



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Komplexní analýza klinických rizik v
léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a
jejich možné ovlivnění**

**Complex Analysis of Clinical Risks in the
Treatment of Localized Prostate Cancer and
their Possible Influence**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Tereza Plašilová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Ivana Kubátová, PhD.

Kladno 2018

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2017/2018

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Tereza Plašilová**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Komplexní analýza klinických rizik v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a jejich možné ovlivnění**
Téma anglicky: Complex Analysis of Clinical Risks in the Treatment of Localized Prostate Cancer and their Possible Influence

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

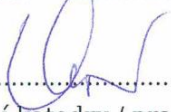
Cílem diplomové práce je zhodnocení klinických rizik jednotlivých typů léčby u lokalizovaného karcinomu prostaty. Na základě současného stavu problematiky a dostupných dat zvolte nejvíce zastoupené typy léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Identifikujte možná klinická rizika související s jednotlivými typy. Proveďte analýzu rizik pomocí multikriteriální analýzy a vyhodnoťte možné dopady. Váhy kritérií stanovte pomocí dotazníkového šetření mezi pacienty i mezi lékaři. Vyhodnoťte náklady jednotlivých typů léčby z pohledu zdravotnického zařízení.

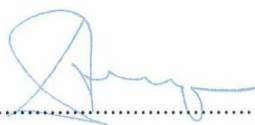
Seznam odborné literatury:

- [1] Šupšáková, Petra, Řízení rizik při poskytování zdravotních služeb, ed. I, Grada Publishing, 2017, ISBN 978-80-271-0062-0
- [2] Kavalier, F. - Spiegel, D., Risk management in health care institutions, ed. London, Subdary: Jones and Barlett Publisher, 2003, ISBN 0-7637-2314-2
- [3] Popesko, B., Moderní metody řízení nákladů, Praha: Grada Publishing, 2009, ISBN 978-80-247-2974-9

Vedoucí: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.

Zadání platné do: 20.09.2019


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Komplexní analýza klinických rizik v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a jejich možné ovlivnění“ 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).

V Kladně 18.5.2018

.....

Bc. Tereza Plašilová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí práce Ing. Ivaně Kubátové PhD. za odborné vedení mé práce a cenné připomínky. Dále bych ráda poděkovala všem kolegům z Protonového centra v Praze, kteří mi byli nápomocni při zpracování této diplomové práce, zvláště pak MUDr. Josefu Kvěchovi.

ABSTRAKT

Komplexní analýza klinických rizik v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a jejich možné ovlivnění

Cílem diplomové práce je porovnání klinických rizik u vybraných typů léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Zvolenými metodami pro porovnání byly rešerše zahraničních studií, metaanalýza klinických výstupů a metoda multikriteriální analýzy TOPSIS. Pomocí dotazníkového šetření byl vyhodnocen vlastní soubor 188 pacientů. Rešerší klinických studií bylo vybráno 5 klinických výstupů – genitourinární toxicita, gastrointestinální toxicita, erektilní dysfunkce, pozitivní chirurgické okraje a biochemický relaps. Nejnižší klinická rizika byla zaznamenána u protonové terapie, nejvyšší naopak u otevřené chirurgické operace. Dalším cílem práce je vyhodnocení nákladů na léčbu jednoho pacienta pomocí fotonové a protonové terapie, a stanovení nákladové efektivity radioterapeutické léčby pomocí CEA. Náklady na léčbu jednoho pacienta z perspektivy poskytovatele byly v realistické variantě stanoveny pro fotonovou a protonovou léčbu v 5 a 21 frakcích, 71 365 Kč, 126 602 Kč a 133 414 Kč. Nákladově nejefektivnější léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty z pohledu plátce ZP byla vyhodnocena protonová terapie nízkorizikového karcinomu prostaty v 5 frakcích. Dále jsou v diplomové práci analyzovány možnosti snížení výskytu nežádoucích účinků léčby pomocí simulace ozařovacích plánů a zmenšení ozařovaného objemu. Výsledky této diplomové práce ukazují, že protonová terapie lokalizovaného karcinomu prostaty má prokazatelně nižší nežádoucí účinky a je nákladově nejefektivnější léčbou u nízkorizikového karcinomu prostaty.

Klíčová slova:

karcinom prostaty, IMRT, protonová terapie, radikální prostatektomie, toxicita, analýza nákladové efektivity

ABSTRACT

Complex Analysis of Clinical Risks in the Treatment of Localized Prostate Cancer and their Possible Influence

The aim of this diploma thesis is to compare the clinical risks in selected types of localized prostate cancer treatments. Methods, selected for comparison were: review of the foreign studies, meta-analysis of clinical outcomes, and the method of multi-criteria decision making TOPSIS. The questionnaire survey evaluated 188 patients. 5 clinical outcomes were selected by review of clinical studies - genitourinary toxicity, gastrointestinal toxicity, erectile dysfunction, positive surgical margins and biochemical relapses. The lowest clinical risk was seen in proton therapy treatment, the highest in the open surgical treatment. Another aim of this study is to evaluate the cost of treatment of one patient irradiated by photons or protons and to determine the cost-effectiveness of radiotherapy with CEA. The cost of treatment of one patient from the perspective of the provider was set in a realistic variant for photon therapy treatment and proton therapy treatment in 5 and 21 fractions, CZK 71,365, CZK 126,602 and CZK 133,414. The most cost-effective treatment of localized prostate cancer from the viewpoint of health insurance company was the proton therapy of low-risk prostate cancer in 5 fractions. Furthermore, the thesis analyzes the possibilities of reducing the incidence of side effects of treatment by simulation of irradiation plans and reduction of irradiated volume. The results of this diploma thesis show that localized prostate cancer proton therapy treatment has proven lower side effects and is the most cost-effective treatment in low-risk prostate carcinoma.

Keywords:

prostate cancer, intensity-modulated radiation therapy, proton beam therapy, radical prostatectomy, toxicity, cost-effectiveness analysis

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	10
Úvod	12
1 Současný stav problematiky	13
1.1 Situace ve světě	13
1.1.1 Léčba	14
1.2 Situace v ČR.....	16
1.3 Karcinom prostaty	16
1.3.1 Stadium TNM.....	17
1.3.2 Gleason skóre	18
1.3.3 Klasifikace rizikových skupin	19
1.4 Diagnostika.....	19
1.4.1 PSA.....	20
1.4.2 Digitální rektální vyšetření	20
1.4.3 Ultrasonografie	20
1.4.4 Ultrazvukem řízená biopsie	20
1.4.5 Počítačová tomografie	21
1.4.6 Magnetická rezonance	22
1.4.7 Pozitronová emisní tomografie.....	22
1.4.8 Scintigrafie skeletu	23
1.5 Léčba	24
1.5.1 Chirurgická léčba.....	25
1.5.2 Radioterapie.....	26
1.5.3 Vysoce intenzivní cílený ultrazvuk	34
1.5.4 MRI-TULSA	34
1.5.5 Kryoterapie	35
1.5.6 Androgenní deprivace	35
1.5.7 Porovnání typů léčby	37
2 Metody	41
2.1 Metodologie sběru dat.....	41
2.1.1 Literární rešerše zahraničních studií.....	41

2.1.2	Interní studie výsledků konkrétního pracoviště.....	43
2.1.3	Vlastní klinické šetření	43
2.2	Multikriteriální analýza	44
2.2.1	Metoda TOPSIS.....	44
2.2.2	Váhy kritérií.....	46
2.3	Metaanalýza	46
2.4	Analýza nákladů	46
3	Výsledky.....	48
3.1	Identifikace klinických rizik.....	48
3.2	Rešerše klinických výstupů	50
3.3	Interní studie zdravotnických zařízení	55
3.3.1	PTC Praha.....	55
3.3.2	ÚVN Praha	55
3.4	Vlastní klinické šetření	56
3.4.1	Charakteristika sledovaného souboru.....	57
3.5	Klinické výstupy	58
3.5.1	Genitourinární obtíže.....	58
3.5.2	Gastrointestinální obtíže	60
3.5.3	Erektální dysfunkce.....	62
3.5.4	Biochemický relaps	63
3.5.5	Pozitivní chirurgické okraje	64
3.6	Váhy kritérií	66
3.6.1	Porovnání vybraných typů léčby	67
3.7	Postupy léčby	71
3.7.1	IMRT	71
3.7.2	Protonová terapie.....	74
3.8	Stanovení nákladů	77
3.8.1	Pořizovací ceny přístrojů.....	77
3.8.2	Personální náklady.....	80
3.8.3	Materiální náklady.....	85
3.8.4	Servisní náklady	87
3.8.5	Režijní náklady.....	88

3.8.6	Náklady na 1 intervenci.....	88
3.8.7	Celkové náklady na léčebný proces	90
3.8.8	Náklady z pohledu plátce zdravotní péče.....	94
3.8.9	Porovnání poskytovatel vs. plátce	96
3.8.10	Porovnání zahraničí vs. ČR.....	97
3.9	Hodnocení nákladové efektivity.....	98
3.9.1	Nákladová efektivita z pohledu poskytovatele ZP.....	98
3.9.2	Nákladová efektivita z pohledu plátce ZP.....	100
3.10	Možnosti ovlivnění vzniku nežádoucích účinků.....	100
3.10.1	Poloha pacienta.....	100
3.10.2	Příprava před ozářením.....	101
3.10.3	Verifikační snímky	101
3.10.4	Hormonální terapie.....	103
3.10.5	Vlastnosti záření	104
4	Diskuse.....	107
5	Závěr.....	115
	Seznam použité literatury	116
	Seznam obrázků.....	127
	Seznam tabulek.....	129
	Seznam příloh.....	132
	Příloha A: Dotazník pro pacienty.....	133
	Příloha B: Dotazník pro experty	136
	Příloha C: Seznam veřejných zakázek.....	138
	Příloha D: TOPSIS	140
	Příloha E: Obsah přiloženého CD.....	146

Seznam symbolů a zkratk

CBCT	Počítačová tomografie s kuželovým svazkem (Cone beam CT)
CEA	Analýza nákladové efektivity (Cost-effectiveness analysis)
CT	Počítačová tomografie (Computed Tomography)
ED	Erektilní dysfunkce
EPID	Portálové zobrazovací zařízení (Electronic Portal Imaging Device)
FT	Fotonová terapie
GI	Gastrointestinální toxicita
GU	Genitourinární toxicita
GIT	Gastrointestinální trakt
GS	Gleason skóre
Gy	Gray (jednotka)
HDR	Vysokodávkový režim (High dose rate)
HIFU	Vysoce intenzivní cílený ultrazvuk (High Intensity Focused Ultrasound)
HT	Hormonální terapie
ICER	Mezinárodní centrum pro ekonomické studie (International Centre for Economic Studies)
IMAT	Intenzitou modulovaná radioterapie kyvem (Intensity Modulated Arc Therapy)
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
KO	Kritické orgány (OaR – Organs at risk)
LDR	Nízkodávkový režim (Low dose rate)
LHRH	Luteinizační hormon uvolňující hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormon)
MR	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
MM	Močový měchýř
PET/CT	Pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií
PT	Protonová terapie
PSA	Prostatický specifický antigen
TD	Toleranční dávky
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky

VMAT Objemově modulovaná radioterapie kyvem (Volumetric Modulated Arc Therapy)

Úvod

Karcinom prostaty se v posledních letech stává jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění mužské populace. Mezi léčebnými postupy tohoto onemocnění zaujímá hlavní postavení radikální prostatektomie a radioterapie, nelze však opomenout ještě další možnosti léčby.

Při radioterapii je využíváno ionizujícího záření k léčbě nádorového onemocnění, nejčastěji jako regionální ozáření postižené oblasti, případně uzlinového šíření. Může jít o léčbu kurativní, adjuvantní nebo paliativní. Cílem radioterapie je dodat co nejvyšší dávku do cílového objemu. Tento cíl je však limitován tolerancí okolních tkání a jejich radiosenzitivitou. Nežádoucí účinky radioterapie jsou vyjádřeny různými stupni akutní či pozdní toxicity. Moderní techniky radioterapie umožňují navýšení dávky v cílovém objemu a zároveň více šetřit kritické orgány. V posledních letech tak dochází k rozvoji moderních, ale nákladnějších technologií radioterapie, jejichž začleňování do léčebných protokolů je provázáno rozporuplnými diskuzemi. Chirurgická operace je často indikována jako alternativa kurativní radioterapie u lokalizovaného onemocnění. Pokrok chirurgické léčby je dán zejména rozvojem pracovišť robotické chirurgie. Dlouhodobé studie vypovídají o srovnatelné úspěšnosti těchto typů léčby karcinomu prostaty, a porovnání je možné na základě jejich odlišných nežádoucích účinků.

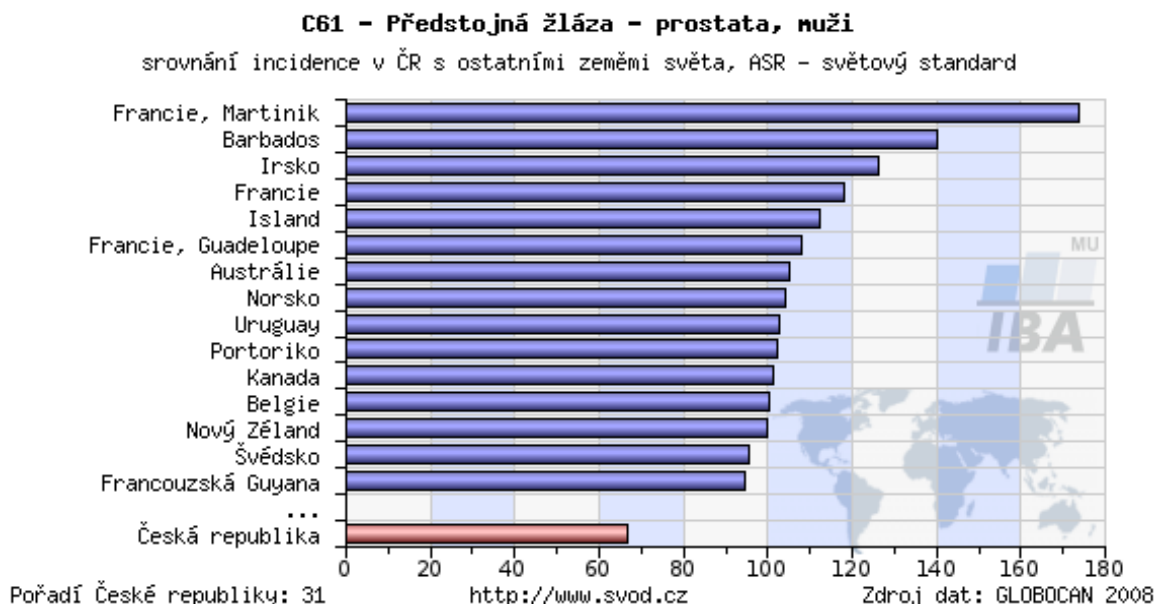
Cílem diplomové práce je porovnat rizika vybraných typů léčby karcinomu prostaty a analyzovat možnosti jejich ovlivnění. Pomocí multikriteriální analýzy bude realizováno porovnání čtyř nejčastějších typů léčby z hlediska nežádoucích účinků, a zhodnocena opatření vedoucí k jejich minimalizaci. Současně budou analyzovány náklady protonové a fotonové léčby.

