast Radiation Therapy Schedules Can Increase Survival in Resource Constrained Economies: Results From a Markov Chain Analysis</i>	2016	Markovův model	Normofrakcionace vs. hypofrakcionace

Tab. 2.2: Legenda – metody použité v tabulce 2.1

CUA	Analýza nákladů a užitku (Cost-utility analysis)
CBA	Analýza nákladů a přínosů (Cost-benefit analysis)
CEA	Analýza efektivity nákladů (Cost-effectiveness analysis)
CMA	Analýza minimalizace nákladů (Cost-minimization analysis)

### 2.3.1 Současný stav problematiky v ČR

V České republice je problematika léčby karcinomu prsu vzhledem k její incidenci velmi aktuální (incidence viz obr. 2.2). V rámci prevence proti tomuto onemocnění jsme učinili zásadní kroky, a to hlavně v oblasti preventivního screeningového programu. Díky možnosti bezplatných kontrol u žen nad 45 let dochází k odhalení většiny nádorových onemocnění v rané, poměrně dobře léčitelné fázi. Existuje několik možností radioterapeutické léčby. Nejlepší pokrytí radioterapeutickými přístroji má hlavní město Praha. V roce 2019 naše území disponovalo 14 přístroji na HDR brachyterapii a 118 lineárními urychlovači [34].



Obr. 2.2: Incidence a mortalita rakoviny prsu v ČR [35]

V České republice je nejpoužívanější metodou radioterapeutické léčby právě forma užití lineárního urychlovače částic. Jedná se o velmi účinnou, ale také nákladnou léčebnou modalitu. V současné době jsou ambulantní formy léčby hrazeny pojišťovnamí výkonovým způsobem, zatímco samotné ozařování spadá do plateb úhradového paušálu. Způsob úhrady léčby pojišťovnamí není ideálně zvolen především v oblasti radioterapie při hospitalizaci pacienta, kdy je pro tento druh péče vyhrazena pouze jedna báze [35].

V České republice se při volbě způsobu léčby postupuje především podle národních radiologických standardů radiační onkologie. Jelikož se jedná o jedno z nejrozšířenějších onemocnění, neustále dochází k čerpání nových poznatků a případným úpravám. Jednou z problematik zevní radioterapie je například určení frakcionace. Probíhá několik studií, podobných jako studie analyzované [36–38], snažících se prokázat výhodu menšího počtu frakcí s větším dávkováním, než standardy doporučují. Z dostupných výsledků vyplývá, že je jak z praktického hlediska pro pacienty i lékaře, tak z hlediska účinnosti navýšení dávky na frakci



výhodnější. Z nejnovějších studií [36, 39] dále vyplývá, že nádorová tkáň je mnohem citlivější na vysoké dávky, než se původně předpokládalo [35].

Alternativou, jak docílit aplikace vysoké dávky, je právě brachyterapije. Využití brachyterapie je výhodou především u mladších pacientek. Díky této metodě se zkracuje celkový terapeutický cyklus a dochází k větší zátěži nádorové tkáně. Nevýhodou je potřebná narkóza a kosmetické vady po vpichovaných jehlách. Do několika měsíců jsou však vpichy téměř dokonale zhojeny [40].

Poslední spekulovaná varianta léčby je užití protonového svazku. Její nevýhodou je počáteční značná finanční zátěž při vybudování funkčního oddělení. Tato metoda léčby je preferovaná u typických diagnóz, jako je v rámci léčby karcinomu prsu levostranný karcinom u mladých dívek nebo opakující se karcinomy. Pro finanční efektivitu technologie je potřeba volit právě pacienty z předem jasně definovaných skupin [41].

V klinicko-ekonomické oblasti problematiky karcinomu prsu v České republice chybí relevantní studie. Česká studie s tematikou použití technik IMRT a brachyradioterapie doposud nebyla provedena. Literatura se převážně zaměřuje pouze na klinickou problematiku onemocnění. Vzhledem k omezeným finančním zdrojům českého zdravotnictví je však důležité počítat i s ekonomickou složkou. Klinicko-ekonomický pohled je podstatný především ve strategickém rozhodování, například při příjmu nové technologie nebo při nedostatečných informacích o technologii staré. Z tohoto důvodu práce směřuje na analýzu nákladové efektivity různých radioterapeutických metod napříč světovou literaturou se zaměřením na brachyterapii.

### **2.3.2 Současný stav problematiky v zahraničí**

Nejčtenějším způsobem radioterapie je v dnešní době v případě časného karcinomu prsu prs zachovávající operace v kombinaci se zevní teleterapií s užitím lineárního urychlovače. Pro přiblížení její ekonomické náročnosti byla zanalyzována studie [42] hodnotící právě její ekonomickou náročnost. Pro analýzu byl použit Markovův model, který byl konstruován tak, aby simuloval různé ženské zdravotní stavy na základě klinického průběhu rakoviny prsu (žádná recidiva, lokální recidiva nebo smrt) a léčebnou strategii. V rámci studie byly stanoveny hodnoty QALY a stanoven výsledný ICER. Dále byla provedena jednocestná analýza citlivosti a analýza scénářů. Průměrný věk žen byl 51,69 roku. Ženy vybíraly mezi dvěma strategiemi, a to buď mezi chirurgickou operací s následnou radioterapií v podobě teleterapije, nebo bez radioterapie.

Nákladovost byla vypočtena s frakcionací 50 Gy po dobu šesti týdnů. Analýza byla provedena z celospolečenské perspektivy. Náklady na dopravu byly odhadnuty na základě cen veřejné dopravy. Lékařské náklady byly určeny na základě radiačního

plánování a náklady na primární péči zahrnovaly radiační plánování a dozimetrii. Konečné náklady byly odhadnuty na jednoho pacienta. Kombinace radioterapie s chirurgickým, prs zachovávajícím zákrokem byla spojena s prodloužením života, vyšším QALY a sníženými celoživotními náklady. Analýza citlivosti a analýza scénářů ukázaly, že tyto výsledky byly robustní. Ze studie vyplývá, že radioterapie je nákladově efektivní alternativou než léčba bez jejího užití. Pro pacienty s pozitivními lymfatickými uzlinami byl ICER dodatečné radioterapie ve srovnání s variantou bez použití radioterapie vyšší [42].

V případě metastazujícího onemocnění je všeobecně horší prognóza. Je několik možností volby terapie sloužících k prodloužení života, ale jejich přínosy jsou zpochybňovány kvůli jejich ekonomické náročnosti. Cílem další studie [43] bylo zhodnotit ekonomický dopad léčby s metastatickou formou nádoru. Bylo vyhodnoceno 31 článků z databáze MEDLINE. Celkové náklady na pacienta byly k dispozici pouze pro Švédsko. Většina analýz nákladů na pacienta pochází ze Spojených států amerických a hrubé národní náklady jsou k dispozici pouze pro Velkou Británii. Z většiny analýz nákladové efektivity vyplývá, že řada nových způsobů léčby je nákladově efektivní ve srovnání se standardní péčí v různých zemích, ale zároveň mnoho z nich nabízí pouze malé zvýšení šance přežití. Klinický přínos těchto metod tudíž není významný [43].

Teleterapie je nákladově efektivní metodou. Objevuje se však řada článků snažících se i přes tento fakt snížit náklady na danou technologii. Jednou z metod je snížení počtu frakcí [43]. Jednou ze studií, která se zabývá tímto tématem, je belgická studie [37], která se zaměřila na účinnost a bezpečnost hypofrakcionace včetně její finanční stránky. Jedná se o metodu, při které se ubírá počet frakcí za týden. V rámci každé frakce však pacient obdrží vyšší dávku, než je standardně aplikovaná dávka. Tato strategie může být účinná z ekonomického hlediska, ale i z klinického. Výhodou je pro pacienty i nižší frekvence návštěv. Největší ekonomickou zátěží v rámci radioterapie není investice do přístrojů, ale jsou jimi právě personální náklady. Kdyby došlo k hypofrakcionaci, bylo by možné snížit jak náklady na personál, tak na provoz přístrojového vybavení [37]. Z ekonomické stránky data jednoznačně hovoří ve prospěch akcelerované radioterapie (hyperfrakcionace). Z klinického hlediska stále vyplývá plno otázek. Jednou z nich je kosmetický efekt pro kůži pacienta. Při zvyšování dávky záření dochází k výraznějším kožním změnám. Doposud není k posouzení dostatečné množství studií, jak závažné problémy mohou nastat a jaké účinky bude mít záření z dlouhodobého hlediska. Dlouhodobé hledisko se týká i celkové radiační toxicity pro tkáň, především kardiotoxicity [37].

Při zaměření se na ekonomické systémy s omezenými zdroji se ukázalo hyperfrakcionované ozáření jako jednoznačně výhodné, což dokazuje studie [36] čerpající z pákistánských zdravotnických dat. Při sestavování Markovova modelu,

ve kterém se pacientky dostávají do různých situací po lumpektomii či masektomii, byla v průběhu 20letého období zkoumána možnost odstranění prsu či jeho zachování. Kratší intervaly radioterapie přispěly k větší míře přežití žen ve srovnání s klasickým schématem ozařování s absolutním rozdílem 7 % po 15 letech. U žen, které podstoupily lumpektomii, byla šance zůstat naživu s neporušeným prsem v modelu hypofrakcionace 62 % a v modelu konvenční frakcionace 54 %. Tato zjištění jsou významná a naznačují, že přijetí hypofrakcionace v rozvíjejících se ekonomikách není pouze otázkou efektivity a nákladů, ale otázkou přístupu k péči a přežití pacientů.

V rámci jiné zahraniční studie [37] bylo testováno hyperfrakcionované ozáření dávkou 39 Gy ve 13 frakcích v 5 týdnech. Vypočteným výsledkem bylo snížení desetiletého přežití o 1 %. Na danou tematiku však dosud neexistují rozsáhlejší oficiální studie. Otázka na přínos hyperfrakcionace tedy není jasně zodpovězena.

Z ekonomické stránky je protonová terapie mnohem nákladnější než např. radioterapie u konvenční metody záření, a to především kvůli vysokým investičním nákladům na vybudování prostoru. Ve švédské studii [44] byla posuzována protonová terapie u 55letých žen s levostranným postižením prsní tkáně. K simulaci života s diagnózou byl použit Markovův kohortový simulační model rakoviny prsu léčených radioterapií. Model simuluje průběh událostí od diagnózy do smrti nebo do 100 let života. Studie počítala s 3% roční diskontní sazbou. Primárním výstupem bylo QALY. Bylo zjištěno, že výhodnou by byla terapie v případě populace s vysokým rizikem rozvoje srdečního onemocnění. Průměrné náklady na jednotku QALY byly vypočteny na hodnotu 67 000 EUR. Analýza citlivosti ukázala, že výsledky měly stabilní charakter a že nejdůležitějším parametrem bylo riziko vzniku srdečního onemocnění, které má velkou pravděpodobnost vzniku při užití jiné radioterapeutické metody (další náklady na léčbu vzniklého onemocnění by byly vysoké). Závěrem lze říct, že výsledky radioterapie protonovým svazkem mohou být nákladově efektivní, pokud jsou voleni pacienti podle vhodných rizikových diagnóz [44].

Další studie [45] zaměřená na tuto problematiku zmiňuje především fakt, že byla identifikována potenciální zkreslení stávajících studií a nové metodiky. Hlavní příčinou zkreslení u protonové terapie je nedostatek platných údajů o dlouhodobém efektu i nákladech. Závěr studie v podstatě nezachycuje žádné jednoznačné informace. Shrnuje především spekulativnost doposud provedených studií a spíše otevírá nové otázky. Je tedy možné, že s nákladovou efektivitou protonové léčby to nebude tak jednoznačné, jak se z předchozí studie mohlo zdát. Pokud hodnotíme pouze klinický efekt protonové léčby, je protonová terapie díky šetření okolních zdravých tkání výbornou metodou. Díky nákladovosti terapie ji však nelze využívat pro léčbu všech vhodných diagnóz. Z tohoto důvodu je důležitá strategie výběru pacientů, aby byla léčba pro zdravotnické systémy udržitelná.

Při zaměření na brachyterapeutickou metodu byla analyzována klinicko-ekonomická onkologická studie [46] z roku 2016, která analyzovala náklady na vysokodávkovou brachyterapii užívanou v případě léčby karcinomu prsu. Při analýze výsledků došlo k porovnávání s externí beam terapií. Na výpočet byla využita metoda nákladů podle činnosti (metoda ABC). Byl vytvořen Markovův model srovnávající ozařovací techniky. Celkově nejdražší se prokázala metoda vysokodávkové brachyterapie HDR, (14 400 USD), přičemž se ozáření celého prsu ukázalo jako levnější WBI (6 200 USD) [46].

Klinicko-ekonomickou stránkou APBI intersticiální brachyterapie se zabývá i polská studie [47] z roku 2016. Analýza nákladů zde byla založena na výsledcích studie GEC-ESTRO. Výdaje byly odhadnuty na základě údajů o úhradách pro veřejné plátce. Po stanovení průměrných nákladů na časnou léčbu rakoviny prsu pomocí APBI a WBI za 5leté období byla zkoumána jednocestná analýza citlivosti. Protokol WBI podrobený analýze zahrnoval ozáření celého prsu 42,5 Gy v 17 frakcích spolu s 10 Gy a analyzovaný scénář APBI zahrnoval podávání 34 Gy v 10 frakcích dvakrát denně během 5denního pobytu v nemocnici. Poté byl vypočítán přírůstkový poměr nákladů a efektivity (ICER), aby se ověřila cena oproti klinickému výsledku. Na závěr byla provedena simulace výdajů veřejného plátce na léčbu časného karcinomu prsu pomocí APBI a WBI v roce 2013 a 2025. Data ze studie naznačují, že obě metody nemají horší účinnost z hlediska místní kontroly a liší se především z hlediska jejich invazivity, potenciálních nežádoucích účinků a délky léčby [47].

Uvedené náklady jsou i na konzultaci anesteziologa, vyšetření před výkonem (elektrokardiografie, krevní testy) a na anestezii. Pro účely zde prezentované analýzy se předpokládalo, že náklady na mamografii zahrnují také fyzikální vyšetření a odebrání anamnézy. Předpokládalo se, že mamografie byla prováděna každých šest měsíců během prvního roku léčby a poté jednou ročně. Následně byly určeny průměrné náklady na léčbu pacienta po dobu 5 let. Provedena byla i jednocestná analýza citlivosti na 20% změnu ceny jedné procedury. Byla brána věková skupina žen 40 až 85 let [47]. Nízká hodnota poměru nákladů a efektivity pro APBI znamená, že tato metoda měla vyšší nákladovou efektivitu. Analýza minimalizace nákladů ukázala, že průměrné náklady na léčbu časného karcinomu prsu pomocí APBI jsou nižší než u WBI. Zjištění naznačují, že APBI byla stejně účinná jako WBI a generovala nižší náklady na léčbu za 5leté období. Jak se ukázalo v simulaci výdajů plátce, použití APBI může vést k podstatným úsporám pro systém veřejné zdravotní péče [47].