1 Současný stav problematiky

1.1 Situace ve světě

Karcinom prostaty je v současné době jedním z nejčastěji diagnostikovaných maligních onemocnění mužské populace. Celosvětově nejvyšší incidence je v Severní Americe, zejména v USA. V Evropě je na druhé příčce za nádory průdušek a plic. Nejnižší incidence je naopak v asijských státech. Každoročně je v Evropě diagnostikováno více než 2,6 milionu nových pacientů, celosvětově se však odhaduje manifestace onemocnění pouze u 10 % pacientů. I když se v současné době standardizuje screening PSA, v době diagnostikování se jedná o lokalizovaný karcinom prostaty pouze u 50 % pacientů. Současně dochází ke snižování věkové hranice incidence, kdy je karcinom prostaty diagnostikován i mužům kolem 40 let věku, nejčastěji je však incidence zaznamenána u mužů kolem 60 a 70 roku věku. V USA dochází v posledních letech ke snižování mortality v důsledku tohoto onemocnění, pravděpodobně díky časně diagnostice pomocí screeningu a aktivnímu přístupu k léčbě. [1;5]

Z grafu (Obrázek 1.1) lze interpretovat, že ve srovnání se světem je incidence v ČR téměř dvakrát menší než například ve Francii, Irsku nebo Austrálii. Dle Lavery se ve Velké Británii jedná o nejčastější onemocnění mužů, a současně o druhou nejčastější příčinu úmrtí v důsledku onkologického onemocnění u britských mužů. [3]



Obrázek 1.1: Přehled incidence karcinomu prostaty ve světě, ASR, převzato ÚZIS

1.1.1 Léčba

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty je založena na celosvětově doporučených postupech, vždy záleží na doporučení lékaře a konečném rozhodnutí pacienta. Nedílnou podmínkou je však vybavení a konkrétní možnosti daného zdravotnického zařízení nebo jejich nabídky v daném okrese či státě.

Moderní technologie dovolují experimentovat s eskalací dávek při radioterapii, a takto zaměřené studie pak potvrzují vyšší lokální kontrolu onemocnění. Současně dochází k zavádění nových technologií, například protonové radioterapie nebo karbonové terapie, a čím dál vyšší nabídky možností léčby onkologického onemocnění. V porovnání s klasickou radioterapií, kde se počet lineárních urychlovačů na světě odhaduje mezi 8 až 9 tisíci, je kvůli vysokým počátečním investicím pouze 54 protonových center, každé s dvěma až pěti protonovými urychlovači. Japonsko v posledních letech realizuje program, aby každá větší nemocnice disponovala zařízením pro protonovou nebo iontovou terapii, a v současné době se v zemi nachází 13 protonových center (viz tabulka 1.1). V České republice se v roce 2013 nacházelo celkem 34 lineárních urychlovačů s technologií IMRT a 8 stereotaktických ozařovačů. Od roku 2014 působí v Praze Protonové centrum se čtyřmi protonovými ozařovači, kde je doposud jediná možnost ozáření protonovým svazkem v České republice. [4;6;7]

Tabulka 1.1: Přehled protonových center ve Světě [6]

Protonová centra	Počet	Přepočet na 1 000 000 obyvatel
Čína	1	0,001
Česká Republika	1	0,095
Francie	2	0,030
Itálie	2	0,033
Japonsko	13	0,102
Korea	2	0,039
Německo	7	0,085
Polsko	1	0,026
Rusko	2	0,014
Saudská Arábie	2	0,062
Švédsko	1	0,101
Švýcarsko	1	0,101
Taiwan	1	0,043
USA	18	0,056
Celkový počet	54	-

Z údajů OECD z roku 2015 je celkový počet lineárních, kobaltových, cesiových a rentgenových urychlovačů, nebo přístrojů pro brachyterapii v České republice 8,5 na 1 000 000 obyvatel. Nejvyšší počet těchto přístrojů v Evropě zaujímá Německo (13,5), Slovensko (12,3) a Finsko 10,4. Naopak nejnižším počtem přístrojů na 1 000 000 obyvatel disponuje Polsko (4,2), Rakousko (4,9), Estonsko (3,8), Španělsko (4,9) nebo Portugalsko (4,2). Konkrétní počty ozařovací techniky ve Světě jsou uvedeny v tabulce 1.2. [8]

Tabulka 1.2: Počty ozařovací techniky ve Světě (2015), OECD [8]

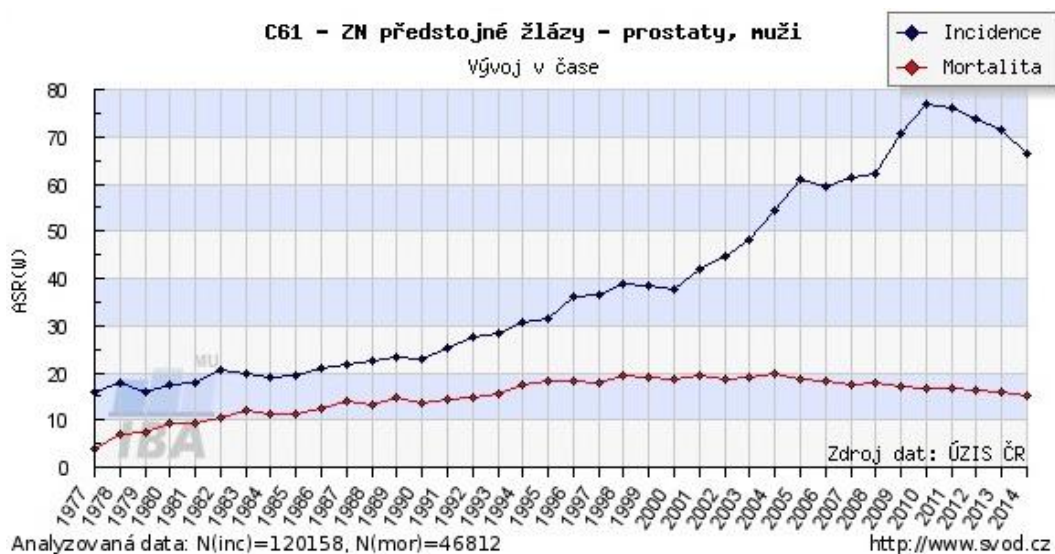
Ozařovací technika	Přepočet na 1 000 000 obyvatel
Česká Republika	8,5
Finsko	10,4
Francie	10,1
Německo	13,7
Polsko	4,2
Rakousko	4,9
Slovensko	12,3
Švédsko	7,8
Švýcarsko	6,9

Vliv eskalace radioterapeutických dávek hodnotil Kuban ve své studii na 301 pacientech. Srovnával medián přežití 9 let mezi dvěma skupinami pacientů v závislosti na eskalaci dávky. Pacienti, kteří byli ozáření dávkou 70Gy zemřeli třikrát častěji na příčinu související s karcinomem prostaty, než pacienti ozáření dávkou 78 Gy, kteří častěji zemřeli z jiných příčin. Zvýšení dávky do cílového objemu snižuje biochemické a klinické selhání, a dále snižuje úmrtí pacientů s pokročilým stádiem onemocnění. [19]

Zelevsky publikuje výsledky 561 pacientů s lokalizovaným onemocněním a sledováním 8 let po léčbě radioterapií s vyššími dávkami (81 Gy). I přes eskalaci dávky byl zaznamenán minimální výskyt komplikací – rektální toxicita nižší než 2%. Erektální dysfunkce se vyskytla téměř u poloviny sledovaných pacientů. [9]

Abugharib porovnává radiační toxicitu, přežití bez biochemického relapsu a výskyt vzdálených metastáz, u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění, kteří byli léčeni externí radioterapií nebo kombinací externí radioterapie a brachyterapie. Léčbu pouze externím svazkem podstoupilo 388 mužů, a kombinaci obou metod 191 mužů. Léčba kombinací brachyterapie a externí radioterapie zlepšila desetileté přežití bez relapsu o více než 16% (91,7% kombinace, 75,4% pouze radioterapie). Kombinovaná léčba ale zvýšila incidenci toxicity třetího stupně a nezlepšila přežívání bez vzdálených metastáz, proto je její přínos uvažován pouze u středně rizikových pacientů. [10]

1.2 Situace v ČR



Obrázek 1.2: Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v ČR, převzato ÚZIS

Karcinom prostaty je v ČR s incidencí 66,5 na 100 000 (ÚZIS, 2014) pacientů jedním z nejčastějších zhoubných nádorů u mužů. Z uvedeného grafu (Obrázek 1.2) a dostupných dat ÚZIS vyplývá, že incidence tohoto onemocnění od roku 1980 se téměř ztrojnásobila. Stále stoupající incidence je zapříčiněna standardizováním screeningu PSA, naopak mortalita roste velmi mírně v důsledku modernějších metod léčby.[11]

1.3 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty vzniká náhodně a nelze identifikovat konkrétní rizikové faktory jeho vzniku. V souvislosti se vznikem tohoto onemocnění jsou však spojovány dědičné faktory, kouření a nízká pohybová aktivita (Davies uvádí potenciální vliv obezity v souvislosti s karcinomem prostaty). Sfanos ve své studii zkoumá souvislost vzniku tohoto onemocnění s chronickým zánětem prostaty. Dle Cuzicka a kol. by mohlo být spojení rizikových faktorů a preventivního screeningu rozhodujícím faktorem pro třídění pacientů s prokázanou zvýšenou hodnotou PSA. [12;13;14]

V 95 % případů se jedná o adenokarcinom z acinárních buněk, výjimečně se mohou vyskytovat adenokarcinomy duktální, karcinomy z přechodného epitelu nebo dalždicobuněčné karcinomy. Adenokarcinom je hormonálně dependentní na androgenech, zejména testosteronu, který je produkován Leydigovými buňkami varlete. Až 70 % adenokarcinomů je lokalizováno v periferní zóně prostaty, pouhých 10 % v zóně centrální. Přítomnost karcinomu může být zcela asymptomatická, nebo

způsobovat obstrukční problémy, často zaměněné za benigní hyperplazii prostaty. V pokročilém stádiu se mohou vyskytnout bolesti kostí způsobené přítomností metastáz, případně patologické zlomeniny kostí.

Adenokarcinom se šíří lokálně, prorůstá do periprostatického tuku a semenných váčků, dále může prorůstat rektální stěnou, levátory a hrdlem močového měchýře. Lymfatickou cestou se šíří do regionálních lymfatických uzlin, nejprve jsou postiženy pánevní uzliny, později vnitřní, zevní a společné iliické uzliny a přes retroperitoneální a hrudní uzliny dochází k šíření až do nadklíčkových uzlin. Krevní cestou může tvořit vzdálené metastázy ve skeletu, zejména v lopkách pánevních kostí nebo v oblasti bederní páteře. Kromě skeletu se mohou metastázy vyskytnout v játrech nebo plicích. [15;16;17]

1.3.1 Stadium TNM

Stanovení rozsahu onemocnění se provádí pomocí TNM klasifikace (Tabulka 1.3), na základě dostupných diagnostických a vyšetřovacích metod. Rozsah onemocnění dle histologické diferenciaci se určuje pomocí Gleasonova skóre. Dle těchto klasifikací se určuje tzv. riziko onemocnění (low risk, high risk), které ovlivňuje následnou strategii léčby.

T

Stanovení klinického stupně rozsahu onemocnění je nejčastěji na základě hodnoty PSA a stupně diferenciaci prokázaného biopsií (GS). K základním klinickým vyšetřením pro určení stádia také patří rektální vyšetření a transrektální ultrasonografie. Nejpreciznější diagnostickou zobrazovací metodou je magnetická rezonance, zvláště pro určení rozsahu vyššího stádia onemocnění.

N

Diagnostika postižení lymfatických uzlin je možná pomocí zobrazovacích metod nebo z histologického nálezu po lymfadenektomii. Odběr pánevních je součástí radikální prostatektomie u pacientů s vysokorizikovým karcinomem.

M

Metastatické postižení lze diagnostikovat pomocí základních zobrazovacích metod počítačové tomografie nebo magnetické rezonance. Pomocí ultrasonografie lze hodnotit přítomnost jaterních metastáz, z prostého RTG snímku postižení plic. Velmi přínosné v diagnostice metastáz jsou také metody nukleární medicíny, zejména scintigrafie skeletu nebo pozitronová emisní tomografie s fluorocholinem. [16;18]

Tabulka 1.3: Přehled klasifikace TNM, [19]

Stadium	TNM	Stupeň pokročilosti
	T1	Nehmatný a nezobrazitelný nádor diagnostikovaný biopticky
I	T1a N0 M0	Náhodný histologický nález v 5 % nebo méně resekované tkáně
II	T1b N0 M0	Náhodný histologický nález ve více než 5 % resekované tkáně
	T2	Tumor omezený na prostatu
II	T2a N0 M0	Tumor postihuje maximálně polovinu laloku
II	T2b N0 M0	Tumor postihuje více než polovinu laloku
II	T2c N0 M0	Tumor postihuje oba laloky
	T3	Tumor se šíří přes pouzdro prostaty
III	T3a N0 M0	Tumor se šíří extrakapsulárně
III	T3b N0 M0	Tumor se šíří do semenných váčků
	T4	Tumor je fixovaný nebo se šíří do jiných tkání než semenných váčků (močový měchýř, zevní svěrač, rektum, levátory, pánevní stěna)
IV	T4 a/nebo N1 M1	Tumor se šíří do dalších tkání nebo je potvrzen výskyt uzlinového postižení či vzdálených metastáz

1.3.2 Gleason skóre

Gleason skóre je součtem dvou nejčastěji zastoupených hodnot diferenciací vzorků tkáně odebraných při biopsii. Výsledné GS může nabývat hodnot od 2 do 10 (Tabulka 1.4), kdy stupněm 10 je označováno rozšířené onemocnění s tvorbou metastáz a velmi nepříznivou prognózou. Hodnotu GS 2 zpravidla nelze určit, protože grading 1 jsou většinou nenádorové jednotky. [20]

Tabulka 1.4: Přehled hodnot Gleason skóre, [19]

Gleason skóre	Diferenciace	Prognóza
2-4	dobře diferencovaný	příznivá
5-6	středně diferencovaný	střední riziko
7	středně špatně diferencovaný	vysoké riziko
8-10	špatně diferencovaný	velmi nepříznivá

1.3.3 Klasifikace rizikových skupin

Nejnámější prognostickou klasifikací je rozdělení podle d'Amica, který dělí pacienty do skupin podle nízkého, středního a vysokého rizika (viz. tabulka 1.5). Problémem těchto rozdělení je zejména snížená přesnost predikce u hraničních hodnot PSA. [21]

Tabulka 1.5: Rizikové skupiny podle d'Amica, [21]

Riziková skupina	PSA	Gleason skóre	cTNM
Low risk	< 10	2-6	T1-2a
Intermediate risk	10-20	7	T2b
High risk	> 20	8-10	T3a-T4

1.4 Diagnostika

Mezi základní diagnostická vyšetření patří digitální rektální vyšetření, odběr sérového PSA a sonograficky navigovaná biopsie prostaty. K pokročilejším diagnostickým metodám patří počítačová tomografie, magnetická rezonance a metody nukleární medicíny.