Analýza nákladovosti jednotlivých terapeutických technik byla shrnuta v belgické studii [38]. Na základě systematické rešerše bylo zvoleno několik radioterapeutických technik a srovnány ekonomické náklady. Náklady z jednotlivých studií byly extrahovány a převedeny na stejnou měnu. Následně byly náklady srovnány

s QALY v rámci analýzy nákladové efektivity [38]. Studie došla k závěru, že intraoperační zákroky a přístupy zevním paprskem se zdají nákladově nejefektivnější pro příznivé rizikové skupiny, ale ozáření celého prsu je lepší z hlediska zdravotního efektu a vynechání radioterapie z hlediska nákladů. Hypofrakcionaci lze považovat za nejrelevantnější komparátor pro nové strategie v adjuvantní radioterapii prsu s vynecháním radioterapie jako zajímavé alternativy zejména v situaci částečného ozáření prsou. Na základě zmiňovaných studií se jeví jako nejnákladnější technika právě technologie IMRT, kterou následuje technika brachyterapie [38].

## 2.4 Shrnutí současného stavu

Rakovina prsu je druhým nejčastějším zhoubným onemocněním na celém světě. V naprosté většině případů dochází k její včasné diagnostice v ČR i díky pravidelným preventivním kontrolám a dobré edukaci o samovyšetření. Kvůli vysokému výskytu léčba karcinomu prsu spotřebovává podstatnou část finančních zdrojů zdravotního systému. V současné době je léčba karcinomu prsu založená kromě chirurgických výkonů převážně na radioterapii, která je nabízena všem pacientkám bez ohledu na ostatní souběžné metody léčby.

Nejčastěji používanou radioterapeutickou metodou je léčba na lineárním urychlovači. Nejhojněji je využívána konkrétně technika ozařování na lineárním urychlovači. Techniky, jako např. radiační terapie s modulovanou intenzitou (IMRT), proton paprsková terapie a zrychlené částečné ozáření prsu (APBI), jsou stále častěji zaváděny a snižují časovou a pozdní toxicitu léčby a zkracují její trvání.

Zrychlené ozařování prsu se stává stále častější metodou volby. Množství studií prokazatelně dokazuje její výhodnost z klinicko-ekonomického hlediska. I přes její častější frekvenci používání je však v popředí standardní ozařovací model dodávající dávku 50 Gy po 2 Gy/frakci.

Jednou z ozařovacích metod, která je vhodná především pro pacientky s časným stadiem karcinomu prsu, je brachyradioterapie. Její největší výhodou je, že dodává potřebnou dávku záření kontaktně přímo do místa nádoru a díky vysokému spádu dávkového gradientu maximálně šetří zdravé okolní tkáň. Jedná se však o invazivní terapii. Díky šetření okolních tkání může nabídnout pacientům lepší kvalitu života po jejím absolvování, je však volena v případech, kdy se jedná o karcinom bez metastatické povahy.

Brachyterapie se používá jako doplněk k externí radioterapii nebo jako samostatná léčba, která může úplně nahradit léčbu na lineárním urychlovači. Výhodou je, že je její trvání výrazně rychlejší, což může hrát podstatnou roli pro pacienty, kteří ji podstoupí. Jsou však poměrně přísná kritéria pro množinu pacientů vhodnou k této léčbě, jako je například absence metastáz, velikost nádoru do 3 cm, negativní nálezy v lymfatických uzlinách atd. V České republice doposud nebyla zpracována žádná studie, která by zhodnotila finanční výhodnost této brachyterapeutické metody z perspektivy plátce zdravotní péče ani zdravotnického zařízení či pacienta.

### 3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je klinicko-ekonomické zhodnocení radioterapie karcinomu prsu. Na základě literární rešerše bude v rámci praktické části porovnávána léčba pomocí brachyterapie a teleterapie na lineárním urychlovači metodou IMRT. Dílčími cíli jsou:

- zvolit vhodné léčebné radioterapeutické postupy pro srovnání v rámci klinicko-ekonomického hodnocení;
- tvorba Markovova modelu;
- analýza vstupních parametrů pro Markovovy modely (náklady, přínosy, pravděpodobnosti změn zdravotních stavů);
- vyhodnocení CUA z perspektivy plátce zdravotní péče;
- provedení analýzy senzitivity;
- interpretace výsledků.

## 4 Metody

Tato kapitola popisuje metody, které jsou využity při zpracování dat v praktické části práce k dosažení hlavního cíle práce. Metodika a další postup zpracování dat byly zvoleny v návaznosti na literární rešerši, která je obsahem přehledu současného stavu. V praktické části práce byly porovnávány dva léčebné přístupy léčby karcinomu prsu, a to intersticiální brachyterapie a externí ozařování na lineárním urychlovači 3D WBI (3D modulované ozařování celého prsu).

### 4.1 Sběr dat

Většina dat byla získávána z literární rešerše. Potřebné informace byly získávány prostřednictvím webového portálu GoogleScholar, databází EUROSTA, UZIS, textových databází PubMed a Web of Science. Z dostupných zdrojů byly nashromážděny studie s tematikou klinicko-ekonomického hodnocení radioterapie bez výběru konkrétní terapeutické modality (viz tab. 2.3.1.). Na základě dostupných zdrojů následoval výběr vhodné léčebné metody k analýze a jejího komparátoru. Po segregaci vhodných literárních zdrojů následoval výběr několika stěžejních prací, které byly inspirací pro navrženou metodiku zpracování této diplomové práce. Kromě volby metodiky byly ze studie převzaty i klíčové hodnoty pravděpodobnosti a kvality života [46,56,57]. Při hledání literárních zdrojů byla použita tato klíčová slova a jejich různé kombinace: breast cancer, clinical economic analysis, radiotherapy, brachytherapy, costs, effectiveness.

Část informací byla získána také ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Motol. Ve spolupráci s nemocnicemi byla určována struktura nákladů na stanovené léčebné metody a další úkony s tím spojené. Kvůli nedostatku relevantních českých studií budou potřebné hodnoty z literární rešerše převzaty ze zahraničních zdrojů. Pro informace týkající se úhrad z pohledu plátce bude práce vycházet z číselníků VZP a úhradových vyhlášek [51,52].

### 4.2 Analýza nákladů a užitku

Rakovina prsu je jedno z nejčasnějších nádorových onemocnění na světě. Jelikož je brachyterapie invazivním zákrokem, na rozdíl od ozařování na lineárním urychlovači má pacient po zákroku odlišný průběh rekonvalescence po léčbě. Díky tomuto faktu je vhodná metoda hodnocení zahrnující i úroveň kvality života po absolvování terapie. Na základě toho byla zvolena jako metoda analýza nákladů a užitku (cost-utility analysis; CUA). CUA se standardně používá v hodnocení klinického efektu v podobě QALY v závislosti na nákladovosti při porovnávání dvou a více léčebných alternativ. Díky dané metodě jsme schopni stanovit komplexněji výhodnější způsob léčby a brát ohled na preference jak plátce, tak i pacienta [48, 49].



## 4.2.1 Parametry analýzy nákladů a užítku

Pro správné provedení CUA je podstatné jasné si definovat několik klíčových parametrů, a tím nastavit průběh celé analýzy a jejího vyhodnocení. Provedení analýzy nákladů a užítku bylo provedeno pomocí Markovových modelů. Shrnutí celkového nastavení analýzy nákladů a užítku je uvedeno v tabulce níže (tab.4.1).

Tab. 4.1: Nastavení analýzy nákladů a užítku

Perspektiva	Plátce zdravotní péče
Cílová skupina	Dospělí pacienti s časným karcinomem prsu
Hodnocená intervence	Brachyterapie, frakcionační schéma 34 Gy/10fr
Komparátor	IMRT na LU ve frakcionačním schématu 50 Gy/25fr
Přínosy	QALY
Náklady	Přímé medicínské
Časový horizont	10 let
Diskontní míra	3 %
Vyhodnocení	ICUR
Analýza senzitivity	Jednocestná, analýza scénářů

### Perspektiva

Je podstatné určit, z jaké perspektivy se na vyhodnocení a sběr dat budeme dívat. Existuje několik typů perspektiv, ke kterým v rámci jejich zpracování přistupujeme odlišným způsobem. Každá perspektiva vychází z jiných typů nákladů [50]. Vyhodnocení analýzy v rámci této práce probíhalo z perspektivy plátce zdravotní péče.

### Cílová skupina

Cílovou skupinou byli pacienti s časným karcinomem prsu bez výskytu metastáz, kteří byli léčeni jednou z léčebných strategií.

### Hodnocená intervence a komparátor

Práce se zaměřuje na srovnání intersticiální brachyterapie ve frakcionačním schématu 34 Gy v rámci 10 frakcí, přičemž pacient podstupuje dvě frakce denně. Výběr správného komparátoru je při provádění klinicko-ekonomického hodnocení důležitý. V rámci jeho výběru byla zvolena metoda, která je při léčbě časného stadia karcinomu prsu nejhojněji využívanou a zároveň byla použita i v jiných zahraničních studiích. Komparativní léčebná strategie je metodou ozáření na lineárním urychlovači, konkrétně metodou IMRT. Léčba probíhá ve frakcionačním schématu 50 Gy v dávce na frakci 2 Gy.

## Časový horizont

Při vyhodnocení dat je podstatný i časový horizont, který stanovuje, v jak širokém časovém období budou sdružována a vyhodnocována nákladová data a přínosy zvolené léčby onemocnění. Jelikož se jedná o nádorové onemocnění s rizikem vzniku metastáz, časový horizont bude zvolen dlouhodobý, 10 let, což byl nejčastější interval využívaný i v hodnocených zahraničních studiích.

## Přínosy

Přínos v této analýze vystihuje subjektivní vnímání kvality života pacienta. Tento parametr sloužil v analýze k vyhodnocení hodnoty QALY (Quality adjusted life years). Hodnota QALY kombinuje kvalitu života a délku života pacienta, jedná se o standardně užívanou hodnotu ve studiích HTA. Hodnota kvality života byla v rámci analýzy převzata ze zahraničních literárních zdrojů. Výsledný přínos byl následně prezentován v podobě QALY. Na základě literární rešerše byly hodnoty kvality života pro jednotlivé stavy stanoveny pro obě metody stejné. V rámci několika studií byla kvalita života v jednotlivých stavech blíže zkoumána se závěrem, že je u obou metod srovnatelná [49].

## Náklady

Náklady vynaložené na léčbu se primárně dělí na přímé a nepřímé. Volba nákladů byla určena v návaznosti na zvolenou perspektivu hodnocení plátce zdravotní péče. Náklady byly analyzovány ve spolupráci s FN Motol a stanoveny z číselníků VZP [51], úhradových vyhlášek a DRG [52]. Přehled vybraných analyzovaných nákladů je blíže zachycen v tabulce 5.2.4 a 5.2.5 níže, v kapitole Výsledky.

### *Náklady na léčbu IMRT*

Při analýze nákladů v rámci terapie lineárním urychlovačem byly stanoveny náklady po podrobné analýze procesu léčby. V první řadě byly stanoveny náklady na jednotlivé konzultace s radiačním onkologem a na předterapeutická vyšetření. Po absolvování prvních návštěv následuje plánování a naprogramování konkrétní radioterapie radiologickým fyzikem. Při této technice je standardní i nácvik ozařování v hlubokém nádechu. Před samotnou léčbou bylo počítáno ještě se simulací ozařování na simulátoru. Navazujícím procesem je samotná terapie, která probíhá standardně ve 25 frakcích, tudíž byly zjištěny náklady na jedno ozáření a dále násobeny počtem návštěv. V závěru léčby bylo nezbytné zahrnout i náklady na pravidelná kontrolní vyšetření.

### *Náklady na léčbu pomocí brachyterapie*

Jelikož se jedná o léčbu, která probíhá za hospitalizace, bylo stanovení hodnoty celkových nákladů rozdílné ve srovnání s náklady na terapii IMRT. Lůžková péče je vykazována zdravotním pojišťovně pomocí skupin DRG. Pro analýzu byla

využita tabulka publikovaná na stránkách UZIS s názvem Celkové náklady na CZ-DRG skupin [52]. Jelikož se jedná o systém DRG, náklady můžeme rozdělit do několika skupin, a to konkrétně celkové náklady, náklady za pobyt na lůžkovém oddělení, náklady na operační služby, vyžádanou péči a přímé medicínské. Průměrná doba hospitalizace při této terapii je dle statistik v České republice 10 dní.

#### *Náklady na stav s lokální recidivou*

Při stanovení nákladů na lokální recidivu bylo nutné zjednodušit analýzu vybráním konkrétní formy postupu terapie. Pro analýzu byl zvolen typický scénář léčby recidivy operativním přístupem s následnou radioterapií na lineárním urychlovači. Náklady na operaci byly opět určeny pomocí DRG statistik, zbylé náklady zahrnovaly shodné náklady jako na terapii formou IMRT. Navíc byly ještě připočteny náklady za výkony, jako je například diagnostika onemocnění před operativním výkonem, bioptické vyšetření a konzultace s lékaři.

#### *Náklady na vzdálené metastázy*

Stanovení celkových nákladů na všechny typy metastáz, které se mohou v kombinaci s onemocněním karcinomu prsu vyskytovat, by bylo velmi náročné určit. V rámci zjednodušení byly pro výpočty provedené v rámci této diplomové práce tedy uvažovány náklady pouze na nejčastější formu metastáz, která je spjata s onemocněním karcinomu prsu, a tou je rakovina plic. V přístupu terapie plic je opět radioterapie jednou z hojně využívaných metod. Opět se analyzované náklady skládaly z operačního výkonu (anatomická resekce plic), předoperačních (spirometrie, vyšetření klinickým onkologem atd.) a radioterapeutických výkonů s následným kontrolním vyšetřením.

### **Diskontování**

Diskontování slouží k přepočtu hodnoty finančních prostředků v rámci jejich budoucí předpokládané hodnoty. K tomuto přepočtu se používá diskontní sazba. Hlavní myšlenkou diskontování je, že finanční prostředky v aktuálním čase budou mít v budoucnu nižší hodnotu. To umožňuje srovnání nákladů a přínosů pro různé strategie léčby, které se mohou lišit jak z hlediska trvání, tak z pohledu pravděpodobností a přínosů. Současně se diskontní míra dle SÚKL doporučuje na 3 % [53].

### **4.2.2 Markovovy modely**

Hodnocení analýzy nákladů a užítku bylo provedeno pomocí Markovova modelu. Jedná se o přístup modelování, který studuje události opakující se v čase. Modeluje pravděpodobnostní schéma opakování a přechodu mezi jednotlivými stavy. Nádorové onemocnění je často spojené s recidivami, a to i v případě, že se nejednalo o metastatické onemocnění. Při radioterapii je všeobecně větší riziko vzniku recidivy než u jiných terapeutických metod. Recidiva se v případě karcinomu prsu

neobjevuje většinou v řádech měsíců, ale spíše v řádech let. Z tohoto důvodu se jedná právě o model dlouhodobého rázu.

Markovův model je zjednodušení jednotlivých zdravotních stavů do schematického zobrazení. Při výběru stavů je důležité, aby se mezi sebou jednotlivé varianty lišily jak z hlediska klinického, tak i ekonomického. V případě této studie se jedná o stav, kdy pacient nejeví žádné příznaky onemocnění a není léčen, dále stav lokální recidivy, vzdálené metastázy, jiného selhání a smrti buď z příčin karcinomu prsu, nebo z jiných příčin.

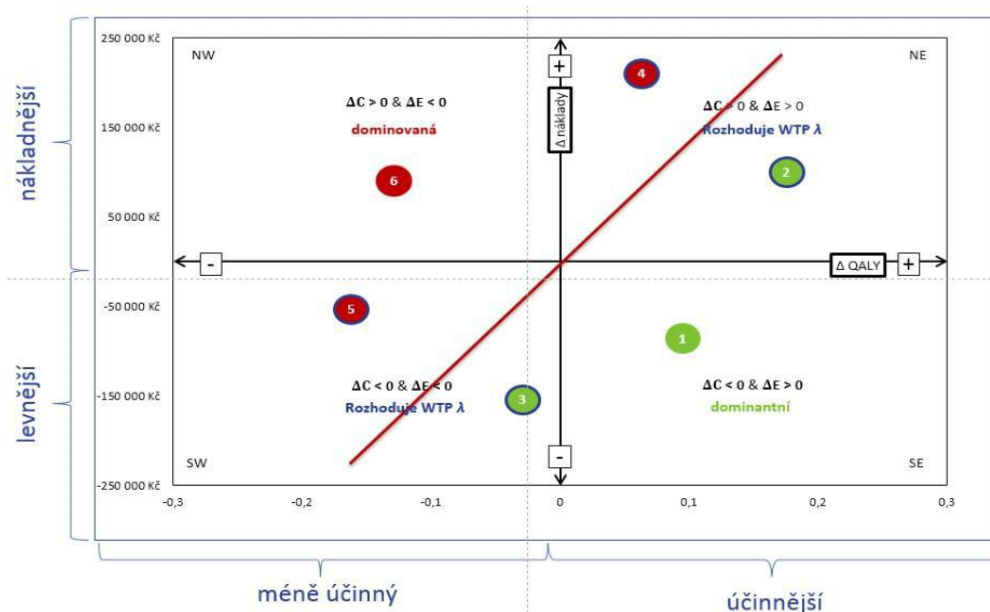
Tato práce se zabývá konkrétně kohortovým modelem, v rámci toho se pacient pomyslně pohybuje v modelu mezi jednotlivými zdravotními stavy. Pacient se vždy může nacházet v jeden moment pouze v jednom z těchto stavů, jednotlivé stavy se navzájem vylučují. Pacienti se z jednotlivých skupin přesouvají pomocí pravděpodobnostního koeficientu. Markovovy modely byly následně vyhodnoceny a oceněny výší nákladů a přínosem v jednotkách QALY.

Časový horizont, ve kterém simulace probíhala, je pro tuto práci stanoven na 10 let s délkou jednoho cyklu 1 rok. Při tvorbě Markovova modelu se práce inspirovala modely získanými literární rešerší. Pravděpodobnostní hodnoty, které je potřeba si stanovit k určení pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými zdravotními stavy, a hodnoty kvality života byly převzaty ze zahraničních studií [46, 56, 57]. Získání nákladů již bylo v této kapitole popsáno.

### 4.2.3 Vyhodnocení analýzy nákladů a užítku

K vyhodnocení výsledků u CUA sloužil ICUR. Jedná se o poměr konkrétních nákladů a přínosů. Ve vzorci 4.1 je počítáno s  $C_1$ , což jsou náklady na komparátor v Kč, dále s  $C_2$ , které značí náklady samotné intervence v Kč,  $QALY_1$  efekt komparátoru a  $QALY_2$  efekt intervence. Grafické znázornění výsledků je na obrázku 4.1 a interpretace výsledků je uvedena v tabulce 4.2.

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{QALY_2 - QALY_1} \quad (4.1)$$



Obr. 4.1: Grafické znázornění možných výsledků CUA

Při hodnocení účinnosti zdravotnických prostředků se operuje s údajem WTP (willingness to pay) neboli ochota platit. Jedná se o termín, který kvantifikuje ochotu plátce (v tomto případě plátce zdravotní péče) platit za získanou jednotku přínosu QALY. WTP všeobecně slouží k rozhodování, jestli je hodnocená intervence nákladově efektivní. V ČR je hranice ochoty platit definována ve výši 1,2 milionu Kč/QALY [54].

Tab. 4.2: Interpretace výsledků analýzy nákladů a užítku [24]

Scénář	$\Delta C$	$\Delta E$	$\frac{\Delta C}{\Delta E} \sim WTP$
1	$\Delta C < 0$	$\Delta E > 0$	Nákladově efektivní intervence
2	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICUR < WTP$ , nákladově efektivní intervence
3	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICUR > WTP$ , nákladově efektivní intervence
4	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICUR > WTP$ , nákladově NEefektivní intervence
5	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICUR < WTP$ , nákladově NEefektivní intervence
6	$\Delta C > 0$	$\Delta E < 0$	Nákladově neefektivní intervence

### **4.3 Analýza senzitivity**

Při provádění ekonomických analýz se počítá s faktem, že hodnoty, s nimiž se pracuje, nejsou exaktně přesné a jejich skutečná hodnota se od hodnoty uváděné nepatrně liší. Máme vždy určitou nejistotu výsledků. Pro zkoumání závislosti změny parametrů užívaných ve výpočtech se používá analýza senzitivity. V této práci byla provedena jednocestná analýza citlivosti.

#### **Jednocestná analýza senzitivity**

Jednocestná analýza senzitivity je založena na změně pouze jednoho ze vstupních parametrů. V rámci práce byly testovány všechny hodnoty parametrů nákladů, užití a změn pravděpodobnosti přechodů. Změny byly provedeny v rozsahu  $\pm 30\%$ . K interpretaci výsledků byl využit tornádový diagram.

### **4.4 Analýza scénářů**

Při analýze scénářů probíhá testování vlivu odlišného nastavení určitých prvků modelu na výsledky analýzy nákladů a užitku. V této práci byla použita změna výšky diskontní sazby z hodnoty 3 % a změna délky časového horizontu z 10 let.

## 5 Výsledky

V této kapitole jsou prezentovány zjištění a výsledky, které byly zpracovány v rámci tvorby této diplomové práce. V první části jsou uvedené informace týkající se analýzy nákladů na léčebný proces při použití radioterapie karcinomu prsu technikou IMRT a brachyterapie. Cílem této analýzy bylo získat ucelený pohled na celkové náklady, které vznikají pro plátce zdravotní péče v souvislosti s těmito dvěma léčebnými metodami. Náklady byly hodnoceny pro léčbu dospělého pacienta, po operativním odstranění karcinomu prsu. V rámci analýzy nákladů byly brány v potaz pouze náklady z pohledu plátce zdravotní péče. Další část kapitoly se zaměřuje na Markovovy modely, které byly vytvořeny prostřednictvím softwaru TreeAge Pro [55]. Vyhodnocení modelů bylo provedeno analýzou nákladů a užítku z perspektivy plátce péče.

### 5.1 Popis srovnávaných intervencí

V rámci klinicko-ekonomické analýzy léčby karcinomu prsu pomocí radioterapie byla zvolena metoda brachyterapeutické léčby. Jedná se o vyšetření, jehož nákladová efektivita prozatím v prostoru českého zdravotnictví z tohoto hlediska hodnocena nebyla. Jako komparativní metoda byla zvolena metoda IMRT, jedná se o sofistikovaný způsob léčby, který je stále častěji využíván. Studie, která byla inspirací pro tuto diplomovou práci, byla publikována v roce 2016 [46]. V rámci této studie byl k hodnocení použit právě Markovův model. Tato studie již byla detailněji analyzována výše v kapitole 2. Cílem této práce je sestavení vhodného klinicko-ekonomického zhodnocení zvolených radiačních terapií v prostoru českého zdravotnictví. Aby bylo docíleno větší relevance dat, byly analyzovány další dvě studie především kvůli převzetí potřebných hodnot do Markovova modelu [56, 57].

Pro brachyterapeutický přístup v rámci léčby karcinomu prsu jsou však určitá kritéria, která je nutno splnit. Je důležité se ujistit, že se jedná o časný karcinom, bez velkého rizika tvorby metastáz, dále je podstatná velikost nádoru a velikost ňadra. Jedním z důvodů, proč může být k této metodě přistoupeno, je její časová úspora. Terapie probíhá v rámci hospitalizace přibližně jeden týden. To je pro množství pacientek značnou výhodou. Další výhodou je větší šetření zdravých tkání díky blízkosti zdroje k nádoru a vysokému spádu dávkového gradientu. Nevýhoda může být v případě, jsou-li v okolí nádoru, za tzv. lemem, již vyskytující se nádorové buňky. V takovém případě nemusí být metoda dostatečná k jejich destrukci [32].

Strategie léčby technikou IMRT probíhá při ozařování na lineárním urychlovači. Je časově náročnější (5-6 týdnů) a čteněji využívanou metodou léčby. Výhoda této techniky tkví v přizpůsobení pozice lamel LU tvaru nádorové struktury. Nevýhodou může

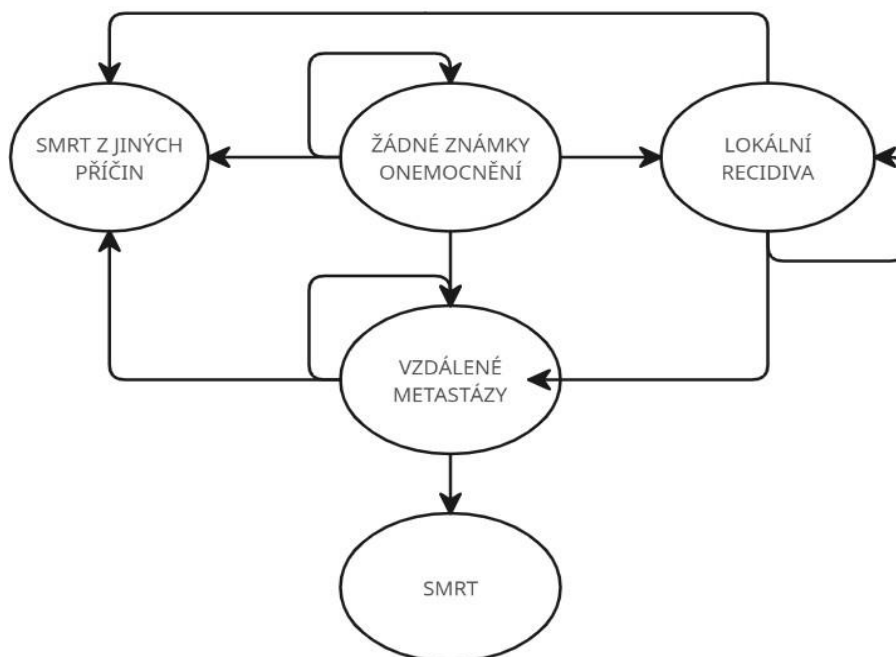
být vyšší poškození zdravé tkáně, protože ozařovací lem je kolem nádoru rozsáhlejší než u metody brachyterapie. To může mít pozitivní vliv v případě, nacházejí-li se v tomto lemu další, dosud nediodagnostikované nádorové buňky, které by mohly způsobit následnou recidivu. V případě využití techniky IMRT léčba probíhá ambulantní formou. Standardní frakcionační režim je stanoven na 50 Gy ve 25 frakcích (2 Gy na frakci) [21].

## 5.2 Analýza nákladů a užítu a Markovův model

Analýza nákladů a užítu (CUA) byla zvolena v návaznosti na provedenou literární analýzu. V rámci užití CUA bylo nezbytné stanovit několik dílčích parametrů. Intervence brachyterapeutické léčby v porovnání s léčbou metodou IMRT byla hodnocena z perspektivy plátce zdravotní péče byla hodnocena. Léčba byla zaměřena na pacienty s časným karcinomem prsu. Časový horizont byl volen na 10 let s jednoletými cykly. Analýza byla provedena s využitím hodnot přínosu ve formě QALY. Vyhodnocení proběhlo pomocí stanovení ICUR s následnou jednocestnou analýzou senzitivity.

### 5.2.1 Struktura Markovova modelu a stavový diagram

V rámci analýzy CUA byl využit ke zpracování právě Markovův model. Model byl vytvořen v programu TreeAge Pro [55]. Struktura Markovova modelu je z důvodu snazší orientace prezentována formou stavového diagramu. V diagramu jsou zachyceny jednotlivé stavy, ve kterých se pacienti po zahájení léčby mohou nacházet. Pro obě metody léčby byl využit stejný stavový diagram (obr. 5.1).