1.4.1 PSA

Prostatický specifický antigen je glykoprotein tvořený 237 aminokyselinami a jedním uhlovodíkovým řetězcem. Je produkován epiteliálními buňkami prostaty a měřitelný ve dvou formách v krevním séru. Mezi faktory, které mohou ovlivnit hladinu PSA patří - benigní hyperplazie prostaty, zánět prostaty, akutní retence moči a některé urologické manipulace – například při transuretrální resekci prostaty se PSA vrací k bazální hladině přibližně po 20 dnech. [15; 22]

Běžně používanou screeningovou metodou je vyšetření sérové hladiny PSA, kdy se za zvýšenou koncentraci považuje množství 4 ng/ml. Asi 20% pacientů s karcinomem prostaty má hladinu PSA pod 4 ng/ml a není tedy stanovena spodní hranice PSA. S rostoucím věkem také stoupá přirozená hladina PSA, proto se výsledky musí korelovat s ohledem na věk pacienta. [15; 22]

Bartsch ve své studii zaměřené na screening PSA hodnotí přínos této metody pomocí míry úmrtnosti pacientů. Porovnává úmrtnost na karcinom prostaty mezi Tyrolskem – kde bylo v rámci experimentu zavedeno screeningové vyšetření PSA bez poplatku, a úmrtnost ve zbytku Rakouska. Ve skupině, která prošla screeningem, a onemocnění bylo diagnostikováno v nižším stádiu, došlo k poklesu úmrtnosti o 42%. [24]

1.4.2 Digitální rektální vyšetření

Vyšetření per rektum patří mezi základní vyšetřovací metody, jeho senzitivita se pohybuje mezi 30-80%, v závislosti na velikosti a lokalizaci karcinomu. Fyziologickým nálezem je hladká a elastická prostata. U malých karcinomů pod 0,2 ml není palpační vyšetření dostatečně průkazné. Suspektní nález při tomto vyšetření je indikací k bioptickému odběru vzorků tkáně. Breza a kol. uvádí, že až 50% takto diagnostikovaných karcinomů je již rozšířeno mimo prostatu. [15; 23]

1.4.3 Ultrasonografie

Základní transabdominální ultrasonografie není dostatečná pro diagnostiku karcinomu, může ale poskytnout informace o velikosti a uložení prostaty. Častěji užívanou metodou je transrektální sonografie, kterou lze detailně posoudit strukturu prostatické žlázy, šíření mimo prostatu a postižení semenných váčků. Za pomoci transrektální ultrazvukové sonografie je možný cílený odběr bioptické tkáně. [15]

1.4.4 Ultrazvukem řízená biopsie

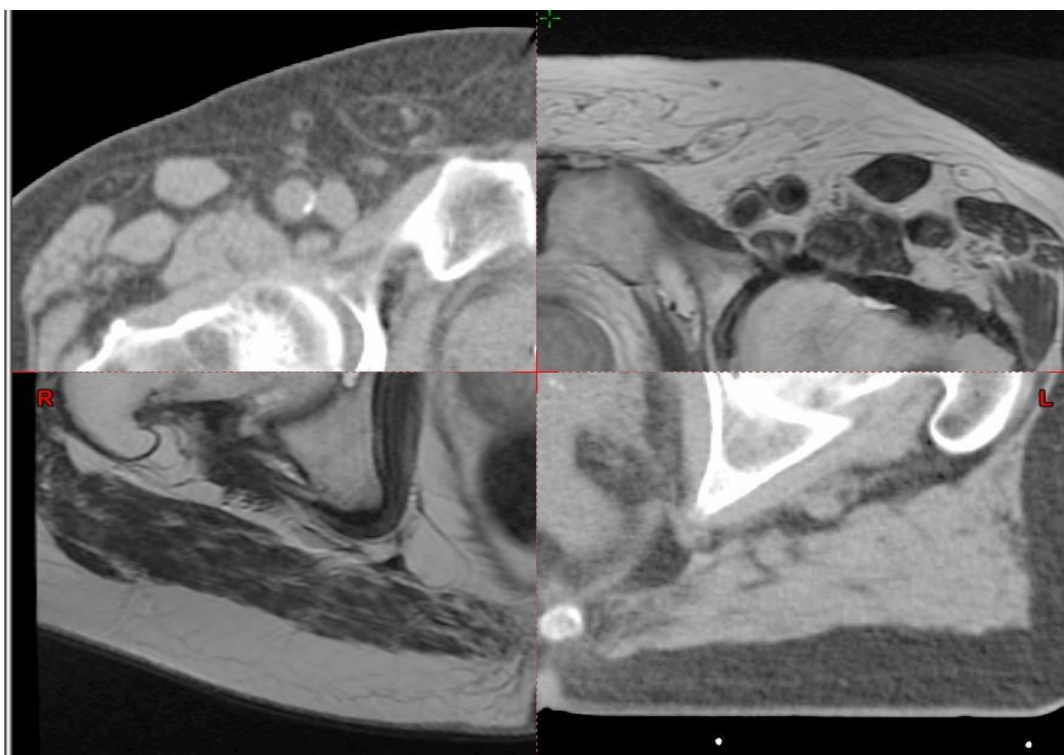
Jedná se o invazivní diagnostickou metodu, kdy je za rektální ultrasonografické kontroly ze suspektního ložiska prostaty odebráno 10-16 vzorků. Výkon se často provádí v lokální anestezii nebo analgosedaci. Kontraindikací k provedení biopsie je

nekorigovaná porucha srážlivosti krve, užívání léků ovlivňujících srážlivost krve, chronické infekce prostaty, močových cest a ledvin. Před vyšetřením je vhodná příprava klyzmatem a antibiotická profylaxe. [25]

Grepl a kol. zjišťoval vztah mezi velikostí objemu prostaty a výsledky biopsie u celkem 1500 vyšetření. U hodnocených 745 vyšetření byl karcinom zachycen pouze ve 31,1 % případů. Pacienti byli rozděleni do skupin podle velikosti objemu, se zvětšujícím se objemem klesalo procento záchytu, u objemu nad 80 ml záchyt pouze 15,9 %.[26]

1.4.5 Počítačová tomografie

Vyšetření pomocí CT je neinvazivní diagnostickou metodou, která se užívá při plánování radioterapie. Standardně se neuvžívá ke zpřesnění diagnózy, zejména kvůli nedokonalému zobrazení měkkých tkání. Vyšetření má výtěžnost zejména při diagnostice metastáz, například v mozku, plicích nebo játrech. Plánovací CT vyšetření je nutné pro vytvoření ozařovacího plánu a výpočet dávek. Nejčastěji je fúzováno s vyšetřením magnetickou rezonancí pro přesnější zakreslení konturovaných struktur. (viz obr.1.3). [15;27]



Obrázek 1.3: Zfúzované vyšetření CT a MRI [zpracováno Eclipse DX, verze 8.6, FNKV Praha, 2015]

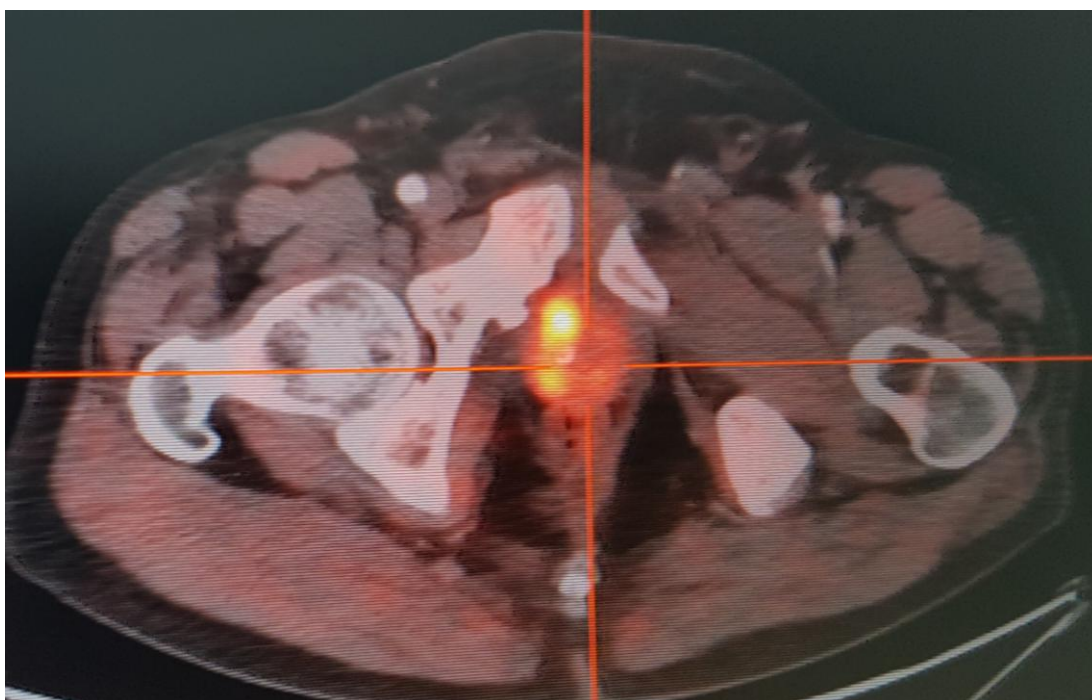
1.4.6 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance je neinvazivní diagnostickou metodou, vhodná k zobrazení měkčotkáňových struktur. MR poskytuje detailní zobrazení prostaty a periprostatických tkání, a umožňuje hodnotit rozsah a šíření onemocnění, zejména na T2 vážených obrazech. Další z možností je provedení magnetické rezonance s endorektální cívkou, nebo MRI navigovaná biopsie prostaty. [25]

1.4.7 Pozitronová emisní tomografie

Nedostatečná senzitivita konvenčních zobrazovacích metod vede k využití k hybridní zobrazovací metody PET/CT. Standardně používané radiofarmakum ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza není pro karcinom prostaty dostatečně senzitivní, proto se pro diagnostiku karcinomu prostaty a jeho metastáz používá radiofarmakum ¹⁸F-fluoromethylcholin. Vyšetření poskytuje informaci o metabolickém stavu tkáně, současně s anatomickou lokalizací, patologický proces se projevuje jako hromadění radioaktivní látky (Obrázek 1.4). Senzitivita vyšetření se pohybuje okolo 96 % a specificita 91 %. Vyšetření PET/CT většinou neslouží k primární diagnostice, s výjimkou pacientů s vyšším rizikem (GS více než 7 nebo PSA více než 10 ng/ml). Hlavní význam má při stanovování relapsu onemocnění, detekci metastáz a lokalizaci tumoru. V některých případech je podle lokalizace tumoru na PET/CT odebrána biopsie, která předtím byla negativní kvůli nezachycení ložiska. Metoda pozitronové emisní tomografie je však limitována nedostatečným počtem skenerů, dlouhou čekací dobou, poměrně vysokou cenou vyšetření (cca 10 krát vyšší než scintigrafie) a radiofarmakem, které se do ČR musí dovážet. V současné době jsou ve výzkumu další senzitivní radiofarmaka, zejména ligand mPSA značený gama nebo pozitronovým zářičem. [28]

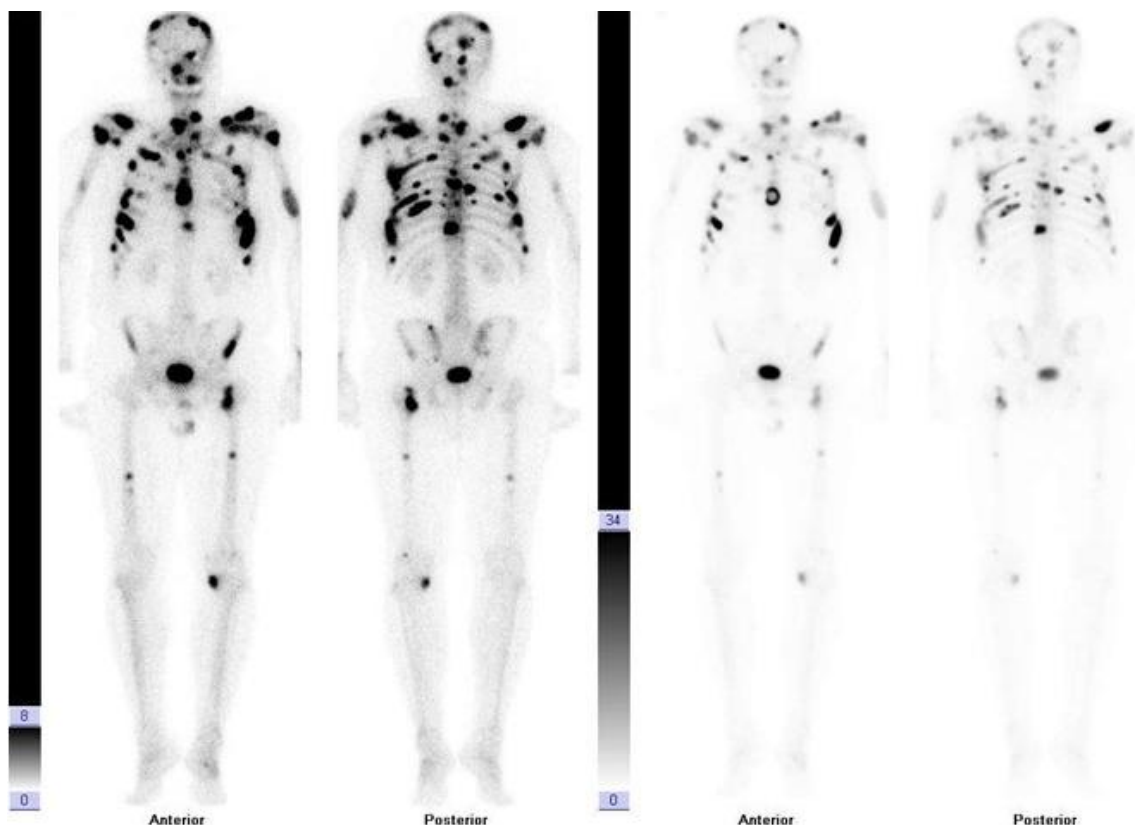
Ferdová a kol. prováděla dvouletou studii senzitivity 172 vyšetření PET/CT u pacientů podle hodnoty PSA. Celkem u 67 pacientů vyšetření sloužilo jako iniciální staging, a metastázy byly diagnostikovány u 13,4 %. V případě indikace restagingu byl potvrzen relaps onemocnění u více než poloviny souboru pacientů. Z těchto výsledků vyplývá, že k primární diagnostice není potřeba tohoto vyšetření, ale v restagingu je jeho role nezanedbatelná. [29]