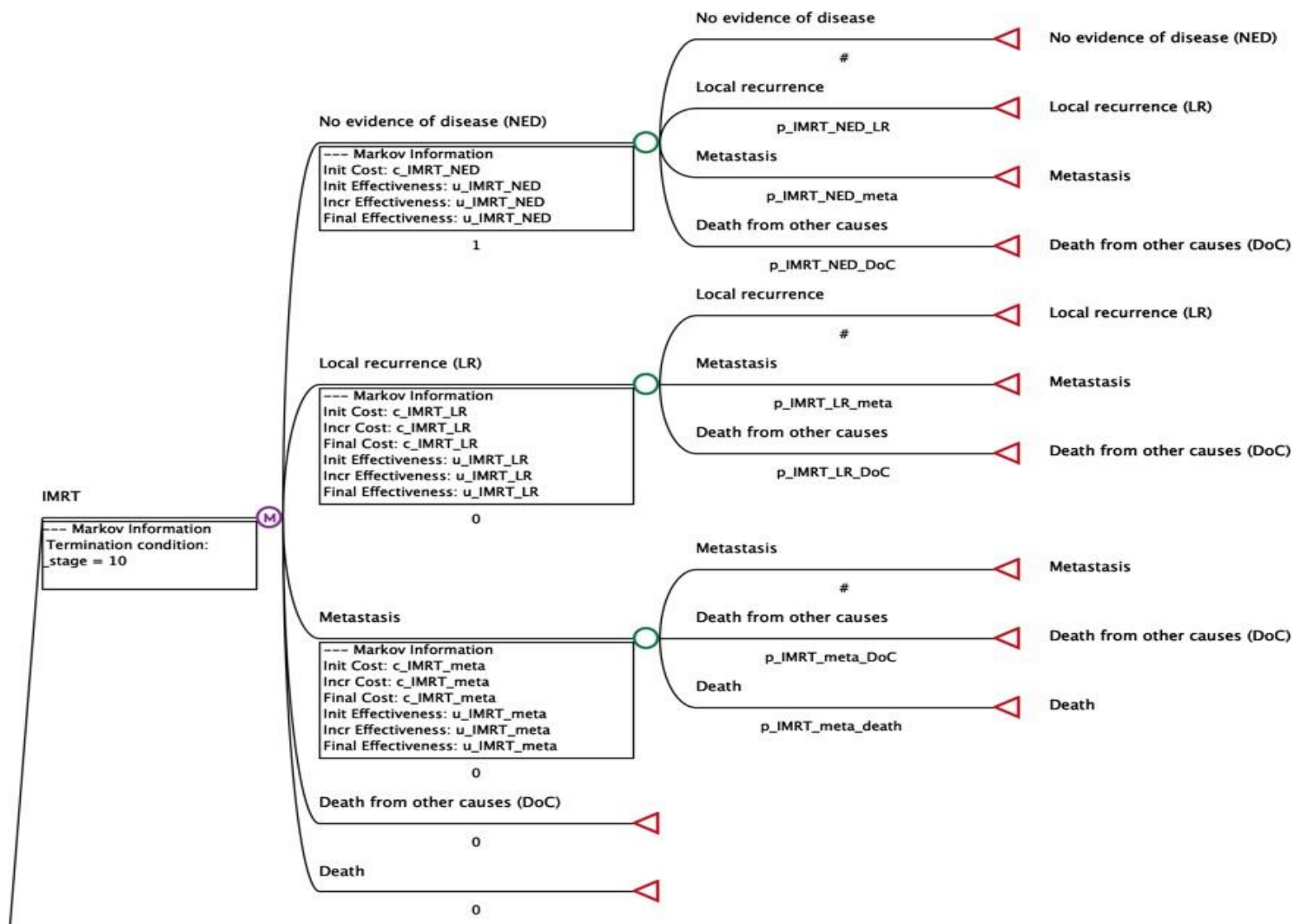
Obr. 5.1: Stavový diagram



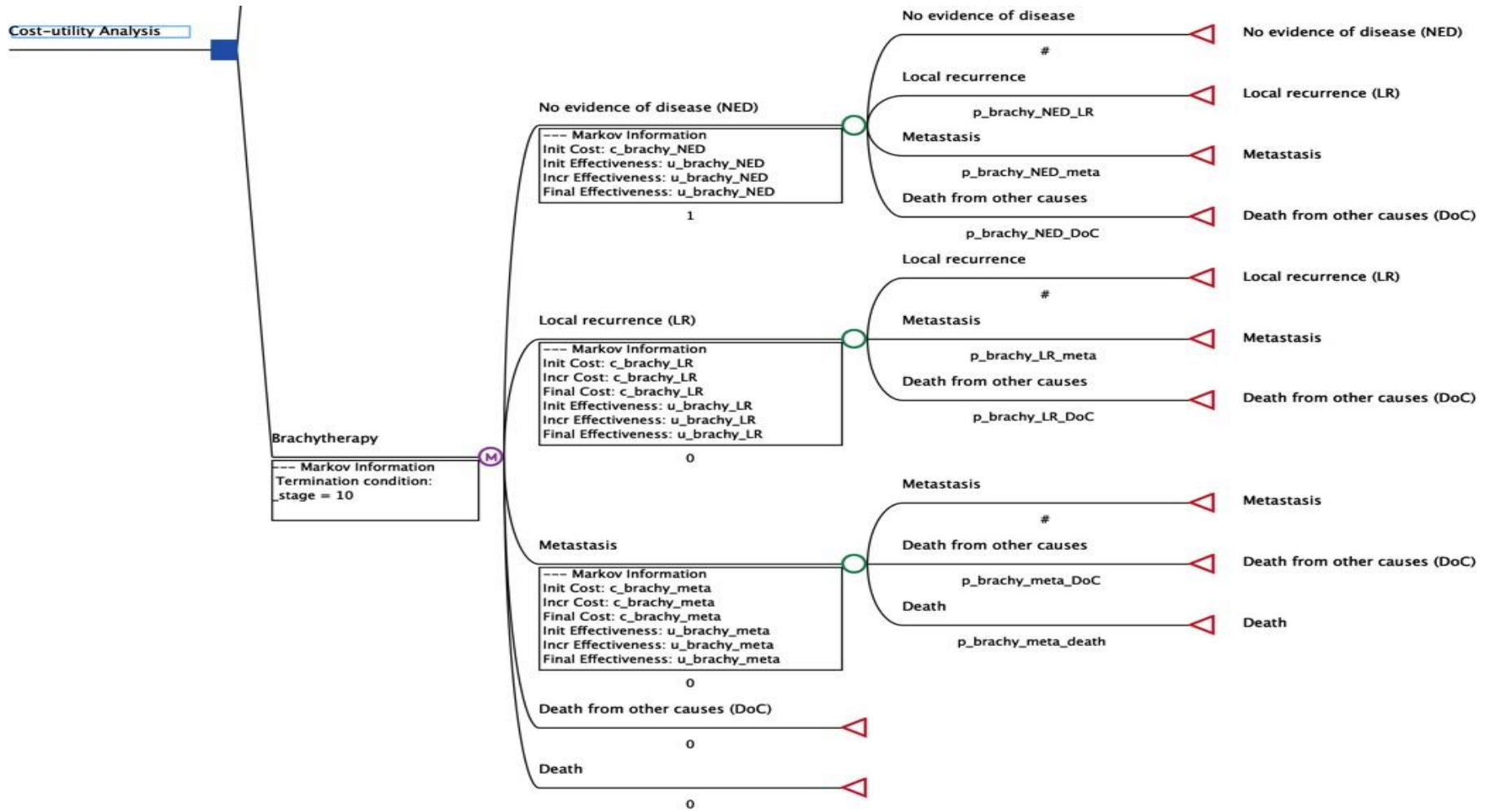
U pacienta se předpokládá, že se na začátku cyklu nachází ve stavu po chirurgické resekci nádorového ložiska. V tento moment přichází na řadu námi zvolená radioterapeutická léčba. Po nasazení léčby předpokládáme, že se pacient může dostat do stavu bez známek onemocnění, dále do stavu s lokální recidivou (recidiva ve stejném prsu), stavu s výskytem vzdálených metastáz, anebo do situace, kdy nastane smrt. Stav smrti může nastat buď v návaznosti na analyzované onemocnění, nebo z jiných příčin (např. stáří). V modelu je zahrnuta i možnost, že pacient zůstane ve stejném stavu.

### **5.2.2 Markovův model**

Na následujících obrázcích 5.2-3 je zachycen Markovův model který, byl vytvořen pro tuto diplomovou práci a následně využit k hodnocení analýzy CUA.



Obr. 5.2: Markoviv model



Obr. 5.3: Markovův model

### 5.2.3 Stanovení délky a časového horizontu cyklu

Na základě analýzy zahraničních studií byl zvolen desetiletý časový horizont. Délka cyklu byla s ohledem na povahu tohoto onemocnění stanovena na jeden rok.

### 5.2.4 Pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými stavy

Pravděpodobnost přechodu určuje, s jakou pravděpodobností dochází k přesunu kohort mezi jednotlivými zdravotními stavy. Jedná se o podstatný parametr ke správnému vyhodnocení celé analýzy. Pro určení konkrétních hodnot byly využity tři studie. Jako hlavní inspirace sloužila již zmiňovaná studie [46], která však zahrnuje pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy v rámci aplikace teleterapie. Bylo však nutné stanovit pro obě intervence samostatné hodnoty. K tomu byla využita studie hodnotící terapii pomocí akcelerované radioterapie, ke které se řadí i metoda HDR brachyterapie [57]. Pro analýzu pravděpodobností spjatých s metodou IMRT posloužila následně studie z roku 2021 zabývající se pouze metodami ozařování pomocí lineárního urychlovače [56]. Stanovené pravděpodobnostní hodnoty jsou shrnuty níže v tabulce 5.1. Pravděpodobnost přechodu je pro obě onemocnění stejná v případě pravděpodobností smrti z jiných příčin. Dále se shoduje pravděpodobnost přechodu ze stavu s lokální recidivou na metastatické stadium, jelikož při nasazení léčby na lokální recidivu využívají obě větve modelu stejnou strategii léčby.

Tab. 5.1: Pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy

Počáteční stav	Konečný stav	Pravděpodobnost přechodu	
		IMRT	Brachyterapie
Žádné známky onemocnění	Lokální recidiva	0,0016	0,067
Žádné známky onemocnění	Vzdálené metastázy	0,1225	0,11
Žádné známky onemocnění	Smrt z jiných příčin	0,005	0,005
Lokální recidiva	Vzdálené metastázy	0,2	0,2
Lokální recidiva	Smrt z jiných příčin	0,005	0,005
Vzdálené metastázy	Smrt z jiných příčin	0,005	0,005
Vzdálené metastázy	Smrt	0,232	0,328

### 5.2.5 Počáteční distribuce pacientů

100% pacientů se na začátku nachází ve stavu žádné známky onemocnění. V rámci analýzy radioterapie karcinomu prsu model zohledňuje léčbu pacienta od momentu, kdy je zahájeno předterapeutické vyšetření radiačním onkologem. Model v počátku nezahrnuje moment operativního zákroku v rámci léčby nádoru, ale započne v moment pooperačního procesu ozařování.

## 5.2.6 Přínosy a utility

Pro analýzu CUA je nezbytné stanovení užítku léčby. V rámci analýzy bylo využito literárních zdrojů [46, 57] pro stanovení hodnoty utilit pro jednotlivé stavy kohort. Jednotlivé hodnoty užítku jsou detailněji rozepsány v tabulce 5.2 níže. Uvedené hodnoty jsou shodné pro obě radioterapeutické metody. Pro stanovení těchto hodnot byla provedena analýza dostupných literárních zdrojů, přičemž samotné hodnoty užítku nebyly přímo určovány v rámci těchto studií. Studie se opírají o souhrnné hodnoty získané z rozmanitých literárních zdrojů. Pro stanovení těchto hodnot byl proveden průměr mezi různými hodnotami zaznamenanými v jednotlivých stavech, jak byly prezentovány v konkrétních literárních zdrojích. Tímto přístupem studie usilovaly o co nejvíce objektivní a komplexní zohlednění hodnoty užítku léčby.

Tab. 5.2: Hodnoty utility pro jednotlivé zdravotní stavy

Utilita			
Bez známek nemoci	Lokální recidiva	Vzdálené metastázy	Smrt
0,92	0,82	0,62	0

## 5.2.7 Náklady užívané v modelu

Náklady vynaložené na léčbu se primárně dělí na přímé a nepřímé. Volba nákladů byla určena v návaznosti na zvolenou perspektivu plátce zdravotní péče. Náklady byly analyzovány ve spolupráci s výše zmíněnou nemocnicí a stanoveny z číselníků VZP, úhradových vyhlášek a DRG. Počítáno bylo s náklady na diagnostiku, návštěvy u onkologických lékařů, plánovací CT vyšetření, náklady na jednu léčebnou frakci, které byly následně násobeny počtem provedených frakcí v rámci celkové terapie u jednotlivých metod. Náklady na anestezii jsou již započteny v nákladech na samotnou brachyterapii, proto nebudou počítány samostatně. Důležité je také započíst náklady na hospitalizaci pacienta, která je v rámci brachyterapie nezbytná. Detailnější výčet nákladů je zachycen v tabulkách 5.3 a 5.4. Nejnákladnější položkou jsou vyžádané náklady na hospitalizovaného pacienta, v oblasti léčby terapie IMRT se jedná o náklady na ozařování a vyšetření magnetickou rezonancí nebo CT přístrojem.

Tab. 5.3: Celkové roční náklady na jednoho pacienta v prvním roce, metoda IMRT

Kód	Odbornost	Název	Body	Hodnota bodu (Kč)	Celkem (Kč)
43021	403	Komplexní vyšetření radiačním onkologem	862	2,07	1 784
43022	403	Cílené vyšetření radiačním onkologem	435	2,07	900
43023	403	Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	217	2,07	449
43319	403	DIBH – radioterapie v hlubokém nádechu	1193	2,07	2 470
43605	403	CT vyšetření pro plánování radioterapie hodnocením fáze dechového cyklu	4246	2,07	8 789
43619	403	Verifikační snímek na ozařovači	145	2,07	300
43621	403	Lokalizace cílového objemu nebo simulaceozařovacího plánu	2104	2,07	4 355
43623	403	Přímá dozimetrie na nemocném	3251	2,07	6 730
43631	403	Plánování radioterapie technikou IMRT	4211	2,07	8 717
43633	403	Radioterapie pomocí urychlovače částic použitím techniky IMRT	912	2,07	47 196
89512	809	UZ prsu včetně spádových uzlin	283	1,40	396
89715	809	MR zobrazení krku, břicha, hrudníku nebopánve	5523	1,40	7 732

Tab. 5.4: Průměrné hodnoty nákladů na jednoho pacienta v případě hospitalizace v rámci léčby brachyterapií (09-R01-03)

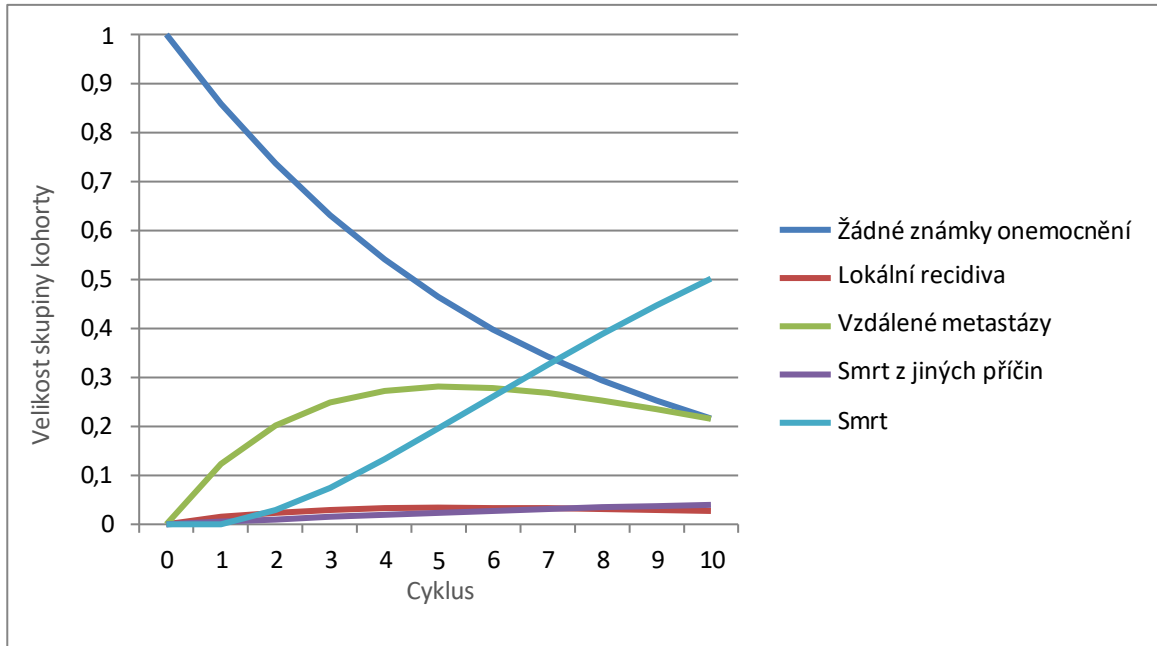
Relativní váha	Průměrná délka hospitalizace	Náklady v Kč				
		Celkové	Hospitalizační	Na operaci	Vyžádané	Přímé
1,8883	11	120 429	38 692	2 836	55 580	2 406

### 5.2.8 Diskontování

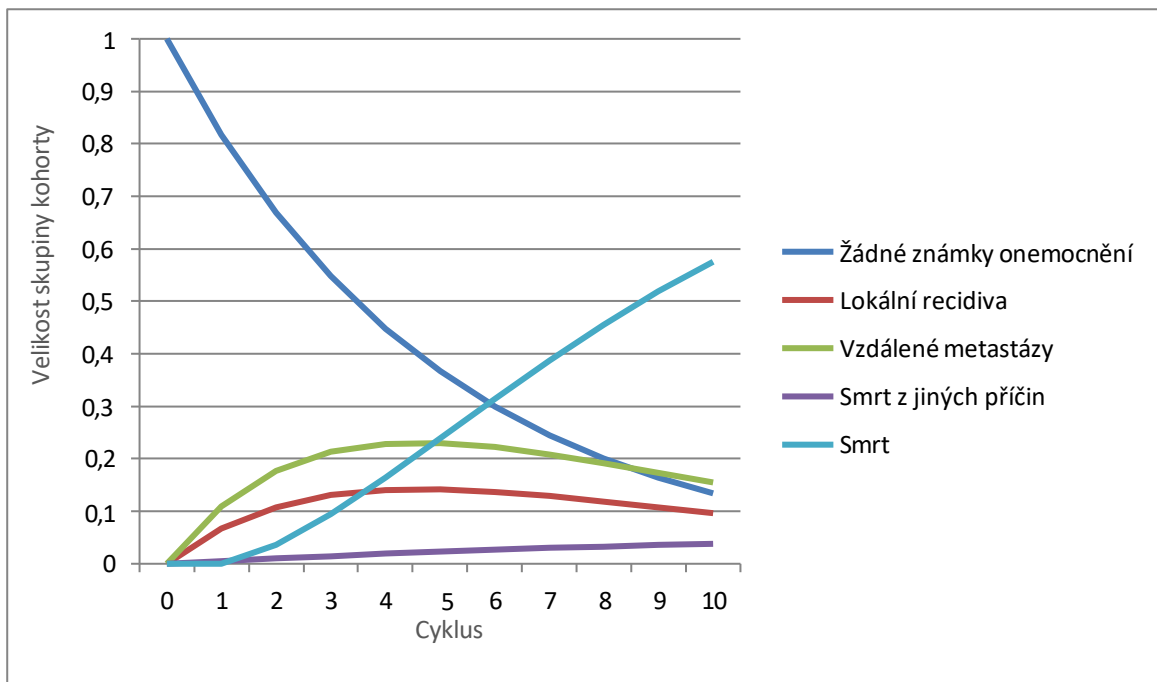
Jelikož je model analyzován v dlouhodobém časovém horizontu, je důležité předpokládat i navyšování nákladových položek. Z tohoto důvodu dochází při modelování k diskontování nákladů a přínosů. Současná diskontní míra dle SÚKL je stanovena na hodnotu 3 % [53].

### 5.2.9 Výstupy z Markovova modelu

V této části jsou zobrazeny výstupy z Markovova modelu ve formě grafů a tabulek. Obrázky 5.4 a 5.5 zachycují graf distribuce kohorty v jednotlivých cyklech modelu. Distribuce je stanovena na základě pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy. V modelu jsou zachyceny stavy výskytu kohort v jednotlivých cyklech 10letého časového horizontu. Z grafů je zřejmé vyšší výskyt vzdálených metastáz ve spojitosti s léčbou pomocí brachyterapie. Křivka zachycující stav „žádné známky onemocnění“ je méně strmá v případě léčby IMRT.

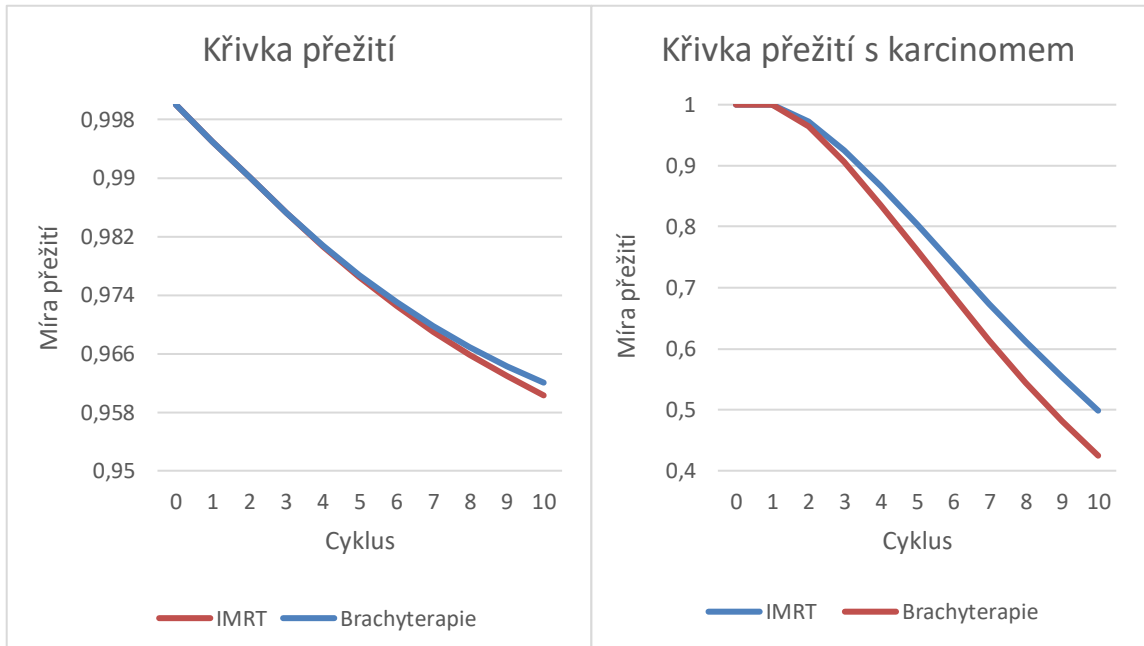


Obr. 5.4: Graf distribuce kohorty IMRT



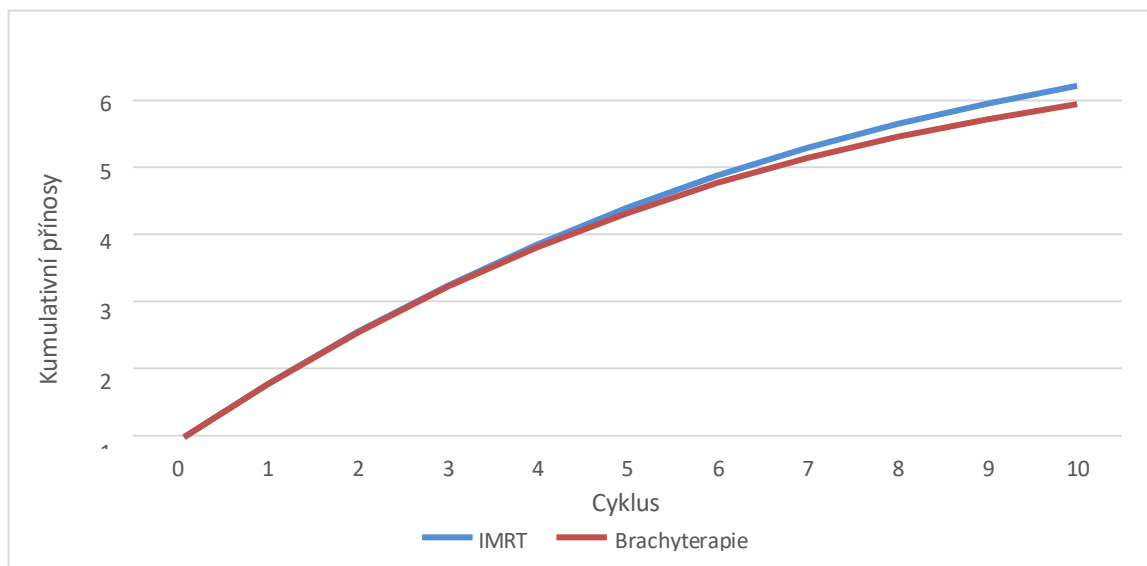
Obr. 5.5: Graf distribuce kohorty brachyterapie

Křivky přežití byly vygenerovány též v programu TreeAge. Z obrázku 5.6 je znatelné, že vyšší pravděpodobnost přežití byla stanovena při využití metody IMRT. Při metodě brachyterapeutické léčby je pravděpodobnost přežití nepatrně nižší.



Obr. 5.6: Graf křivky přežití

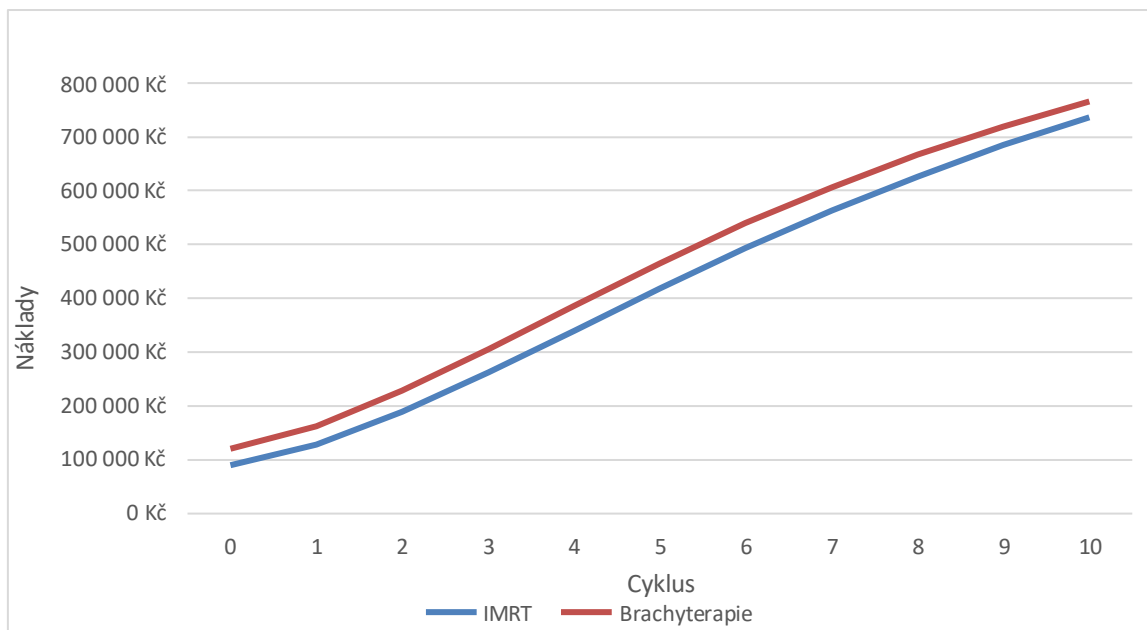
V rámci analýzy byl současně vytvořen graf kumulativních přínosů vznikajících během distribuce pacientů u jednotlivých zdravotních stavů v 10letém horizontu. Pro strategii terapie IMRT přínosy odpovídají hodnotě 6,22 QALY. Graf na obrázku 5.7 zobrazuje kumulativní přínosy pro obě strategie.



Obr. 5.7: Graf kumulativních přínosů

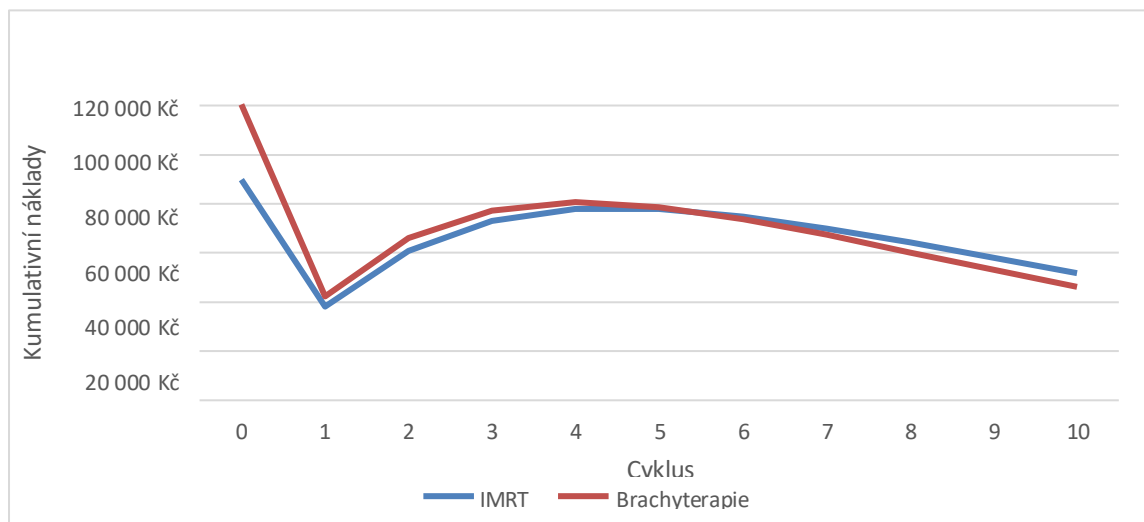


Během distribuce kohorty pacientů v jednotlivých cyklech 10letého časového horizontu vznikají kumulativní položky. Kumulativní náklady Markovova modelu metodou IMRT odpovídají hodnotě 736 365 Kč a pro brachyterapii odpovídají hodnotě 765 831 Kč. Graf kumulativních nákladů je zobrazen níže na obrázku 5.8.