Obrázek 1.4: Snímek PET/CT s fluorocholinem, výrazně sytící se karcinom v pravém laloku prostaty [zpracováno ePACS ONM, Proton Therapy Center, 2017]

1.4.8 Scintigrafie skeletu

Pomocí této metody nukleární medicíny lze zobrazit patologický proces v kostní tkáni již na metabolické úrovni, tedy dříve než rentgenovými zobrazovacími metodami. Scintigrafie skeletu má význam pro iniciační staging onemocnění – průkaz kostních metastáz, a zároveň je méně nákladná oproti PET/CT. Výsledek vyšetření je stanoven průkazem změn distribuce osteotropního radiofarmaka, nejčastěji techneciem značené ^{99m}TC -MDP. Vyšetření probíhá 3 až 5 hodin po jeho aplikaci a nevyžaduje zvláštní přípravu pacienta. Detekce je možná jak planárně tak tomograficky, vybrané části skeletu lze zobrazit třífázově. Patologický proces v kostní tkáni se zobrazí jako zvýšené hromadění radiofarmaka (obrázek 1.5), tzv. horká ložiska, méně často se může projevit jako tzv. studené ložisko v místě výpadku aktivity. [30;70]



Obrázek 1.5: SPECT - zobrazení kostních metastáz u karcinomu prostaty [70]

1.5 Léčba

Zvolení optimální strategie léčby závisí na pokročilosti stádia onemocnění, dalších komorbiditách, soudu lékaře, ale i na předpokládané době života a individuálních preferencích pacienta. U pokročilých stádií onemocnění se často metody léčby kombinují, například hormonální terapie a radioterapie.

U karcinomu s nízkým gradingem se ve většině případů rozhoduje mezi radioterapií nebo chirurgickou léčbou, často se srovnatelnými výsledky. Pokud bychom se zaměřili na léčbu lokalizovaného stádia onemocnění, lze ještě zmínit tzv. aktivní sledování. Tento přístup je možný pouze u pacientů s nízkým stupněm GS a nízkou hodnotou PSA. Léčba se zahajuje až při známkách progresu onemocnění, např. zvýšení GS při rebiopsii. [15;31]

Za minimálně invazivní léčbu lokalizovaného stádia se považuje ablace, která může mít srovnatelné výsledky, nebo menší nežádoucí účinky než léčba radikální. K těmto metodám patří ultrazvuková ablace – HIFU, MRI-TULSA, brachyterapie a kryoterapie. [32]

Tabulka 1.6: Přehled strategií léčby karcinomu prostaty, [zdroj vlastní]

Záměr	Druh	Léčba
Kurativní	Sledování	Watch&Waiting
	Chirurgie	Suprapubická prostatektomie
		Retropubická prostatektomie
		Transuretrální prostatektomie
		Laparoskopická prostatektomie
		Robotická prostatektomie (daVinci)
	Radioterapie	2D CRT
		3D CRT
		IMRT
		IMAT
		VMAT
		Tomotherapy
		Cyberknife
		Protonová radioterapie
		Brachyterapie
	Ultrazvuk	Ultrazvuková ablace – HIFU
		MRI-TULSA
		Kryoterapie
	Farmakologická	Chemoterapie
	Androgenní deprivace	Orchitektomie
Hormonální terapie		
Paliativní	Radioterapie	2D CRT
	Farmakologická	Radionuklidová léčba metastáz

1.5.1 Chirurgická léčba

Radikální otevřená prostatektomie je invazivní chirurgický zákrok prováděný u pacientů s předpokládanou dobou života delší než 10 let. Je základní léčbou lokalizovaného stádia, proto se k této metodě nepřistupuje v případě vyšší hladiny PSA

a vyšším rozsahu onemocnění. Prostatektomie spočívá v odstranění celé prostaty a jejího pouzdra včetně semenných váčků, a probíhá v celkové anestezii. Během zákroku může být provedena pánevní lymfadenektomie, tedy perioperační histologické posouzení postižení pánevních uzlin. Mortalita během operace a v následujících 90 dnech po operaci se pohybuje od 0 % do 2,8 %. [33]

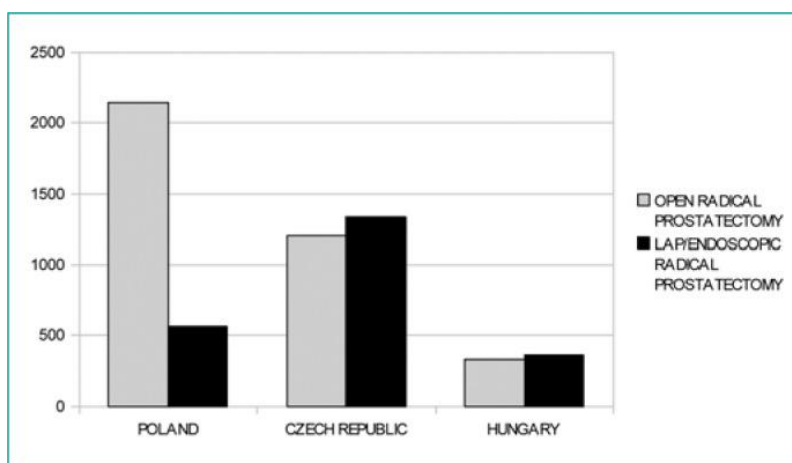
Provedení otevřené prostatektomie je možné třemi způsoby:

Suprapubická prostatektomie (transvezikální)

Retropubická prostatektomie

Transuretrální prostatektomie (TURP) [33]

V současné době je nejmodernější metodou miniinvazivní prostatektomie pomocí robotického systému daVinci, která nahrazuje pokusy o laparoskopické provedení operace. Laparoskopické operace jsou díky své náročnosti prováděny na malém počtu pracovišť a u malého počtu pacientů. S dosavadními výsledky se robotická chirurgie daVinci stala velmi efektivní metodou léčby, zejména díky své přesnosti a rychlejší rekonvalescenci pacientů. Proto lze očekávat nárůst počtu těchto přístrojů, a postupné nahrazování otevřených chirurgických výkonů těmi miniinvazivními i u prostatektomie. Poměr laparoskopických a otevřených prostatektomií je v České republice srovnatelný. Oproti dalším státům centrální Evropy je ČR první v počtu laparoskopických výkonů z celkového počtu prostatektomií (viz obrázek 1.6). [34;35]



Obrázek 1.6: Poměr laparoskopických a otevřených výkonů, ČR, Maďarsko a Polsko [35]

1.5.2 Radioterapie

Moderní radioterapeutické metody, které lze využít u léčby karcinomu prostaty, zahrnují trojrozměrnou konformní radioterapii, radioterapii s modulovanou intenzitou

svazku, brachyterapii, protonovou terapii a stereotaktickou radioterapii. Léčba pomocí záření také nese značné riziko nežádoucích účinků, včetně močové inkontinence, rektální toxicity a erektilní dysfunkce. [31]

Léčba karcinomu prostaty protonovým svazkem se stala velmi diskutovanou, neboť prozatím nebyla publikována žádná randomizovaná studie upřednostňující protonové záření před fotonovým u této diagnózy. Základním rozdílem mezi fotonovým a protonovým zářením je dávková distribuce. Fotonové záření má nejvyšší energii několik centimetrů od vstupu do těla pacienta a poté se dávka snižuje díky rozptylu a absorpci částic, ale výstupní dávka (tj. za prozářeným objemem) také není nulová. Efektivního prozáření hlouběji uložené tkáně, např. prostaty, je tedy možné dosáhnout pouze vysokými vstupními dávkami. Kvůli těmto fyzikálním vlastnostem není fotonové ozáření prostaty příliš vhodné, přesto patří k nejčastějším možnostem léčby. [36]

Časová náročnost

Různé metody ozáření vyžadují různou časovou náročnost jak samotného ozáření, tak přípravy pacienta. Ozáření pacienta u nejčastěji užívané metody IMRT trvá v průměru 4-8 minut. Do tohoto času je započítán samotný čas ozáření a pohyb gantry kolem pacienta do předem stanovených úhlů. Čas, který je potřeba k fixaci a nastavení pacienta, a také čas k verifikaci polohy, se pohybuje mezi 10-30 minutami. U některých moderních metod, například Tomotherapy nebo Cyberknife, může jedna frakce trvat až 40 minut. Tento čas je však vykoupen hypofrakcionovaným režimem, a pacient podstupuje mnohem menší počet frakcí než u klasického IMRT. Asi nejrychlejší metodou ozáření je Rapid arc therapy, kdy se čas ozáření pohybuje v řádech desítek sekund (přibližně 90 až 180 sekund). Čím delší je čas ozáření, tím je ozáření méně přesné, protože dochází k pohybům prostaty (pohyb až v řádech desítek milimetrů), či větší náplni močového měchýře. [37]

Dávky a frakcionace

Léčebné protokoly se liší dle pracoviště. Dávka a ozařovaný objem závisí na rozsahu onemocnění. Ze standardů ČUS je doporučena minimální celková dávka 72 Gy. Standardně se užívá schéma 1,8 až 2 Gy na frakci, do celkové dávky 78 Gy, při vysoké diferenciaci nádoru je možná eskalace dávky až na 80 Gy ve 35 až 41 frakcích. U protonové terapie, díky radiobiologickému účinku protonů, se zpravidla užívá hypofrakcionovaný režim, kdy je v 5 nebo 21 frakcích dosaženo dávky 31,25 nebo 63 Gy. Radiobiologické modely dokazují významné zvýšení účinnosti při použití hypofrakcionované terapie, ale zároveň hypofrakcionace zvyšuje riziko chronické toxicity zdravých tkání.

Režim frakcionace je rozhodující pro vznik akutní a pozdní radiační toxicity. Z radiobiologického hlediska není pro karcinom prostaty normofrakcionace radioterapie úplně vhodná. Jedná se o nádor s pomalým růstem, v blízkosti zcela radiobiologicky odlišných tkání (rekta, MM). Pro okolní rizikové orgány jsou stanoveny toleranční

limity (Tabulka 2.7). U karcinomu prostaty jsou kritickými orgány močový měchýř, rektum, kličky tlustého střeva, bulbus penisu a hlavice femurů. [15;27;38]

Doporučení akcelerovaných režimů se však již postupně objevuje i v mezinárodních doporučeních. Např. NCCN 1.2015 uvádí: „Režimy s mírně hypofrakcionovanou (2,4–4 Gy na frakci po dobu 4–6 týdnů) s obrazovou navigací a technikou IMRT byly testovány v randomizovaných studiích a vykazovaly obdobnou účinnost i toxicitu vzhledem ke konvenčně frakcionované IMRT.“ Například Kupelian ve své studii hodnotí výsledky toxicity radioterapie při hypofrakcionovaném režimu 2,5 Gy/frakce (celková 70 Gy). V mediánu 66 měsíců sledování výsledky pozitivně hodnotí hypofrakcionaci jako možnost určité eskalace dávky cílového objemu. Pozdní rektální toxicita a toxicita močového měchýře byly zaznamenány jen v malém procentu případů (rektální 5% a MM 3%). [39;40]

Toleranční limity

Tabulka 1.7: Toleranční dávky TD₅ a TD₅₀ na celé orgány [41]

Orgán	Komplikace	TD₅ [Gy]	TD₅₀ [Gy]
Tenké střevo	Nekróza	50	55
Rektum	Vřed	65	75
Močový měchýř	Vřed	65	75

Postradiační toxicita

Časná toxicita tkání se objevuje již během léčby zářením nebo těsně po jejím ukončení (do 3 měsíců). Výskyt časně postradiační toxicity je predikčním faktorem ke vzniku pozdní toxicity. Pozdní GU a GU toxicita vzniká na základě poškození cév a vazivové tkáně, která může fibrotizovat, zajizvit se, a dále vznikají struktury či vředy. Pozdní toxicita vzniká v průběhu několika měsíců či let po ozáření. Maximum výskytu pozdních toxicit je po 2-3 letech od ukončení léčby. Specifikace nežádoucích GI účinků je uvedena v tabulce 1.8 a 1.9. [39]

Tabulka 1.8: Specifikace stupňů pozdní genitorurinární toxicity dle RTOG [2]

Stupeň dle RTOG	Příznaky pozdní toxicity
0	Normální stav
1	Mírná atrofie epitelu, mírná teleangiektázie (rozšíření drobných cévních kapilár), zvýšení frekvence močení, mikroskopická hematurie
2	Generalizovaná teleangiektázie, častá frekvence močení, mikroskopická hematurie
3	Velmi častá frekvence močení, dysurie, závažná generalizovaná teleangiektázie (často petechie), hematurie, snížení kapacity močového měchýře (< 150ml)
4	Hemoragická cystitida, nekróza, velmi snížená kapacita močového měchýře (< 100ml)

Tabulka 1.9: Specifikace stupňů pozdní gastrointestinální toxicity dle RTOG [2]

Stupeň dle RTOG	Příznaky pozdní toxicity
0	Normální stav
1	Lehký průjem, častější stolice (5x denně), rektální výtok/krvácení, mírné křeče
2	Střední průjem/kolika, častá stolice (>5x denně), hlenovitá sekrece, intermitentní krvácení
3	Obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgický zákrok
4	Nekróza, perforace, fistula

Tumor control probability

TCP neboli pravděpodobnost kontroly nádoru závisí na celkové obdržené dávce. Se zvyšující se dávkou nelineárně roste pravděpodobnost kontroly nádoru. TCP vyjadřuje pravděpodobnost, že všechny reprodukční buňky nádoru jsou usmrceny a závisí na počátečním počtu klonogenních buněk a na velikosti frakce přežívajících buněk. [42]