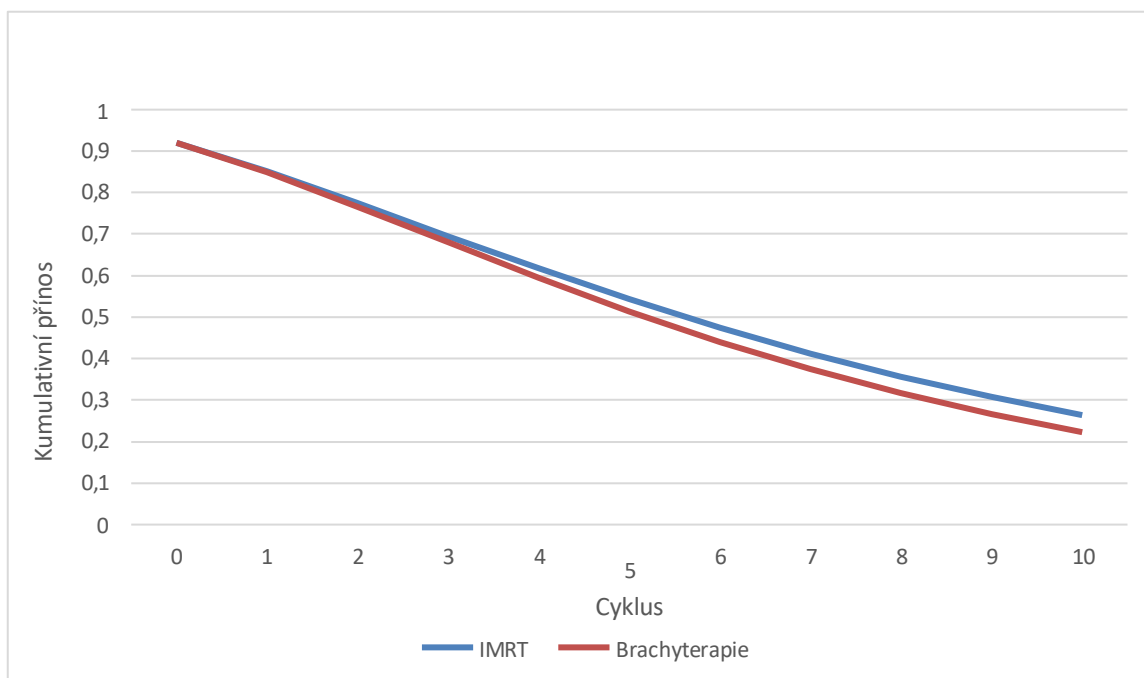


Obr. 5.8: Graf kumulativních nákladů

Vývoj kumulativních nákladů v průběhu jednotlivých cyklů je zachycen na obrázku 5.9. Na základě grafického znázornění je patrný rozdíl v nákladových křivkách. Vyšší náklady opět analyzujeme v přístupu brachyterapeutickou léčebnou metodou. V obou případech zaznamenáváme jak klesající, tak rostoucí charakter. Vývoj kumulativního přínosu v průběhu jednotlivých cyklů je zachycen na obrázku 5.10. Na základě grafického znázornění je zřejmá vyšší míra poklesu efektivity v případě brachyterie.

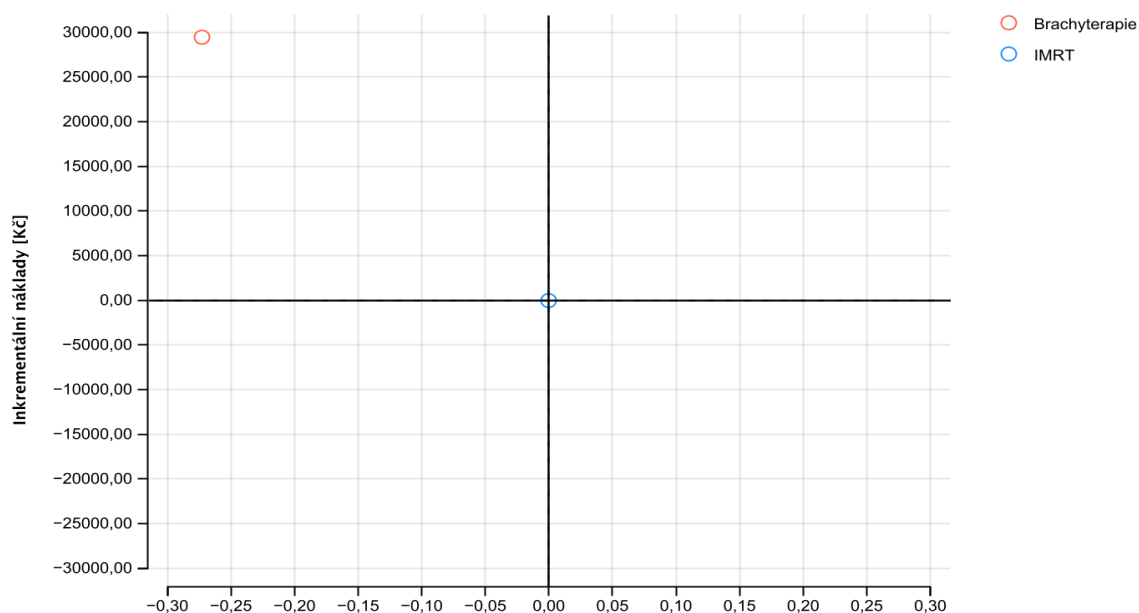


Obr. 5.9: Graf změny nákladů v jednotlivých cyklech



Obr. 5.10: Graf změny přínosu v jednotlivých cyklech

Inkrementální náklady jsou dále zobrazeny na obrázku 5.11, což je nejtýpější způsob prezentace výsledku CUA. Na grafu je zobrazen rozdíl poměru nákladů a efektivity na dané léčebné intervence. Na grafu můžeme pozorovat, že léčba brachyterapeutická se pohybuje v kvadrantu s nižší nákladovou i efektivní účinností.



Obr. 5.11: Inkrementální náklady

Na obrázku 5.11 můžeme pozorovat nákladovou efektivitu obou metod. Náklady na léčbu pomocí techniky IMRT byly stanoveny na 736 365 Kč s efektivitou 6,22. Náklady na brachyterapeutickou léčbu byly větší, a to ve výši 765 830 Kč s nižší efektivitou 5,95. Inkrementální hodnoty jsou u nákladů 29 466 Kč a 0,27 QALY v rámci rozdílu efektivity. Data jsou dále zachycena v tabulce 5.5.

Tab. 5.5: Výsledky analýzy nákladů a užítku

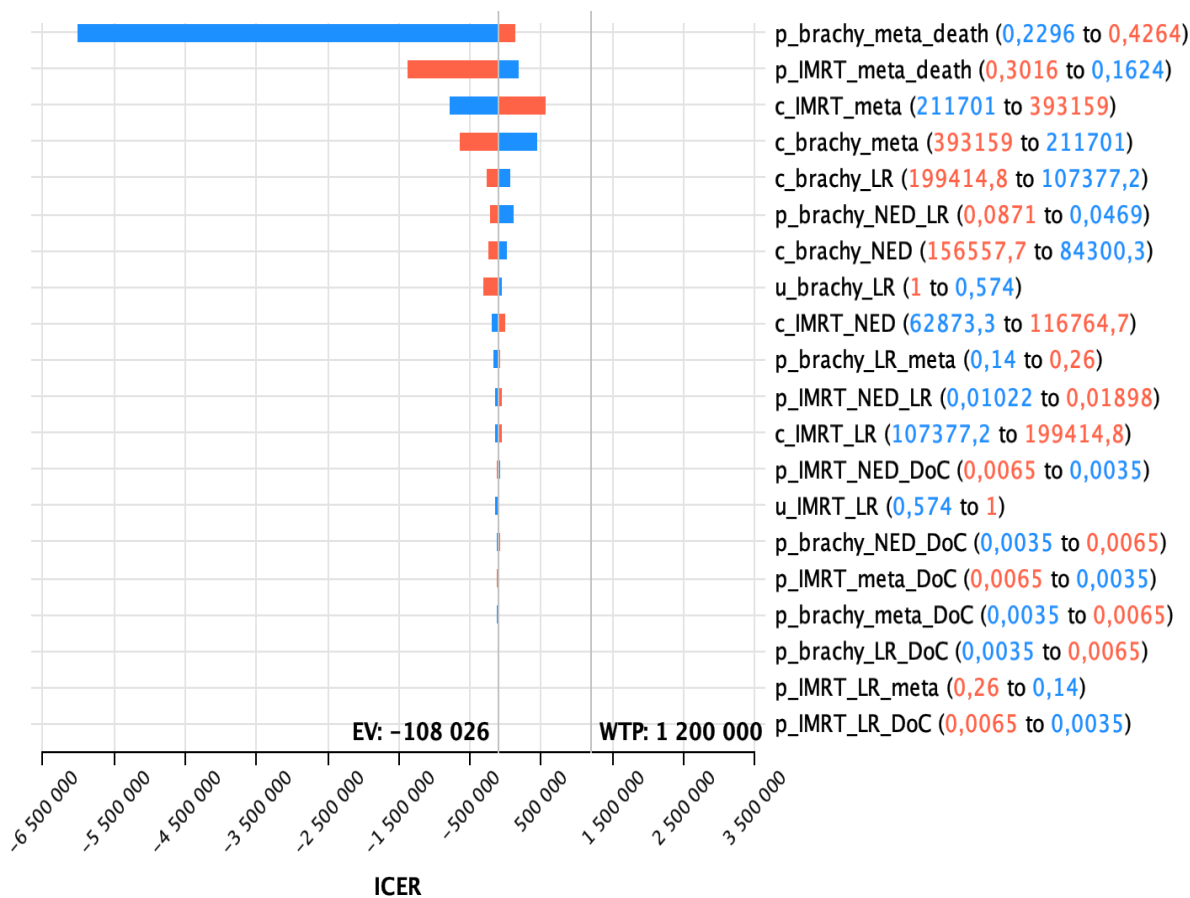
	<b>Celkové náklady (Kč)</b>	<b>Rozdíl nákladů (C2-C1)</b>	<b>Celkové přínosy (QALY)</b>	<b>Rozdíl efektu (E2-E1)</b>	<b>ICER/ICUR (Kč)</b>
<b>IMRT</b>	736 365	29 466	6,22	0,27	-108 025
<b>Brachyterapie</b>	765 831		5,95		

## 5.2.10 Nejistota výsledku CUA

### Jednocestná analýza senzitivity

Pro zjištění nejistoty výsledků byla provedena jednocestná analýza senzitivity. Během této analýzy byly zkoumány různé parametry a jejich vliv na konečné výsledky. Pro účely této práce bylo předpokládáno rozpětí dat s odchylkou  $\pm 30\%$ . Hranice WTP je stanovena na hodnotu 1 200 000 Kč/QALY. Bylo zjištěno, že i u zvýšení utility z 0,92 na 1 při brachyterapeutické léčbě nedošlo ke změně závěru práce.

Z tornádového diagramu na obrázku 5.2.12 je zřejmé, že nejvýznamnějším parametrem změny je pravděpodobnost výskytu metastáz a následné smrti při použití brachyterapie. Překvapivě se však ukázalo, že tento parametr neměl výrazný vliv na konečný výsledek analýzy. Druhým nejvýznamnějším parametrem byla změna pravděpodobnosti smrti v důsledku metastáz při použití IMRT terapie. Dále měly významné dopady změny nákladů spojené s metastázami při obou metodách léčby. Také cena brachyterapie měla významný vliv na výsledky analýzy. Z hlediska kvalitativních hodnot měla největší vliv na výsledky hodnota kvality života pacienta s metastázami při léčbě pomocí brachyterapie.



Obr. 5.12: Tornádový diagram

### Analýza scénářů

Při analýze scénářů probíhá testování vlivu odlišného nastavení určitých prvků modelu na výsledky analýzy nákladů a užitku. V rámci provedení analýzy byla měněna diskontní sazba ze 3 % na hodnoty 0 % a 5 %. Následně byla testována změna časového horizontu z 10 let na 5 let a 15 let (tab. 5.6).

Tab. 5.6: Analýza scénářů při změně parametrů

Parametry	Hodnota	Inkrementální náklady	Inkrementální přínos	ICER
<b>Původní</b>	3 %, 10 let	29 466	0,27	-108 025
<b>Diskontní sazba</b>	0 %	25 477	-0,34	-75 974
	5 %	31 451	-0,24	-131 568
<b>Délka časového horizontu</b>	5 let	47 603	-0,08	-619 084
	15 let	700	0,46	1 549

## 6 Diskuse

Cílem této diplomové práce bylo ekonomicko-klinické zhodnocení brachyterapie u karcinomu prsu. Karcinom prsu je jedno z nejrozšířenějších nádorových onemocnění u žen. Incidence tohoto onemocnění neustále roste, a proto je důležité zajímat se o strategie léčby a efektivní alokaci finančních zdrojů. V roce 2000 bylo zaznamenáno na území České republiky 50 případů výskytu karcinomu prsu na 100 000 osob. V roce 2020 však počet diagnostikovaných případů vzrostl na 75 případů na 100 000 obyvatel. Soudě dle dat z předchozích let lze tedy předpokládat budoucí nárůst výskytu nemoci. Díky medicínskému pokroku však úspěšnost léčby výrazně roste. V roce 2020 byla mortalita spojená s onemocněním karcinomu prsu přibližně 19 případů na 100 000 obyvatel a v roce 2022 došlo ke snížení na 17 případů [58]. Při stále rostoucí potřebě terapeutické léčby je proto důležité zaměřit se na selekci nejvýhodnějších metod ve spojitosti s ekonomicky přijatelnými náklady. V České republice máme možnost léčby například pomocí lineárního urychlovače, protonového svazku nebo brachyterapie.

Diplomová práce se primárně zaměřuje na analýzu efektivity brachyterapeutické léčby s vynecháním externí formy ozařování. Jedná se o techniku využívanou v případě časného stádia karcinomu prsu. Pacientky vhodné k léčbě brachyterapií musí splňovat několik podmínek, aby došlo k efektivnímu využití dané léčebné strategie. Léčba APBI brachyterapie probíhá přibližně jeden týden, tudíž jde o výrazné časové zvyhodnění ve srovnání s ostatními způsoby terapie [33]. Pokud se zaměříme na počátky využití brachyterapie, zjistíme, že rané klinické výsledky multikatetrové intersticiální brachyterapie nebyly tak povzbudivé. Některé studie uvádějí vysoký výskyt laterální recidivy nádoru prsu a pozdních komplikací. Například v roce 1991 Fentiman et al. uvedli [39], že 27 pacientek s operabilním karcinomem prsu bylo po tumorektomii léčeno HDR iridiem-192 (55 Gy). V roce 1996 jejich 6leté sledování stejné populace určilo, že 10 (37 %) z 27 pacientů mělo lokální recidivu, a autoři tak považovali léčbu za neúspěšnou. Co se týče kosmetického efektu a komplikací po léčbě, William Beaumont Hospital [59] v rámci šesti let nashromáždil data pro studii APBI s přísnými kritérii výběru pacientů. Zhruba 90 % pacientů mělo dobrou až vynikající kosmetiku se srovnatelnými komplikacemi jako pacienti léčení WBI. Studie dospěla k závěru, že 5letá lokální kontrola a celkové přežití byly podobné pro brachyterapii i terapii na ozařovači u pacientek s časným karcinomem prsu. Tato studie byla zásadní pro výběr analyzovaných intervencí v rámci této diplomové práce. Na základě předchozích dvou studií [39,59] je nutné se zamyslet primárně nad výběrem pacientek vhodných k léčbě pomocí brachyterapie. Tyto výsledky naznačují, že dodržování vhodných kritérií výběru pacientů a správných technických pokynů jsou zásadní pro úspěšný dlouhodobý výsledek.