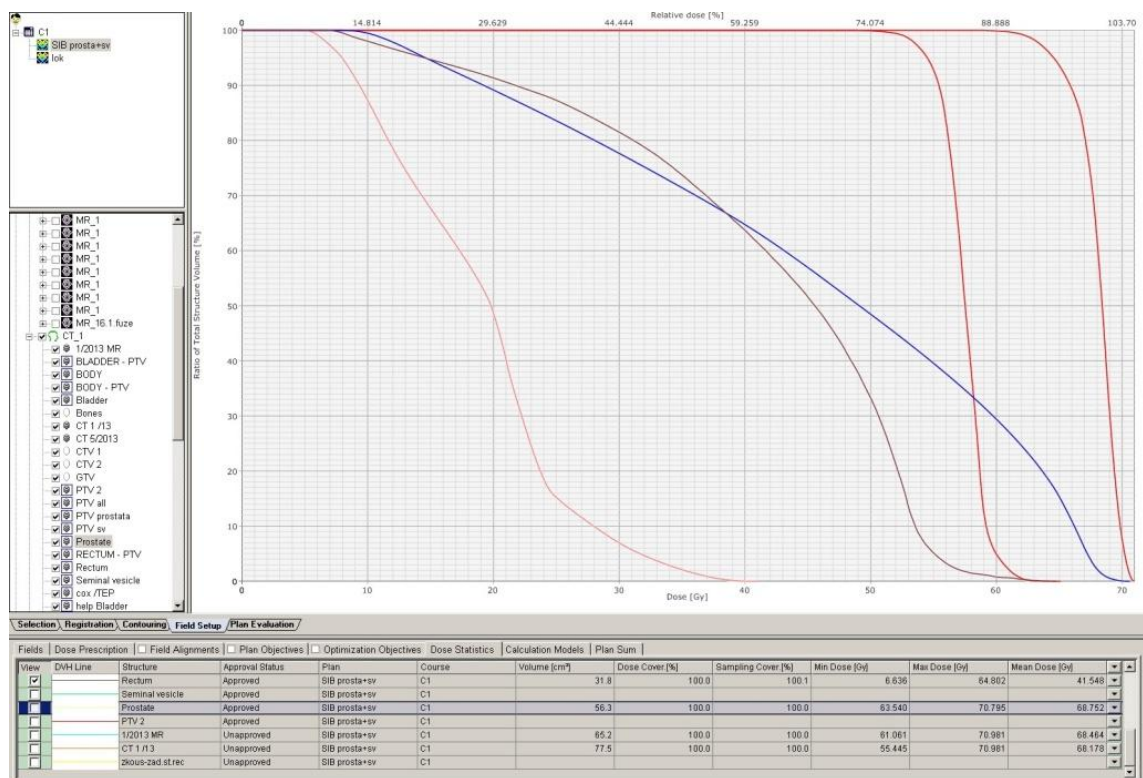
Plánování radioterapie

Plánovací systémy (Treatment Planning Systems – TPS) představují vysoce specializované počítačové programy, který disponují 3D rekonstrukcemi, výpočetními a optimalizačními algoritmy. Do plánovacího systému se importují dostupná vyšetření

konkrétního pacienta, je provedena jejich fúze a zakreslení ozařovacích objemů. Cílové objemy zakresluje vždy radiční onkolog. Pracovníkem plánovacího oddělení je na základě ozařovací techniky vybrán zdroj záření, druh záření a jeho energie. Pro techniku 3D-CRT jsou nejprve definovány geometrické parametry ozařovacích polí, a poté je stanoveno váhové zatížení jednotlivých polí. Naopak u IMRT se nejprve stanoví dávkově objemové požadavky jednotlivých polí, a poté se použije optimalizační algoritmus pro stanovení počtu ozařovacích polí a jejich úhlů. Kvalitu ozařovacího plánu lze hodnotit na základě dávkově objemových histogramů.

Dávkově objemové histogramy

Dávkově objemový histogram (Obrázek 1.7) vyjadřuje vztah objemu a dávky ve tkáni a hodnotí kvalitu ozařovacího plánu. Z histogramu je možné odečíst, jaké dávky obdrží libovolně velká část cílového objemu nebo kritických orgánů (v % nebo v cm^3). [43]



Obrázek 1.7: Dávkově objemový histogram ozáření karcinomu prostaty technikou simultánně integrovaného boostu [zpracováno Eclipse DX, verze 8.6, FNKV Praha, 2015]

Fotonová zevní radioterapie

Dnešní radioterapie využívá vysokoenergetické brzdné záření vznikající v lineárním urychlovači. Pacient je ozařován zpravidla ve více než 30 frakcích, reprodukovatelnost polohy je zajištěna použitím fixačních pomůcek a laserového

zaměřování. Obrazem řízená radioterapie je souhrnný název pro různé typy radioterapie, které využívají srovnávacích snímků pro přesné ozáření pacienta. Pro verifikaci polohy a nastavení pacienta je součástí některých moderních přístrojů zařízení EPID (electronic portal imaging device) nebo CBCT (cone beam CT). Tato zařízení umožňují minimalizovat nepřesnosti v nastavení ozařovací polohy a dále nepřesnosti způsobené pohybem prostaty, a rozdílnou náplní močového měchýře nebo rekta. Před samotným ozářením je vytvořen verifikační snímek pacienta v ozařovací poloze a ve fixačních pomůckách přímo na ozařovně - buď pomocí megavoltážního svazku lineárního urychlovače nebo pomocí výše jmenovaného CT s kilovoltážním svazkem. Verifikační snímek se srovnává s referenčními snímky z plánovacího systému a následně je možná korekce polohy pacienta nebo ozařovacího stolu. Srovnání může být buď podle kostěných struktur, nebo podle srovnávacích markerů, tj. zlatých zrn implantovaných do prostaty před vytvořením ozařovacího plánu. Obrazem řízená radioterapie je dnes využívána na většině moderních pracovišť. [27;44]

2D radioterapie

Tato metoda se používá pouze v paliativních indikacích např. dvě protilehlá pole při ozařování metastatických ložisek skeletu. Pro kurativní účely je 2D technika radioterapie v ČR nepoužívá. [36]

3D CRT- trojrozměrná konvenční radioterapie

Ke stanovení cílového objemu pro ozařování se používá trojrozměrná rekonstrukce pomocí CT (3D plánování). Pro ozáření prostaty se nejčastěji používá technika 4-6 polí, a každé pole je individuálně vytvářeno pomocí multileaf kolimátoru. [36]

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

Modernější metodou radioterapie umožňující dodání vyšších celkových dávek do cílového objemu je IMRT. Princip této metody spočívá v rozdělení ozařovacího pole na jednotlivé svazky s různou intenzitou záření. Používá se inverzní plánování, kde se nejprve naplánují předepsané cílové dávky, a až poté úhly a pole záření. Modifikaci intenzity svazku zajišťuje multileaf kolimátor, jehož wolframové lamely tvarují pole. Paprsek záření je tak rozdělen do několika menších svazků, z nichž každý má jinou intenzitu, aby se lépe přizpůsobil tvaru orgánů. Se zavedením techniky IMRT bylo prokázáno větší šetření rekta, a byla umožněna určitá dávková eskalace. [36]

Rapid-arc s modulovanou intenzitou svazku (IMAT)

U ozařování je použita metoda na principu IMRT a svazek navíc rotuje kolem pacienta. Celé ozáření IMAT probíhá v několika rotacích urychlovače kolem pacienta, na rozdíl od klasického IMRT, kdy se ozáření provádí z pěti až sedmi pevných úhlů gantry. [37;44]

Objemově řízená radioterapie

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) je novější formou IMAT, kdy se hlavice lineárního urychlovače během záření plynule otáčí kolem pacienta. Celé ozáření je provedeno během jedné rotace (kyvu) gantry kolem pacienta. Výhodou metody je velmi krátký čas ozáření, cca tři minuty. Provedení ozáření v tak krátkém čase minimalizuje nepřesnosti způsobené fyziologickým pohybem prostaty a okolních tkání. Pro plánování se používá inverzní plánování stejně jako u techniky IMRT, a je možné v jedné frakci zvýšit dávku na 3 Gy. Od roku 2010 je v ČR začal tuto metodu využívat Masarykův onkologický ústav v Brně s minimálními ireverzibilními následky u sledovaného souboru pacientů. [45;46]

Tomoterapie

Tato technika kombinuje lineární urychlovač a spirální počítačovou tomografii (CT). Tomoterapie se vyznačuje ozařováním velmi úzkým svazkem za současného posunu ozařovacího stolu, kdy zdroj záření rotuje kolem pacienta v kruhovém gantry. Korekce polohy pacienta je prováděna před každou frakcí ozáření ověřením polohy ozařovaného objemu pomocí IGRT Daily CT. Prozatím není tato metoda běžně používána k léčbě karcinomu prostaty. [39]

Stereotaktická radioterapie

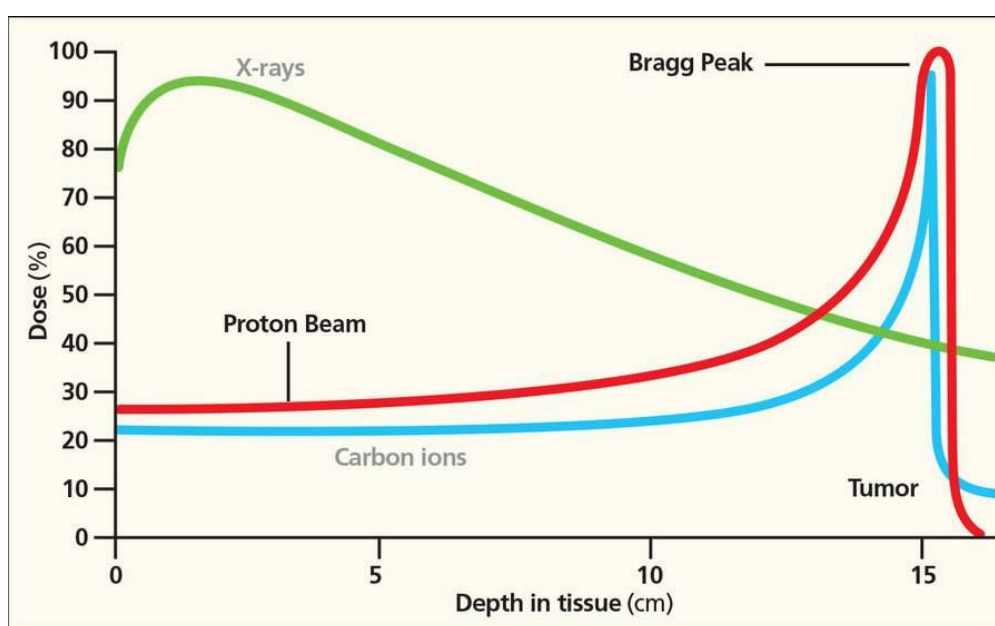
SBRT se vyznačuje dodáním vysoké dávky do ozařovaného objemu v malém počtu frakcí, např. dodání 70 Gy v pěti frakcích. V ČR je prozatím jeden ozařovací přístroj Cyber Knife. Studie naznačují, že karcinom prostaty vykazuje značně odlišnou citlivost na velikost jedné dávky, než je tomu u většiny ostatních nádorů. Tato teorie uvažuje, že s rostoucí velikostí jednotlivé dávky roste léčebný účinek výrazně rychleji než pravděpodobnost nežádoucích účinků. Stereotaktická radioterapie s vysokými jednotlivými dávkami (7 Gy a více) je prozatím aplikována v rámci studií u vybraných pacientů. V současné době ale není dostatek studií hodnotící tuto metodu u ozařování karcinomu prostaty. [39;44]

Brachyterapie

Brachyterapie je invazivní léčba, umožňující dodání vysoké dávky do objemu tumoru, a zároveň šetřící okolní tkáň, kde dávka prudce klesá. V Low dose (LDR) režimu se nejčastěji jedná o trvalou implantaci zrn ^{103}Pd nebo ^{125}I přímo do prostaty. Tento režim lze aplikovat pouze u pacientů s příznivou prognózou – GS menší než 6 nebo stádium T1c-T2a. V high dose (HDR) režimu se užívá dočasného zavedení iridiových zrn ^{192}Ir přes katétry zavedené do tkáň. Rozmístění jednotlivých katétrů je určeno ozařovacím plánem. Implantace LDR je trvalá a nelze rozložení zrn dodatečně upravit, oproti režimu HDR, kde lze katetry přemístit. U trvalé implantace se jedná o jednoduchý a rychlý zákrok, oproti HDR režimu, kdy zákrok může trvat několik hodin a vyžaduje celkovou anestezii pacienta. Brachyterapie je nejčastěji kombinována se zevní radioterapií jako dosycovací dávka tzv boost. [27; 44]

Protonová terapie

Protonové záření má oproti fotonovému záření jiné fyzikální vlastnosti. Protony jsou těžké částice, cca 1800 krát těžší než elektrony, a vznikají v cyklotronu nebo synchrotronu oddělením protonu z molekuly vodíku. Protony rychle prochází tkáněmi a v určité hloubce, která závisí na energii svazku, se snižuje rychlost a částice se zastaví. Dochází k předání většiny energie cílovému objemu v oblasti Braggova peaku (obrázek 1.8). Jeho šířka je v řádech několika milimetrů, proto musí být v ozařovacím plánu rozloženo několik peaků za sebou. Za oblastí Braggova peaku již nedochází k předávání energie a nedochází tak k poškození struktur, které se nacházejí za ozařovaným objemem.



Obrázek 1.8: Charakteristika RTG, protonového a karbonového záření [zdroj: Sripss Health]

Starší technika protonového záření využívala pasivně rozptýlené protony, tvarované bloky a kompenzátory. Novější metoda tzv. tužkového svazku (pencil beam scanning) užívá velmi úzký svazek záření s modulovanou intenzitou. Nejvíce využívaná je protonová technologie u nádorů hlavy a krku, mozkových nádorů, dalších nádorů v blízkosti citlivých struktur, a má své místo zejména při léčbě dětských pacientů.

Léčba karcinomu prostaty protonovým svazkem se stala velmi diskutovanou, neboť prozatím nebyl publikován dostatek randomizovaných studií upřednostňující protonové záření před fotonovým u této diagnózy. Základním rozdílem, mezi fotonovým a protonovým zářením, je dávková distribuce. Fotonové záření má nejvyšší energii několik centimetrů od vstupu do těla pacienta a poté se dávka snižuje díky rozptylu a absorpci částic, ale výstupní dávka (tj. za prozářeným objemem) také není zanedbatelná.

Efektivního prozáření hlouběji uložené tkáně, např. prostaty, je tedy možné dosáhnout pouze vysokými vstupními dávkami. Kvůli těmto fyzikálním vlastnostem není fotonové ozáření prostaty příliš vhodné, přesto patří k nejčastějším možnostem léčby. Naopak protonové záření předává maximum své energie až v určité hloubce tkáně, a proto je vhodnější pro radioterapii hlouběji uložených objemů. Protonové záření má oproti fotonovému záření přibližně 1,1 krát vyšší radiobiologický účinek.

Vlastnosti protonové terapie umožňují zvýšit cílové dávky v ozařovaném objemu prostaty a zároveň více šetřit okolní orgány (MM, rektum). Léčba vyššími dávkami zvyšuje lokální kontrolu nádoru. Například zvýšení celkové dávky ze 60 Gy na 66 Gy, zvýší lokální kontrolu onemocnění z 50 % na 60 %. Byla zaznamenána i nižší incidence sekundárních malignit. Oproti fotonové terapii, která je standardně rozložena do 30 a více frakcí, protonová terapie umožňuje dosažení cílové dávky v menším počtu frakcí. Velmi vysoké náklady, často vyšší než 100 mil USD, ale zůstávají překážkou k jejímu častějšímu použití. [36;47]

Dlouhodobé randomizované studie protonové léčby karcinomu prostaty s vyššími dávkami ukázaly dlouhodobou vyšší míru kontroly onemocnění s relativně nízkými stupni toxicity. Protonová terapie může eskalovat dávky ozařovaného objemu, zároveň s menší expozicí pánve, oproti radioterapii s modulovanou intenzitou svazku. Metoda tužkového svazku vede ke konformnějšímu rozdělení dávky a minimalizuje expozici zdravých tkání. Nedostatek srovnávacích studií a vnímání vysokých nákladů spojených s protonou terapií vedly k mnoha argumentům proč protonovou terapii odmítat. [108]

1.5.3 Vysoce intenzivní cílený ultrazvuk

High Intensity Focused Ultrasound je jedna z moderních neinvazivních metod léčby, která může nahradit radioterapii nebo chirurgickou léčbu. Nejčastěji se jedná o přístroj Ablatherm, který pomocí přesně cíleného ultrazvukového svazku způsobuje nekrózu nádorových buněk. Dnes se HIFU využívá často v kombinaci s chirurgickým odstraněním prostaty, kdy má za cíl redukovat velikost prostaty a zjednodušit její odstranění. [48]

1.5.4 MRI-TULSA

Jedná se o miniinvazivní zákrok pro odstranění tkáně prostaty za pomoci ultrazvukové sondy a pod kontrolou magnetické rezonance. Metoda se vyznačuje schopností homogenního ohřátí tkáně a zároveň většího šetření okolních orgánů. Ultrazvukový aplikátor se zavádí do močové trubice a následně dochází k vysokému ohřevu prostaty. Zároveň je v konečniku umístěna endorektální cívka s chladicí kapalinou, která ochlazuje tkáň rekta pod 43°C. Nádorová tkáň je typická neuspořádaností cév, v důsledku vysoké teploty její krevní oběh kolabuje a dochází k

tepelné koagulaci tkáně. TULSA vyžaduje použití 3T magnetické rezonance a MRI termometrie. [49]

1.5.5 Kryoterapie

Metoda zavádí ultrazvukovou sondu přímo do nádoru prostaty a ničí zhoubné buňky zmražením. V budoucnu by se mohla stát potenciální alternativou dnešních standardních postupů léčby, avšak nejprve je potřeba dostatek randomizovaných studií. [50]

1.5.6 Androgenní deprivace

Cílem androgenní deprivace je zmenšení objemu prostaty a zpomalení jejího růstu, v důsledku potlačení produkce testosteronu.

Hormonálně independentní karcinom prostaty je charakterizován růstem PSA při kastročních hladinách testosteronu. V tomto případě se podání hormonální terapie kombinuje ještě s podáváním prednisonu či hydrokortisonu. [15]

Orchitektomie

Jedná se o invazivní chirurgický zákrok, kdy jsou odstraněna varlata (chirurgická kastrace), kde se produkuje většina hormonů souvisejících s růstem prostaty. Zákrok se provádí celkové anestezii, a je možné při něm nahradit varlata umělou náhradou. Tato forma je nejjednodušší a nejméně nákladnou hormonální léčbou. Další možností je tzv. subkapsulární orchitektomie, kdy je odstraněna pouze aktivní tkáň varlete, kde se tvoří testosteron, ale varlata jsou ponechána. [51]

Hormonální terapie

Hormonální terapie se užívá nejčastěji jako součást radioterapie. U nádorů s nízkým rizikem nepřináší HT žádné zlepšení léčebných výsledků, naopak u středně rizikových faktorů je značný přínos kontroly PSA. Hormonální terapie má význam u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění (na základě vysokého GS, vysoké hladiny PSA nebo prorůstání mimo prostatu), kdy její podávání může zvýšit účinnost léčby, tím že se nádor zmenší a lépe lokalizuje. [27]

Denham ve své studii prokázal přínos šestiměsíční terapie oproti tříměsíční. Celkem 802 pacientů bylo náhodně rozděleno do skupin s nebo bez androgenní deprivace. Při mediánu sledování 5,9 let bylo u skupiny pacientů s androgenní deprivací zaznamenáno významné zlepšení kontroly lokálního selhání. [52]

Neoadjuvantní terapie probíhá před samotnou léčbou zářením a slouží ke zmenšení cílového objemu. Konkomitantní podávání je zároveň s léčbou zářením, a adjuvantní podávání probíhá od ukončení radikální léčby až po dobu několika let. Další výhodou této terapie je vymizení některých metastatických postižení po jejím podávání.

Samostatná hormonální terapie je paliativní léčbou. Přehled užívaných preparátů HT je uveden v tabulce 1.10. [44;51]

Hormonální terapie má riziko mnoha nežádoucích účinků, například osteoporózu, anémii, kardiotoxicitu, deprese, přibývání na váze, růst prsní tkáně (gynekomastie) nebo impotenci.

LHRH agonisté

Principem LHRH analog je nahrazení funkčního luteinizačního hormonu jeho nefunkčním analogem. Pacientovi se aplikuje injekčně v měsíčních až půlročních intervalech. Na začátku podávání může dojít k tzv. flare fenoménu (vzplanutí), což je dočasné zvýšení hladiny testosteronu.

Tato metoda je nejčastěji používanou hormonální terapií, jedná se o tzv. chemickou kastraci. Její podávání je však zatíženo řadou nežádoucích účinků (viz výše), navíc může dojít ke smrštění varlat. [51]

LHRH antagonisté

Taktéž chemickou kastrací je léčba podávání antagonistů, která rychle snižuje hladinu testosteronu, navíc bez výskytu flare fenoménu. U LHRH antagonistů je nižší výskyt nežádoucích kardiovaskulárních účinků než u LHRH agonistů. [51]

Antiandrogeny

Léčba antiandrogeny funguje na principu blokace androgenních receptorů v prostatické buňce, kdy se na receptor naváží antiandrogeny. Podávání antiandrogenů se často slučuje s podáváním LHRH agonistou a vzniká tzv. kombinovaná androgenní blokáda (CAB). [51]

Estrogeny

Podávání ženských pohlavních hormonů je dnes spíše výjimkou v hormonální terapii, zvláště kvůli nežádoucím účinkům- např. tvorba krevních sraženin nebo růst prsní žlázy. [51]

Tabulka 1.10: Přehled přípravků hormonální terapie [51]

Název léku	Druh
Eligard	LHRH agonista
Zoladex	LHRH agonista
Trelstar	LHRH agonista
Vantas	LHRH agonista

Firmagon (Degralex)	LHRH antagonista
Bicalutamid	Antiandrogen
Casodex	Antiandrogen
Nilandron	Antiandrogen

Chemoterapie

Podávání chemoterapie u karcinomu prostaty není obvyklou léčbou, proto výzkum možnosti podávání u hormonálně rezistentního onemocnění velmi pokročil. Gillessen a kol. ve své studii o managementu léčby u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění uvádí nové možnosti chemoterapie na základě právě dokončených studií s látkami na bázi taxanů (docetaxel a kabazitaxel), inhibitorů androgenních receptorů a abirateronacetát (abirateron) a enzalutamid stejně jako radionuklid s emitujícím alfa-223 chlorid (radium-223). [53]

Cabazitaxel, semisyntetický lék na bázi taxanů, v kombinaci s prednisonem, podávaný po léčbě docetaxelem, statisticky prodlužuje dobu přežití u pacientů s pokročilým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty. Ve studii TROPIC bylo dvouleté a delší přežití prokázáno u 15,9 % pacientů, což je dvojnásobek pacientů léčených dosavadními přípravky. [54]

Paliativní léčba

Tzv. symptomatická léčba zahrnuje léčbu obtíží souvisejících s onemocněním. Již není cílem pacienta vyléčit, ale spíše mu zlepšit kvalitu života. Mezi paliativní léčbu patří dezobstrukční výkony na prostatě, psychoterapie, léčba bolesti, zejména u kosterních metastáz je možné podávání radionuklidů (stroncium, samarium, rhenium) nebo analgetické ozáření. [15]

1.5.7 Porovnání typů léčby

Dle dlouhodobých studií přináší chirurgická léčba a radioterapie pro pacienty s lokalizovaným stádiem onemocnění (zejména rizikové skupiny low risk) srovnatelné výsledky. Rozdíly chirurgické a radioterapeutické léčby spočívají v jejich nežádoucích účincích a omezeních. Chirurgická léčba není vhodná např. pro kardiologické pacienty, pro pokročilejší stádia onemocnění, je invazivní, často dochází k poruchám močové kontinence, a nese s sebou riziko nutnosti ozáření lůžka po prostatě v závislosti na histologických výsledcích okrajů resektátu. Radioterapie je léčba neinvazivní, delší z hlediska času, a má riziko postradiačních časných a pozdních nežádoucích účinků. Značné rozdíly jsou také v nákladech na léčbu, zejména kvůli vysokým pořizovacím

cenám radioterapeutických přístrojů, robotických přístrojů a času. Výhody a nevýhody vybraných typů léčby jsou uvedeny v tabulce 1.11.

Chirurgická léčba vs. radioterapie

Kupelian uvádí výsledky srovnání radioeterapeutické a chirurgické léčby u 551 pacientů. Výsledky hodnotily pětileté přežití a relaps onemocnění na základě opětovného vzestupu PSA v závislosti na zvolené metodě. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin rizikovosti dle PSA a GS. Pravděpodobnost replasu u nízkorizikové skupiny byla 34% a u vysokorizikové 81%. Během pětiletého sledování bylo u radioterapie zaznamenáno 43% pacientů bez biochemického relapsu, a u chirurgické léčby 57% pacientů. U nízkorizikových pacientů léčených pomocí radioterapie byli výsledky biochemického relapsu totožné, jako u nízkorizikových pacientů léčených chirurgicky. U vysoce rizikových pacientů je výsledek lepší u chirurgické léčby. [55]

O několik let později Kupelian hodnotí výsledky obdobné studie s 1682 pacienty. Radikální prostatektomii podstoupilo 1054 mužů a radioterapii 628. V osmiletém sledování byla míra biochemického relapsu srovnatelná u obou použitých metod. [56]

Fotonová terapie vs. protonová terapie

Vargas ve své studii uvádí porovnání šetření kritických orgánů u ozařovacích plánů protonového i fotonového záření pro stejnou skupinu pacientů. Z dozimetrického srovnání vyplývá, že protonová terapie oproti fotonové snížila dávku na rektum o 59 % a na močový měchýř o 35 %. [57]

Vapiwala a kol. srovnává prospektivní data pro porovnání protonové a fotonové terapie. Studie zahrnovala 394 pacientů, kteří podstoupili léčbu a následně byli 47 měsíců sledováni. První stupeň radiační toxicity močového měchýře a rekta byl zaznamenán u protonové terapie mírně vyšší. Až trojnásobný výskyt druhého a vyššího stupně toxicity GIT byl zaznamenán u IMRT. [58]

Sheets a kol. publikoval studii srovnávající metody IMRT, protonovou a konformní radioterapii. Konformní radioterapie měla oproti IMRT vyšší míru gastrointestinální toxicity, ale nižší pravděpodobnost erektilní dysfunkce. V porovnání IMRT a protonové terapie byla nižší gastrointestinální toxicita u technologie IMRT. [59]

Nancy P. Mendenhall, MD, lékařský ředitel Institutu protonové terapie na Floridě v Jacksonville, v roce 2014 publikoval své výsledky pětiletého sledování 211 pacientů léčených protonovou terapií. Pacienti byli rozděleni do tří kategorií dle rizika – nízké, střední a vysoké riziko. Celková míra přežití pro tyto tři skupiny byla 93 %, 90 % a 88 %. Pětileté přežití bez biochemického replasu pro skupinu s nízkým a středním rizikem 99 % a pro skupinu s vysokým rizikem 76 %. [60]

Yu a kol. srovnával 27094 pacientů léčených IMRT s 553 pacienty, kteří byly léčeny protonovou terapií. V porovnání nákladů byly náklady na protonovou terapii

téměř dvojnásobné (32 428 USD vs. 18 575 USD). Rektální toxicita po 6 měsících byla nižší o více než 3 %. Po 12 měsících byl u obou metod srovnatelný výskyt rektální toxicity. [61]

Porovnání z hlediska nákladů

Muralidhar ve své analýze hodnotí celkem 8 studií, zabývajících se náklady daných metod léčby. Studie, které se zabývaly léčbou pomocí záření považují za nákladově efektivnější brachyterapii a stereotaktickou radioterapii než IMRT radioterapii. Chirurgická léčba byla hodnocena též jako nákladově efektivnější než radioterapie. [62]

Konski se zabývá nákladovou efektivitou protonové vs. IMRT léčby u pacientů s karcinomem prostaty. Uvádí náklady léčby hormonální i chemoterapie. I přesto, že protonová terapie umožňuje eskalaci dávky až od 10 Gy, v závěru studie je hodnocena jako nákladově neefektivní. Náklady na protonovou léčbu u 70 ti letého pacienta uvádí Konski 63 511 dolarů, oproti IMRT, kde uvádí 36 808 dolarů. Pro hodnocení studie byl použit Markovův model v programu TreeAge Pro HealthCare 2005 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA). Výpočet kvality života je hodnocen QALY, doplňkovou analýzou byla analýza citlivosti. [63]

Lundkvist uvádí výsledky přínosu protonové léčby pomocí nákladové analýzy a doby života QALY u čtyř různých typů rakoviny, mezi nimi i karcinom prostaty. Výsledky ukazují pozitivní přínos nákladové efektivity, pokud se léčí vhodné rizikové skupiny pacientů. [64]

Poon hodnotí přímé náklady na různé druhy radioterapie v Kanadské provincii Ontario. Celkem u 414 pacientů byl hodnocen čas potřebný k přípravě a plánování ozáření a skutečný čas ozáření. Nepřímé náklady zahrnovaly náklady na nákup potřebné techniky, náklady na údržbu a provoz, a byly rovněž zahrnuty do celkových výsledků. [65]