Na základě dostupných výsledků z prospektivních klinických studií [59,60], kde bylo dosaženo vynikajících výsledků u vybraných skupin pacientů, se tedy jeví jako rozumné ve vybraných případech použití brachyterapie. To je také závěr GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group výzkumu [60]. Díky zdokonalování externího ozařování však postupně dochází k výrazně lepším výsledkům ozařování na lineárním urychlovači. Ozařovací protokoly jsou stále přesnější, rychlejší a šetrnější ke zdravé tkáni, což vede ke zlepšení jejich léčebných účinků. To může být jeden z důvodů, proč je výsledkem této diplomové práce vyšší celková efektivita metody IMRT.

K dosažení cílů diplomové práce byla provedena analýza nákladů a užitku (CUA), která byla zvolena na základě hojného využití zahraničních studií [45–47]. Časový horizont byl zvolen na 10 let s 1letým cyklem. Jedná se o dobu, která je dostatečně dlouhá, aby bylo možné sledovat dlouhodobější vývoj léčby onemocnění. Informace o hodnotách kvality života a pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými stavy, byly převzaty ze zahraničních studií [46, 56, 57].

V rámci analýzy byl sestaven Markovův model v programu TreeAge Pro [55]. V zahraničních robustnějších studiích se častěji setkáváme s perspektivou celospolečenskou, ve kterých však nebyl zveřejněn konkrétní rozbor stanovení nákladů. Ve většině studií byly uvedeny pouze obecné složky nákladů (náklady pacientů na dopravu, přímé medicínské, jednotkové apod.) jako například ve studii M. McGruffina [46]. V těchto případech přinesla celospolečenská perspektiva zlepšení efektivity pro metodu brachyterapie. Je tomu tak především díky úspoře cestovních nákladů a nákladů na čas pacienta. Závěr studie to však neovlivnilo a použití lineárního urychlovače se i tak jeví jako efektivnější. Určení celospolečenské perspektivy by bylo v rámci této diplomové práce velmi náročné na provedení. Výsledky by tedy nemusely být po nedostatečném propracování analýzy směrodatné. Důležitý může být pohled na tuto problematiku i z jiných perspektiv. Vzhledem ke zdroji financování zdravotnictví v českém prostředí byla proto pro tuto diplomovou práci zvolena perspektiva zdravotních pojišťoven. Náklady na jednotlivé léčebné strategie se nedají převzít ze zahraniční literatury. Jelikož je v České republice absence nákladových studií s touto tematikou, k určení nákladů byla využita spolupráce s FN Motol a informace z číselníků VZP [51], úhradových vyhlášek a DRG [52].

Během analýzy nákladů na metastázy se ukázalo, že je nutné zjednodušit proces vyčíslování těchto nákladů, protože jejich přesné stanovení je problematické. Pro získání konkrétních údajů o nákladech na jednoho pacienta by bylo třeba provést analýzu všech případů výskytu jednotlivých metastáz. Bohužel nebyly k dispozici dostatečné údaje pro takové stanovení, proto se tato práce zaměřuje pouze na nejpravděpodobnější scénář, ve kterém se metastázy nejčastěji vyskytují. Během terapie je pacientovi podávána určitá dávka záření do plicní tkáně, která je v přímé

blízkosti nádorového ložiska. Z tohoto důvodu dochází ve většině případů k rozšíření metastáz právě do této oblasti [61]. I kdyby se metastázy rozšířily do jiné tkáně, můžeme na základě výsledků v rámci tornádo diagramu usoudit, že by to nemělo výrazný vliv na celkovou nákladovou efektivitu. Výhodu léčby pomocí brachyterapie tedy pozorujeme především pro skupinu pacientek s dobře ohraničeným nádorem s nízkým rizikem výskytu metastáz. Výhodná je především při brachyterapii úspora časová, kdy dojde ke zkrácení radioterapeutického cyklu o 4 týdny. Z hlediska nákladů pro pacienta tento fakt může znamenat značnou finanční úlevu. Mohlo by být předmětem dalšího zkoumání, o jak velký finanční rozdíl pro pacienta by se náklady snížili. Z hlediska plátce zdravotní péče se však výhodnější léčba metodou IMRT.

Klinická onkologická studie z roku 2016 [46] spočetla náklady na vysokodávkovou brachyterapii užívanou v případě léčby karcinomu prsu. Při analýze výsledků došlo k porovnávání s externí teleterapií. Účelem této studie bylo vytvořit přesný odhad nákladů na radiační terapii pro časné období stadia rakoviny prsu a podrobit výsledky analýze efektivnosti nákladů. Tyto techniky zahrnovaly standardní dodávání externího paprsku WBI 50 Gy ve 25 frakcích, brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR) dodávání 34 Gy v 10 frakcích dvakrát denně po dobu 5 dnů v časovém horizontu 15 let. Nejdražší vycházela metoda brachyterapie (14 400 USD), přičemž WBI se ukázalo jako nejlevnější (6 200 USD), zatímco brachyterapie byla naopak pro pacienta méně nákladná. Jelikož jsou výsledky mezi technikami velmi podobné, WBI dominovala v analýzách nákladové efektivity. Po provedení analýzy v rámci této diplomové práce byl výsledek z perspektivy plátce zdravotní péče shodný, a to ve prospěch léčby pomocí lineárního urychlovače, konkrétně metodou IMRT. Tento závěr je tedy totožný jak z perspektivy celospolečenské, tak z perspektivy plátce zdravotní péče.

Náklady na léčbu pomocí techniky IMRT byly po provedení analýzy stanoveny na 736 365 Kč s efektivitou 6,22 QALY. Náklady na léčbu brachyterapeutickou byly větší, a to ve výši 765 830 Kč s nižší efektivitou 5,95 QALY. V zahraniční studii [46] byl rozdíl mezi náklady výraznější, což je způsobeno především použitím celospolečenské perspektivy a rozdílným prostředím systému zdravotní péče v dané zemi.

Při zaměření na inkrementální přínos byla v rámci této práce vypočítána hodnota 0,27 QALY s inkrementálními náklady o hodnotě 29 465 Kč ve prospěch léčby metodou IMRT. Při srovnání grafického znázornění distribuce kohort je dále znatelné, že při terapii pomocí brachyterapeutické léčby dochází k lokální recidivě s větší četností. Stejně výsledky byly i v ostatních analyzovaných studiích [46, 56, 57]. Důvodům může být samotný princip brachyterapie, při kterém se díky vysokému spádovému gradientu nedostane záření do vzdálenějších oblastí, tudíž nedojde k ozáření buněčných struktur, jež by mohly případně způsobovat recidivu onemocnění. S výskytem recidivy je spjatá i nižší míra přežití. U brachyterapie dále

pozorujeme nižší kumulativní přínos a zároveň vyšší kumulativní náklady na léčbu. Jelikož je tedy metoda ozařování IMRT efektivnější a zároveň méně nákladná, jednoznačně to hovoří v její prospěch. K tomuto závěru dospěli i ostatní analyzované studie [46, 56], ovšem s větším rozdílem efektivity mezi oběma metodami. Je možné, že pokud by došlo ke zpřísnění kritérií pro výběr pacientů vhodných k brachyterapeutické léčbě, vedlo by to k vyšší efektivitě této terapie. Dalším faktorem, který může hrát roli pro výsledný závěr studie, je způsob určení pravděpodobnosti přechodu mezi stavem po léčbě brachyterapií a výskytem recidivy onemocnění. Analyzovaná data jsou v této práci čerpána ze zahraničních zdrojových studií [46, 56, 57], kde není jasně definováno, jak se při určování těchto hodnot postupovalo. Pokud byly hodnoceny pacientky, u kterých nebyly pečlivě zváženy všechny kritéria výběru (velikost nádoru, nízká pravděpodobnost výskytu metastáz atd.), mohlo by to mít zkreslující vliv na výsledek této práce.

Analýza citlivosti byla provedena jednocestná s  $\pm 30\%$  odchylkou, jelikož neznáme konkrétní hodnoty pravděpodobností, kvality života a nákladů, ani konkrétní intervaly, v jakých se mohou hodnoty vyskytovat. Pokud by došlo ke zlepšení účinku brachyterapeutické léčby o zmiňovaných 30 %, nebylo by zvýšení efektivity dostatečné, aby byla překročena hranice WTP stanovená na hodnotu 1 200 000 Kč. V zahraničních studiích, například ve studii [56] se operovalo s hodnotou WTP stanovenou na 50,000\$/QALY. I když je hodnota této hranice po převodu na Kč mírně nižší, po provedení analýzy citlivosti je závěr opět stejný ve prospěch IMRT. Diplomová práce vyhodnotila jako nejvýraznější parametr na základě tornádového diagramu při analýze citlivosti pravděpodobnost výskytu metastáz a následné smrti u využití brachyterapeutické metody. Po provedení analýzy nedošlo k významné změně ve prospěch brachyterapie. Na výsledek tudíž tento parametr vliv neměl. Druhým nejvýznamnějším parametrem byla změna pravděpodobnosti smrti na metastázy u terapie IMRT. Dále dominovaly změny nákladů na stav s metastázami v případě obou metod. Pokud by byla provedena detailnější analýza zaměřená na větší množinu léčebných přístupů, mohla by studie dosáhnout přesnějších výsledků. Významný parametr je také cena brachyterapeutické léčby. Dalším krokem analýzy citlivosti byla aplikace analýzy scénářů. Z kvalitativních hodnot má největší vliv na výsledky analýzy hodnota kvality života u pacienta majícího metastázy pro léčbu pomocí brachyterapie. Z vyhodnocení je patrné, že při prodloužení délky časového horizontu na 15 let dochází ke klesání inkrementálních nákladů a ke zvyšování hodnot inkrementálního přínosu. Hodnota ICER se v této situaci zvýší na 1 549 z hodnoty -108 026. V případě horizontu 5 let má změna opačný efekt s hodnotou ICER -619 084. Při zaměření na diskontní sazbu můžeme sledovat rostoucí tendenci inkrementálních nákladů při zvýšení sazby ze 3 % (stejná hodnota diskontní míry jako ve studiích [46, 57]) na 5 % a nepatrné snížení inkrementálního přínosu. ICER v tomto případě klesá. Pokud diskontní sazbu nezahrneme, bude mít tedy hodnotu 0 %,



což způsobí mírný pokles inkrementální nákladů. Hodnota ICER zůstává v záporných hodnotách. Na základě těchto faktů můžeme stanovit, že ve prospěch brachyterapie hovoří volba delšího časového horizontu. Ani analýza scénářů však neměla významný vliv na výsledek analýzy CUA.

Brachyterapie je léčebný přístup, který se finančně může projevit jako nákladný, zejména kvůli nutnosti hospitalizace pacienta. V rámci této diplomové práce je zvažován scénář, kde je použita ambulantní léčba pomocí IMRT (intenzivně modulovaná radioterapie). Nicméně pokud by bylo nezbytné hospitalizovat pacienta z různých důvodů potřeby hospitalizace (např. v případě pacienta, který by jinak mohl být léčen formou domácí péče), a pokud by brachyterapie byla jednou z přípustných léčebných metod, pravděpodobně by bylo nákladově efektivnější zvolit právě tuto metodu léčby. Další zkoumání této oblasti by mohlo být velmi relevantní a přínosné.

Každý pacient vyžaduje individuální přístup k léčbě. Existuje nespočet různých typů karcinomů, které se liší svou povahou, velikostí a charakteristikami [62]. V důsledku toho může být pro některé případy výhodnější volba terapie, která je spojena s vyššími náklady. Při rozhodování o vhodné léčebné strategii sehraje klíčovou roli ošetřující lékař a také preference pacienta, pokud se nabízí možnost volby mezi různými terapeutickými přístupy. Je důležité si uvědomit, že diplomová práce zkoumá léčbu onemocnění z perspektivy plátce zdravotní péče. To znamená, že její výsledky nemohou poskytnout úplný obraz souvisejících faktorů spojených s léčbou. Samotná problematika léčby zahrnuje široké spektrum aspektů, včetně klinických faktorů, prognózy, vedlejších účinků a kvality života pacienta. Proto je důležité, aby rozhodnutí o léčbě bylo přijímáno na základě komplexního zhodnocení těchto faktorů a ve spolupráci mezi lékařem a pacientem, kteří se budou řídit nejlepším zájmem pacienta [63].

Výzkum a studie v oblasti rakoviny a její léčby neustávají a snaží se zlepšit účinnost terapií a minimalizovat jejich náklady. Stále se vyvíjí nové inovativní přístupy ke zlepšení léčby. Je proto důležité, aby se tato problematika dále zkoumala a aby byly i nadále zohledňovány jak ekonomické, tak klinické aspekty při rozhodování o nejvhodnější léčebné strategii pro každého pacienta.

## 7 Závěr

Cílem této diplomové práce bylo ekonomicko-klinické zhodnocení brachyterapie u karcinomu prsu. V návaznosti na literární rešerši byla zvolena k hodnocení brachyterapeutická léčba s komparativní metodou radioterapie na lineárním urychlovači metodou IMRT. Srovnání těchto konkrétních léčebných metod formou ekonomicko-klinické analýzy aplikované do prostředí českého zdravotnictví doposud nebylo provedeno. Pro dosažení cíle práce byla využita analýza nákladů a přínosu CUA. K simulaci byl sestaven Markovův model. V rámci identifikace potřebných pravděpodobnostních hodnot a míry kvality života byla využita zahraniční literatura zaměřující se na HTA hodnocení vybraných intervencí. Nákladové položky byly stanovené na základě spolupráce s odborníky s kombinací veřejně dostupných číselníků a vyhlášek.

Cíle diplomové práce byly splněny. Z výsledků analýzy nákladů a užítku vyplývá, že náklady na brachyterapeutickou léčbu jsou z pohledu plátce zdravotní péče vyšší než na léčbu pomocí ozařování na lineárním urychlovači metodou IMRT. Náklady na léčbu pomocí IMRT byly stanoveny na 736 365 Kč s přínosem 6,22. Náklady na léčbu brachyterapeutickou byly větší, a to ve výši 765 830 Kč s nižší hodnotou celkového přínosu 5,95. Výsledný ICER o hodnotě -108 025 vypověděl o výhodnosti léčby IMRT. Během následné jednocestné analýzy senzitivity a analýzy scénářů nebyly zjištěny významné změny ve výsledcích diplomové práce.

Je třeba zdůraznit, že i přes vyšší náklady na brachyterapii může tato metoda terapie stále představovat vhodnou volbu pro určité případy léčby, kdy je její přínos pro pacienta vysoký. Při rozhodování o volbě léčebné metody je nutné brát v úvahu individuální charakteristiky pacienta, zdravotní stav a další faktory, které mohou ovlivnit výsledky efektivity léčby.