Co se týče České republiky, Šlampa ve své práci uvažuje rozdíly mezi VMAT a protonovou radioterapií. Dle úhradové vyhlášky z roku 2016 je jeden bod fotonové radioterapie proplácen 0,68 Kč, a jeden bod protonové terapie 1 Kč. Celková částka za léčbu VMAT technologií ve 21 frakcích (3Gy na frakci) se pohybuje kolem 120 000 Kč, a ve 35 frakcích kolem 210 000 Kč. Cena protonové terapie ve 20 frakcích se pohybuje kolem 545 940 Kč, ve 35 frakcích dokonce 935 395 Kč. Obě terapie přinášejí srovnatelné léčebné výsledky, ale protonová terapie je mnohonásobně nákladnější. [45]

Tabulka 1.11: Výhody a nevýhody vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

Léčba	Výhody	Nevýhody
Chirurgická operace	Doba léčby Dostupnost	Invazivita Nutná rekonvalescence Poruchy erekce Riziko poškození GU (inkontinence, PMK)
Fotonová terapie	Neinvazivita Rozšířené přístrojové vybavení, dostupnost Pořizovací náklady Cena léčebné strategie	Nejdelší doba léčby (cca 37 frakcí) Poruchy erekce Riziko vedlejších účinků na GU a GI
Protonová terapie	Neinvazivita Hypofrakcionace Snížení radiační zátěže kritických orgánů	Poruchy erekce Riziko vedlejších účinků na GU a GI Málo specializovaných center Vysoká pořizovací cena technologie Vysoká cena léčebné strategie

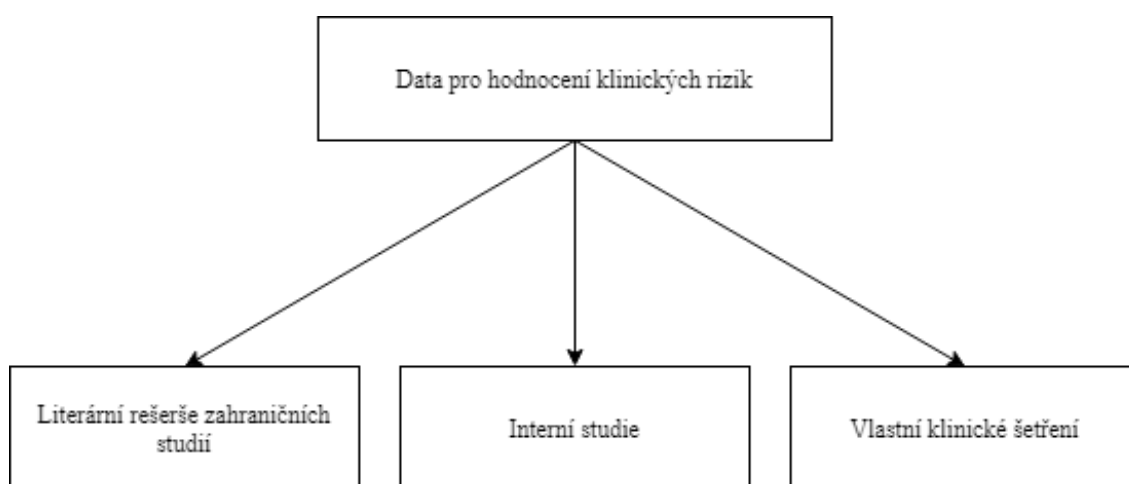
2 Metody

V této kapitole jsou teoreticky popsány vybrané metody, které byly použity v praktické části diplomové práce.

Analýza dat klinických výstupů ze systematické literární rešerše byla provedena pomocí metaanalýzy. Analýza rizik byla stanovena pomocí MCDA metody TOPSIS. Výsledkem je seřazení alternativních typů léčby v závislosti na jejich nežádoucích účincích. Váhy jednotlivých kritérií byly stanoveny dvěma způsoby na základě dotazníkového šetření mezi pacienty a mezi experty.

2.1 Metodologie sběru dat

Data pro hodnocení klinických rizik byla získána třemi způsoby (Obrázek 2.1), které jsou podrobněji rozepsány níže.



Obrázek 2.1: Schéma metodologie sběru dat [zdroj vlastní]

2.1.1 Literární rešerše zahraničních studií

Pro zhodnocení klinických efektů vybraných typů léčby byla provedena rešerše odborné literatury a klinických studií. Rešerše byla provedena pomocí metodiky PRISMA. Postup provedení systematické rešerše je zobrazen schematicky (obrázek 2.2)

Pro zařazení dané studie byla předem stanovena kritéria:

- Studie publikované v letech 2007-2017
- Studie byly dostupné v anglickém jazyce
- Studie prováděné na expertní skupině lidí

- Studie zkoumající alespoň jeden z vybraných typů léčby – chirurgickou léčbu, fotonovou či protonovou terapii
- Studie zaměřené alespoň na jeden klinický výstup – erektilní dysfunkci, urologické obtíže, gastrointestinální obtíže, relaps onemocnění, délku léčby
- Studie nemusely být randomizované a kontrolované

Pro vyhledávání odborných studií byly použity následující zdroje:

- PubMed,
- Web of Science
- SpringerLink
- ScienceDirect

Pro vyhledávání byla použita následující klíčová slova:

- Prostate cancer
- Proton beam therapy
- IMRT
- Prostatectomy
- Toxicity

Kritéria, na jejichž základě byly studie vyřazeny z dalšího zpracování:

- Studie byla starší než 10 let
- Studie nebyla v anglickém jazyce
- Studie prováděné na zvířatech
- Studie zabývající se pouze pokročilejšími stádii karcinomu prostaty
- Studie, kde vybraný typ léčby nebyl primární léčbou
- Jednalo se pouze o samotný abstrakt či neúplnou část studie
- Neuvedení konkrétních hodnot frakcionace

Jako nejčastější klinické výstupy byly zjištěny:

GU toxicita

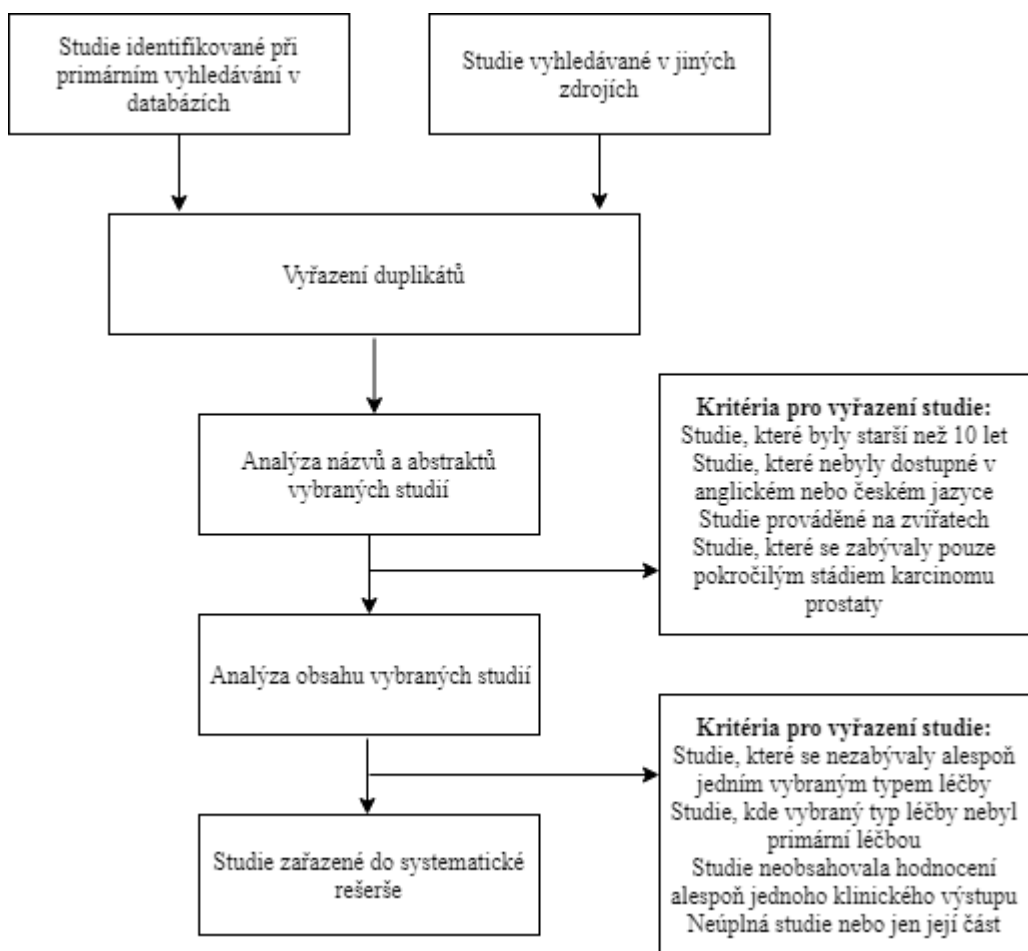
Inkontinence

GI toxicita

Erektilní dysfunkce

Biochemický relaps

Pozitivní chirurgické okraje



Obrázek 2.2: Schéma postupu literární rešerše [zdroj vlastní]

2.1.2 Interní studie výsledků konkrétního pracoviště

Interní studie byly získány na konkrétním pracovišti vybraného zdravotnického zařízení. Studie statisticky prezentovaly výsledky léčby, charakteristiku a vznik nežádoucích účinků sledovaného souboru pacientů po absolvování léčby.

2.1.3 Vlastní klinické šetření

Vlastní klinické šetření bylo zpracováno na základě dotazníkového šetření, chorobopisů vybraných pacientů a dat z nemocničního informačního systému.

Dotazník

První část dotazníku byla vytvořena tak aby bylo možné udělat základní charakteristiku sledovaného souboru, věk, absolvované diagnostické metody, absolvované typy léčby a preferovaný typ léčby. Druhá část dotazníku se zaměřuje na nežádoucí účinky a obtíže, které vznikly v důsledku léčby, a také zjišťuje, jaké obtíže měl pacient již před léčbou. Třetí část dotazníku se zaměřuje na kvalitu života s nežádoucími účinky. Tato část dotazníku je tvořena pomocí stupnic škály od 1 do 10 a slouží ke zjištění vah jednotlivých kritérií, resp. nežádoucích účinků z pohledu pacienta.

2.2 Multikriteriální analýza

Multikriteriální analýza neboli „Multiple Criteria Decision Analysis“ je rozhodovací nástroj nejen v oblasti zdravotnictví. Výstupy z MCDA mohou být použity jako podklady pro rozhodování zdravotnického zařízení při výběru z několika alternativ (např. alternativních způsobů léčby nebo výběru nového přístroje), analýzu lze také uplatnit při rozhodování v agenturách HTA nebo zařazování nové technologie do úhradové vyhlášky. Analýza shromažďuje a strukturuje informace potřebné pro rozhodování a přehledně porovná všechny vhodné alternativy. Výsledky MCDA mohou být prezentovány v grafické nebo tabulkové formě, např. seřazením alternativ od té nejvýznamnější. Metody MCDA jsou například WSA, TOPSIS, AHP, PROMETHEE nebo ELECTRE. [66;67]

2.2.1 Metoda TOPSIS

Jednou z metod multikriteriální analýzy je „Technique for Order Preference by Similarity of Ideal Solution“ (zkr.TOPSIS). Řešením metody TOPSIS je seřazení alternativ od té, která se nejvíce blíží ideální variantě, a zároveň je nejvíce vzdálená od negativní varianty. Do analýzy vstupují vybrané alternativy, zvolená kritéria alternativ a váhy kritérií. Prvním krokem této analýzy je definování problému a výběr vhodných kritérií, pomocí nichž budou alternativy charakterizovány. Dále je nutné vyhledat, změřit či jinak definovat data kritérií jednotlivých alternativ. Poté následuje přiřazení preferencí kritérií (MAX a MIN) a stanovení jejich vah na základě preferencí. Výsledky lze vyjádřit stanovením pořadí variant. [68]

Alternativy A_i (pro $i= 1,2,\dots,m$)

Kritéria K_j (pro $j= 1,2,\dots,n$)

Váhy kritérií v_j (pro $j= 1,2,\dots,n$)

Normované váhy kritérií w_j (pro $j= 1,2,\dots,n$), představují nezáporná čísla, jejichž součet = 1.

$$w_j = \frac{v_j}{\sum_{k=1}^n v_k} ; j = 1,2, \dots, n \quad (2.2.1)$$

Postup vytvoření TOPSIS obsahuje následující kroky:

- 1) Převedení všech kritérií na maximalizační
- 2) Vytvoření normalizované matice

$$R=(r_{ij})$$

$$r_{ij} = \frac{y_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^m y_{ij}^2}} \quad (2.2.2)$$

$i=1,2,\dots,m; j=1,2,\dots,n.$

3) Vytvoření vážené normalizované kritériální matice Z

$$z_{ij} = w_j r_{ij} \quad (2.2.3)$$

4) Vytvoření ideální varianty (h_1, h_2, \dots, h_n) a bazální varianty (d_1, d_2, \dots, d_n)

$$h_j = \max z_{ij}; j = 1, 2, \dots, n \quad (2.2.4)$$

$$d_j = \min z_{ij}; j = 1, 2, \dots, n \quad (2.2.5)$$

5) Výpočet vzdálenosti od ideální varianty

$$d_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n (z_{ij} - h_j)^2}; i = 1, 2, \dots, m \quad (2.2.6)$$

6) Výpočet vzdálenosti od bazální varianty

$$d_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n (z_{ij} - d_j)^2}; i = 1, 2, \dots, m \quad (2.2.7)$$

7) Vypočtení vzdálenosti alternativ od bazální varianty, alternativy jsou uspořádány podle nerostoucích hodnot c_i

$$c_i = \frac{d_i^-}{d_i^+ + d_i^-}; i = 1, 2, \dots, m \quad (2.2.8)$$

8) Výsledné hodnoty alternativ leží v intervalu (0;1). [67]

2.2.2 Váhy kritérií

V multikritériální analýze je množina m variant (alternativ), které jsou hodnoceny podle n kritérií. Cílem je vybrat, která alternativa je podle těchto kritérií hodnocena nejlépe, tzv. optimální varianta. Stanovení významnosti jednotlivých kritérií je možné pomocí Metody pořadí, Bodovací metody, Fullerovy metody nebo Saatyho matice. [66;67]

2.3 Metaanalýza

Metaanalýza je statistická metoda, jejímž výsledkem je statistický souhrn číselných výsledků několika již dříve prezentovaných studií. Výsledky každé studie jsou spolu s aritmetickým průměrem a směrodatnou odchylkou zahrnuty do statistického zpracování. Metoda tak umožňuje přehlednou prezentaci výsledků jednotlivých studií. Prezentací výsledků může být i grafické znázornění pomocí forest plotu, který zobrazí bodový odhad rozdílu mezi kritérii a délka úsečky prezentuje interval spolehlivosti. [69]

Postup vytvoření metaanalýzy obsahuje následující kroky:

- 1) Vymezení problému
- 2) Výběr klíčových slov
- 3) Sběr dat, vyhledávání co největšího počtu publikovaných studií na dané téma
- 4) Vyřazení či zařazení studie na základě předem stanovených kritérií
- 5) Výběr vhodných výstupů ze studií
- 6) Popis výsledků (číselných výstupů) studií, stanovení aritmetického průměru a směrodatné odchylky
- 7) Statistické zpracování výsledků
- 8) Prezentace výsledků grafickým znázorněním, např. forest plot

2.4 Analýza nákladů

Analýza nákladů může být podkladem pro specifické rozhodovací procesy a jejich tvůrce, např. ministerstvo zdravotnictví, zdravotní pojišťovny nebo majitele zdravotnických zařízení. Rozlišujeme několik druhů nákladových analýz, vhodnost jejich použití však závisí na účelu hodnocení.