## Seznam použité literatury

- [1] PRAUSOVÁ, Jana. *Karcinom prsu – problém i v 21. století*. 2010.
- [2] DAFNI, Urania, Zoi TSOURTI a Ioannis ALATSATHIANOS. Breast Cancer Statistics in the European Union. *Breast Care*. 2019. ISSN 1661-3791.
- [3] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer Over Time. *Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, females, [2008-2012] Breast* [online]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/overtime>.
- [4] BENDOVIÁ, Marie. *Hormonální terapie pacientek s nádory prsu z pohledu gynekologa*. B.m.: Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF FNKV, Praha, 2011.
- [5] DUŠEK, L. J. MUŽÍK, M. KUBÁSEK, J. KOPTÍKOVÁ, J. ŽALLOUDÍK a R. VYZULA. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Brno: Masarykova univerzita, 2008. ISBN 182-8861.
- [6] *Číselník VZP: 926 (archiv ZIP)* [online]. Platnost od 1.1.2022. Nedatováno. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/mezinarodni-klasifikace-nemoci>.
- [7] *Odborné konference pro farmaceutické asistenty, lékárníky a sestry* [online]. B.m.: Pharmanews, 2011 [vid.2022-06-23]. Dostupné z: <https://www.pharmanews.cz/clanek/rakovina-prsu/>.
- [8] SOBIN, L.H., M.K. GOSPODAROWICZ a Ch. WITTEKIND. *TNM-Klasifikace zhoubných novotvarů*. B.m.: Wiley-Blackwell, 2011.
- [9] PAVLIŠTA, David. *Neinvazivní karcinomy prsu*. B.m.: Praha: Maxdorf, 2008. ISBN 978-80-7345-173-8.
- [10] *Laboratoř lékařské genetiky Karlovy Vary* [online]. 2011. Dostupné z: [http://www.genetikakv.cz/s\\_testovani.html](http://www.genetikakv.cz/s_testovani.html).
- [11] CHOVANEC, J., Z. DOSTÁLOVÁ a J. NAVRÁTILOVÁ. *Karcinom prsu - aktuální problém*. B.m.: Gynekologicko-porodnická klinika MU a FN Brno, 2008.
- [12] JENNIFER, L., K. BERNSTEIN a L. BERNSTEIN. *Epidemiology and Prevention of Breast Cancer* [online]. B.m.: Department of Health Research and Policy, Stanford California, 1996 [vid. 2022-06-23]. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.pu.17.050196.000403.
- [13] SCREENING KARCINOMU PRSU. *ZP MV ČR* [online]. Nedatováno [vid. 2022-06-23]. Dostupné z: <https://www.zpmvcr.cz/pojistenci/prevence/screeningove-programy/screening-karcinomu-prsu>.
- [14] ADAM, Z., J. VORLÍČEK a J. VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy maligních chorob*. 2004. ISBN 80-247-0896-5.
- [15] HLADÍKOVÁ, Z. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. B.m.: Olomouc: Univerzita Palackého, 2009.
- [16] COUFAL, O. a V. FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. B.m.: Grada Publishing a.s., nedatováno. ISBN 978- 3-540-73292-1.

- [17] PETRÁKOVÁ, Katarína. *Chemoterapie a hormonální léčba karcinomu prsu*. B.m.: Klinika komplexní onkologické péče. MOÚ Brno, 2009.
- [18] PETRUŽELKA, L. *Cílená biologická léčba karcinomu prsu - současný stav a perspektivy* [online]. 2005. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/cilena-biologicke-lecba-karcinomu-prsu-soucasny-stav-a-perspektivy/>.
- [19] SÚKUPOVÁ, L. *Deterministické a stochastické účinky ozáření* [online]. 2000. Dostupné z: <http://www.sukupova.cz/deterministicke-a-stochasticke-ucinky-ozareni/>.
- [20] KUBECOVÁ, M. *Radioterapie karcinomu prsu*. B.m.: Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FNKV. Praha, 2009.
- [21] POHANKOVÁ, D. *Intersticiální brachyterapie prsu a penisu - disertační práce*. B.m.: Univerzita Karlova- Lékařská fakulta Hradec Králové, 2021.
- [22] BINAROVÁ, A. *Radioterapie*. B.m.: Ostravská univerzita, nedatováno. ISBN 978-80-7368-701-4.
- [23] RAK, V, P. BURKOŇ, T. KAZDA, L. HYNKOVÁ a P. ŠLAMPA. *Kardiální toxicita radioterapie*. Nedatováno.
- [24] GIRAUD, Philippe a Annie HOULE. *Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects and Clinical Benefits* [online]. B.m.: ISRN Pulmonology, 2013 [vid. 2022-06-23]. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/519602/>
- [25] ČOUPEK, P., I. ČOUPKOVÁ, A. KUDLÁČEK, D. PRINC, B. OBDROVÁ a P. HUBNEROVÁ. *Cílové objemy, frakcionace a technika ozáření u nádorů plic* [online]. 2009. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/cilove-objemy-frakcionace-a-technika-ozareni-u-nadoru-plic/>.
- [26] KLEINOVÁ, M. *Lineární urychlovač* [online]. B.m.: RA-KRNM FN Brno., Nedatováno. Dostupné z: [https://is.muni.cz/el/med/jaro2021/BRPR0422p/Linearni\\_urychlovac.pdf](https://is.muni.cz/el/med/jaro2021/BRPR0422p/Linearni_urychlovac.pdf)
- [27] HYNKOVÁ, L. a P. ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. B.m.: Brno, Masarykova univerzita, 2012.
- [28] ŠLAMPA, P. *Konformní radioterapie*. 2017.
- [29] FELTL, D. a E. SKÁČELOVÁ. *Stereotaktická radioterapie*. 2013.
- [30] ULMANN, V. *Elementární částice a urychlovače* [online]. Nedatováno [vid. 2022-06-24]. Dostupné z: <https://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika5.htm>
- [31] *The physics of proton therapy*. B.m.: Physics in Medicine and Biology. 2015.
- [32] KAUER-DORNER, D. a D. BERGER. *The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer*. 2018.
- [33] DAVID, E. *Accelerated partial breast irradiation techniques and clinical implementation*. B.m.: 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2009.

- [34] Stručný přehled činnosti oboru radiační onkologie, klinická onkologie za období 2007–2019. *klinická onkologie*. 2019, 31.
- [35] ŠEDO, O., P. ŠLAMPA, T. PAVLÍK, T. KAZDA, O. SLÁMA, J. PETERA, R. VYZULA a L. DUŠEK. *Eticko-ekonomické aspekty financování radioterapie z veřejného zdravotního pojištění* [online]. B.m.: 2015. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/eticko-ekonomicke-aspekty-financovani-radioterapie-z-verejneho-zdravotniho-pojis/>.
- [36] ATIR J., Khan, Rafique RAZA, Zafar WALEED, Shah CHIRAG, Bruce HAFFTY, Frank VICINI, Arif JAMSHED a Yao ZHAO. *Nation-Scale Adoption of Shorter Breast Radiation Therapy Schedules Can Increase Survival in Resource Constrained Economies: Results From a Markov Chain Analysis*. B.m.: Internal Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2016.
- [37] LIEVENS, Y. *The Breast- Hypofractionated breast radiotherapy: Financial and economic consequences*. B.m.: Department of Radiation Oncology, University Hospital Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium, 2010.
- [38] MANNINO, Mariella a John R. YARNOLD. *Shorter fractionation schedules in breast cancer radiotherapy: Clinical and economic implications* [online]. B.m.: European Journal of Cancer, 2009 [vid. 2022-06-24]. Dostupné z: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(09\)00050-1/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(09)00050-1/fulltext).
- [39] DENG, Xinna, Hanjiang WU, Fei GAI, Se SU, Qingxia LI, Shuzhen LIU a Jianhui CAI. *Brachytherapy in the treatment of breast cancer*. B.m.: International Journal of Clinical Oncology, 2017.
- [40] SOUMAROVÁ, R. a L. HOMOLA. *Intersticiální brachyterapie*. B.m.: Brno: Masarykova univerzita, Edice kontinuálního vzdělávání v medicíně. Nedatováno. ISBN 80- 210-4107-2.
- [41] KLUSÁKOVÁ, P. *Začalo hledání systémového řešení protonové terapie v Česku*. 2014.
- [42] BAI, Y., M. YE, H. CAO, X. MA, Y. XU a B. WU. *Economic evaluation of radiotherapy for early breast cancer after breast-conserving surgery in a health resource-limited setting*. B.m.: Springer Science+Business Media New York, 2012.
- [43] MONTEN, C. *A systematic review of health economic evaluation in adjuvant breast radiotherapy: Quality counted by numbers* [online]. *Radiother Oncol*. 2017. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.08.034>.
- [44] LUNKVIST, J., M. EKMAN, S.R. ERICSONN, U. ISCSONN, B. JONSSON a B. GLIMELIUS. *Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer*. B.m.: *Radiotherapy and Oncology* 75 (2005) 179–185, 2005. B.
- [45] LIEVENS, Y. a M. PIJLS-JOHANNESMA. *Health Economic Controversy and Cost-Effectiveness of Proton Therapy*. B.m.: seminars in radiation oncology, Elsevier Inc. All rights reserved, 2013.
- [46] MCGUFFIN, M. *Who Should Bear the Cost of Convenience? A Cost-effectiveness Analysis Comparing External Beam and Brachytherapy Radiotherapy Techniques for Early Stage Breast Cancer*. *Clinical Oncology*: 2016, nedatováno.

- [47] HARAT, A., M. HARAT a R. MAKAREWICZ. *Whole breast irradiation vs. APBI using multicatheter brachytherapy in early breast cancer – simulation of treatment costs based on phase 3 trial data*. 2016.
- [48] KNEPPO, P. *Hodnocení zdravotnických přístrojů: vybrané kapitoly pro praxi*. B.m.: v Praze: České vysoké učení technické, Fakulta biomedicínského inženýrství, 2013. ISBN 978-80-01-05430-7.
- [49] ZWEIFEL, P., F. BREYER a M. KIFMANN. *Health economics*. B.m.: 2nd ed. New York: Springer, 2009. ISBN 978-3-540-27804-7.
- [50] ROGALEWICZ, V. *Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování*. B.m.: Fakulta 103 biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze, Kladno: CzechHTA, 2019.
- [51] VZP ČR. *Zdravotní výkony - VZP ČR* [online]. Nedatováno. Dostupné z: [https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/vykony\\_01399.pdf](https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/vykony_01399.pdf).
- [52] ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČESKÉ REPUBLIKY (ÚZIS). *Ceník výkonů zdravotní péče na úhradové období Listopad 2020* [online]. 2020. Dostupné z: <https://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/web/analyzy-a-publikace/cenik/list-9/sekce-3/>.
- [53] SÚKL. *Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity* [online]. 2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.
- [54] VOCELKA, M a M HALUSKA. *Hranice ochoty platit*. B.m.: SÚKL Oddělení hodnocení zdravotnických technologií, Praha, 2017.
- [55] TREEAGE SOFTWARE. *TreeAge Pro* [online]. 2023. Dostupné z: <http://www.treeage.co>.
- [56] YIBO, Xie, Guo BEIBEI a Zhang RUI. *Cost-effectiveness analysis of radiotherapy techniques for whole breast irradiation* [online]. 2021. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248220>.
- [57] DAVID J. SHER, EVE WITTENBERG a ALPHONSE G. TAGHIAN. *PARTIAL BREAST IRRADIATION VERSUS WHOLE BREAST RADIOTHERAPY FOR EARLY-STAGE BREAST CANCER: A DECISION ANALYSIS* [online]. 2008. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.054.
- [58] *Report diagnózy C50 - ZN prsu. Časový vývoj hrubé incidence a mortality*. B.m.: Webový portál - Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, 2020.
- [59] TANN, Anne W., Sandra S. HATCH, Melissa M. JOYNER, Lee R. WEIDERHOLD a Tod A SWANSON. *Accelerated partial breast irradiation: Past, present, and future*. B.m.: World J. Clin Oncol. 2016 Oct 10; 7(5): 370–379. Published online 2016 Oct 10. doi: 10.5306/wjco.v7.i5.370, 2016.
- [60] SKOWRONEK, Janusz a Adam CHICHEŁ. *Brachytherapy in breast cancer: an effective alternative*. B.m.: Menopause Review/Przegląd Menopauzalny., 2014.
- [61] ŠLAMPA, Pavel. a kol. *Radiační onkologie v praxi. 4. aktualit. vyd.* Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
- [62] ZIMOVJANOVÁ, Martina. *Geneticky podmíněný karcinom prsu*. Onkologie. 2013, 7(5),225-227.ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

[63] JEDLIČKOVÁ, Anetta. *Etické aspekty v onkologii*. Praha: Fakulta humanitních studií UK.2023. DOI: 10.36290/vnl.2023.009

# Seznam tabulek

Tab. 2.1: <i>Seznam použitých studií</i> .....	22
Tab. 2.2: <i>Legenda – metody použité v tabulce 2.3.1</i> .....	23
Tab. 4.1: <i>Nastavení analýzy nákladů a užítku</i> .....	33
Tab. 4.2: <i>Interpretace výsledků analýza nákladů a užítku</i> .....	37
Tab. 5.1: <i>Pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy</i> .....	44
Tab. 5.2: <i>Hodnoty utility pro jednotlivé zdravotní stavy</i> .....	45
Tab. 5.3: <i>Celkové roční náklady na jednoho pacienta v prvním roce metoda IMRT</i> .....	46
Tab. 5.4: <i>Průměrné hodnoty nákladů na jednoho pacienta v případě hospitalizace brachyterapie</i> .....	46
Tab. 5.5: <i>Výsledky analýzy nákladů a užítku</i> .....	51
Tab. 5.6: <i>Analýza scénářů při změně parametrů</i> .....	52



# Seznam obrázků

Obr. 2.1: <i>Srovnání terapeutického záření</i> .....	19
Obr. 2.2: <i>Incidence a mortalita rakoviny prsu v ČR</i> .....	24
Obr. 4.1: <i>Grafické znázornění možných výsledků CUA</i> .....	37
Obr. 5.1: <i>Stavový diagram</i> .....	40
Obr. 5.2: <i>Markovův model</i> .....	42
Obr. 5.3: <i>Markovův model</i> .....	43
Obr. 5.4: <i>Graf distribuce kohorty IMRT</i> .....	47
Obr. 5.5: <i>Graf distribuce kohorty brachyterapie</i> .....	47
Obr. 5.6: <i>Graf křivky přežití</i> .....	48
Obr. 5.7: <i>Graf kumulativních přínosů</i> .....	48
Obr. 5.8: <i>Graf kumulativních nákladů</i> .....	49
Obr. 5.9: <i>Graf změny nákladů v jednotlivých cyklech</i> .....	49
Obr. 5.10: <i>Graf změny přínosu v jednotlivých cyklech</i> .....	50
Obr. 5.11: <i>Inkrementální náklady</i> .....	50
Obr. 5.12: <i>Tornádový diagram</i> .....	52