Zdravotnické náklady lze definovat jako souhrn zdrojů, spotřebovaných při poskytování zdravotní péče, vyjádřený v monetárních jednotkách. Náklady lze analyzovat z mnoha různých hledisek (perspektiv) a odlišnou metodologií (micro-costing, makro costing).

Perspektiva

Mezi možné perpektivy posuzování nákladů patří perpektiva plátce zdravotní péče, poskytovatele zdravotní péče, lékaře, pacienta a jeho rodiny nebo společenské hledisko.

Časový horizont

Časový horizont pro analýzu nákladů by měl být dostatečně dlouhý, aby zachytil všechny náklady s danou technologií, resp. službou spojené.

Druhy nákladů

Dělení nákladů je nejčastěji na přímé zdravotnické a nezdravotnické, a náklady nepřímé. Dále lze dělit náklady dle jejich charakteru na fixní a variabilní. [100]

Analýza nákladové efektivity

CEA (cost effectiveness analysis) porovnává náklady v monetárních jednotkách s efekty (výstupy) v nemonetárních jednotkách, např. snížení mortality nebo snížení výskytu onemocnění. Analýza je často využívána při hodnocení zdravotnických technologií, kdy může být podkladem pro rozhodování. [107]

Výpočet poměru nákladů a míry účinku je realizován dle vzorce 2.4.1:

$$CE = \frac{Cost}{Effect} \quad (2.4.1)$$

Cost – náklady intervence (Kč)

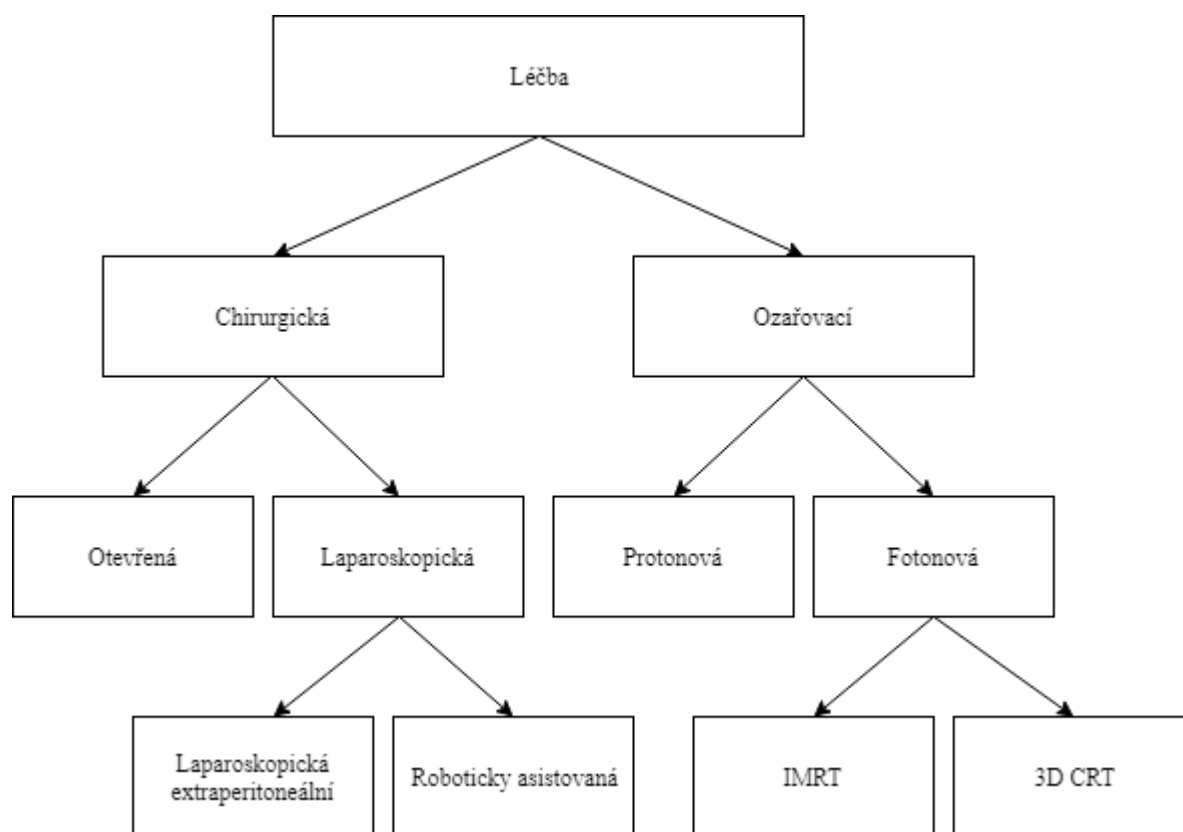
Effect – efekt intervence (jednotky efektu) [107]

3 Výsledky

Výsledky systematické literární rešerše zahraničních studií byly zpracovány pomocí MS Excel. Všechny statistické analýzy byly prováděny na 5 % hladině významnosti. V rešerši byly vyhledávány údaje o procentuálním zastoupení pacientů, u kterých došlo k pozdním projevům nežádoucích účinků. Incidence klinických rizik získaná ze studií byla zpracována v programu OpenMeta[Analyst]. Diagramy a schémata byla vytvořena v internetovém programu draw.io.

3.1 Identifikace klinických rizik

Pro potřeby diplomové práce byly vybrány čtyři nejčastější typy léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Jejich rozdělení je zobrazeno schematicky na obrázku 3.1.



Obrázek 3.1: Schéma vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

Pro MCDA byla zvolena následující kritéria:

Biochemický relaps

BCHR je definován jako detekovatelná hladina PSA po radikální prostatektomii PSA > 0.2 nebo postupný vzestup hodnot PSA ve 3 po sobě provedených měření ultrasensitivním testem při hodnotách < 0.2 ng/ml. V případě radioterapie je definován jako dvě po sobě následující stoupající hodnoty PSA, v porovnání s nejnižší detekovanou hladinou PSA po radioterapii. Hladina PSA může po radioterapii mírně kolísat. Délku biochemického relapsu uvádíme v měsících od dokončení léčby do detekování specifikované hladiny PSA.[20]

Erektilní dysfunkce

EM je definována jako minimálně 6 měsíců trvající neschopnost dosáhnout a udržet erekci dostatečně dlouhou a rigidní pro uspokojivou sexuální aktivitu. [75]

Genitourinární obtíže

GU toxicita se může v případě akutních nežádoucích účinků záření projevovat jako časté nucení na močení, nykturie, dysurie, hematurie nebo křeče močového měchýře. Pozdní nežádoucí účinky záření zahrnují hematurii, snížení kapacity močového měchýře, obstrukce močové měchýře, inkontinenci a hemoragickou cystitidu. Do výsledků byly zahrnuty stupně pozdní toxicity ≥ 2 dle RTOG.

Často se močové obtíže dostaví i po chirurgické léčbě, neboť během operace dochází k otevření močových cest a hrozí riziko infekce. Dále se vyskytují obstrukce močových cest, často s nutností zavedení močového katétru nebo poruchy kontinence spojené s užíváním plen. [66;75]

Gastrointestinální obtíže

GI toxicita zahrnuje v akutních nežádoucích projevech tenesmy, intenzivní průjmy a zvýšenou sekreci střev. K pozdním nežádoucím účinkům se řadí tenezmy a enteroragie v důsledku postradiační proktitidy. Dále se mohou objevit striktury, vředy, píštěle nebo obstrukce střeva. Do výsledků byly zahrnuty stupně pozdní toxicity ≥ 2 dle RTOG. U chirurgických operací hrozí poranění rekta nebo vznik píštělí. [66]

Délka léčby

Délka léčby (DL) resp. časová náročnost celé léčby zahrnuje dobu trvání léčby ve dnech bez přípravné fáze (diagnostická vyšetření, předoperační vyšetření, plánování).

Invazivita

Mezi invazivní léčbu se řadí otevřený operační výkon (otevřená prostatektomie) a laparoskopická či robotická chirurgická operace (robotická prostatektomie). S chirurgickým zákrokem je též spojeno riziko celkové anestezie, krevních ztrát, nutná doba hospitalizace, a delší doba rekonvalescence v důsledku hojení operační rány.

Pozitivní resekcční okraje

Pozitivní chirurgické okraje jsou častou komplikací po radikální prostatektomii. V praxi to znamená, že v pooperační histologii byla nalezena tkáň tumoru v těsné blízkosti okraje resekované tkáně, a není tedy možné vyloučit, že byl tumor odstraněn se všemi mikroskopickými zbytky. V případě nálezu pozitivních chirurgických okrajů je doporučena léčba adjuvantní radioterapií.

3.2 Rešerše klinických výstupů

Při prohledávání zdrojů literární rešerše s výše uvedenými klíčovými slovy bylo celkem identifikováno více než 2000 článků. Z tohoto počtu bylo vybráno 36 studií, která splňovala kritéria pro zařazení. Z těchto studií bylo 30 studií zařazeno do zpracování dat v praktické části diplomové práce.

Konečný počet studií zařazených do zpracování: 30

Přehled konkrétních studií a jejich popis je uveden v tabulce 3.1.

Tabulka 3.1: Studie zařazené do systematické rešerše [zdroj vlastní]

Pořadí	Název	Autor	Rok	Počet pacientů	Klinické výstupy	Doba sledování	Léčba
1.	Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial	HAGLIND, Eva a kol	2015	2625	Inkontinence, erektilní dysfunkce	12 měsíců	RALP, RAPE
2.	Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer	SHEETS, NC	2012	1368	GI, GU, erektilní dysfunkce	12 měsíců	IMRT, PT
3.	Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer	BRYANT Curtis a kol.	2016	1327	GI, GU	5 let	PT
4.	Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Late morbidity and results on biochemical control	DE MEERLEER a kol.	2007	133	GI, GU	3 roky	IMRT
5.	Erectile Function, Incontinence, and Other Quality of Life Outcomes Following Proton Therapy for Prostate Cancer in Men 60 Years Old and Younger	HOPPE, Bradford S.	2014	262	GI, GU, erektilní dysfunkce	6,12,24 měsíců	PT
6.	Long-term Outcomes in Patients Treated With Proton Therapy for Localized Prostate Cancer	TAKAGI, M.	2017	1375	GI GU BCHR	70 měsíců	PT

7.	Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer	HOPPE, Bradford S.	2014	1447	GI, GU, erektilní dysfunkce	6,12 a 24 měsíců	IMRT, PT
8.	Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy	Freedland S.	2007	5096	BCHR	5	RRP
9.	Proton therapy, IMRT demonstrated similar toxicity profiles in prostate cancer	Neha Vapiwala	2015	394	GI GU	akutní 6 a 12 měsíců, pozdní 47 měsíců	IMRT, PT
10.	Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: report on the first 55 cases from the first year of experience at the Hospital Central Militar	GIL-VILLA, S. A a kol.	2015	55	GU (kontinence), erektilní funkce	1,3,6 měsíců	RALP
11.	Outcomes and Complications of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Community Hospital Setting	SIMMONS, Matthew N. a kol.	2016	144	GU (kontinence), erektilní funkce	1,6,12 měsíců	RALP
12.	A Prospective Trial Comparing Consecutive Series of Open Retropubic and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in a Centre with a Limited Caseload	DI PIERRO, Giovanni B.	2011	150	kontinence, erektilní funkce	6 a 12 měsíců	RALP, RAPE
13.	Impact of Prostate Volume on Oncological and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy: Robot-Assisted Laparoscopic Versus Open Retropubic	CHOO, Min Soo	2013	177	kontinence, erektilní funkce	1,3,6,12 a 24 měsíců	RRP, RALP
14.	Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison	YU, James B.,	2014	6314	GI GU	6, 12 a 24 měsíců	IMRT

	of Toxicity						
15.	Risk of Urinary Incontinence Following Prostatectomy: The Role of Physical Activity and Obesity	WOLIN, Kathleen Y.,	2015	939	Inkontinence	14 měsíců	RRP
16.	Long-term Survival and Toxicity in Patients Treated With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer	Daniel E. Spratt, MD	2012	1002	GI, GU, erekce	7 let	IMRT
17.	Five-Year Outcomes from 3 Prospective Trials of Image-Guided Proton Therapy for Prostate Cancer	MENDENHALL, Nancy P	2014	211	GI, GU	48 měsíců	IMRT
18.	Impact of Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Among US Veterans	Uchio E.	2010	225	BCHR	5 let	RRP
19.	Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer	Zelevsky MJ	2007	296	BCHR	5 a 10 let	IMRT
20.	Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer	Kuban DA	2008	301	SBK GI GU	8 let	IMRT
21.	Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer	Al-Mamgani A	2008	669	SBK	70 měsíců	IMRT
22.	Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer	Zelevsky MJ	2008	1571	GI GU	10 let	IMRT

23.	Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer: Results from a Prospective Quality-of-Life Trial	Thomas J. Pugh	2016	423	GI GU	4 roky	PT
24.	Gastrointestinal Complications of Laparoscopic/Robot-Assisted Urologic Surgery and a Review of the Literature	Karadag M.A.	2015	1000	GI	2 roky	RALP
25.	Management of Complications of Prostate Cancer Treatment	M. Dror Michaelson	2008	-	GI	2 roky	RALP
26.	Risk factors for biochemical recurrence after robotic assisted radical prostatectomy: a single surgeon experience	Tanimoto R.	2015	439	BCHR	3 roky	RALP
27.	Time from first detectable PSA following radical prostatectomy to biochemical recurrence: A competing risk analysis	Leonora de Boo	2015	376	BCHR	60 měsíců	RRP
28.	da Vinci robotická radikální prostatektomie	Kolombo I.	2009	12	GU	12 měsíců	RALP
29.	Robotická chirurgie v ÚVN	Kočárek J.	2015	802	GU, ere	12 měsíců	RALP
30.	Prostate Cancer Biochemical Recurrence Rates After Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy	Ginzburg S.	2012	1159	BCHR	5 let	RALP

3.3 Interní studie zdravotnických zařízení

3.3.1 PTC Praha

Vyhodnocení vybraných 100 pacientů s karcinomem prostaty léčených protonovou terapií v letech 2013-2015. Z tohoto souboru bylo 52 pacientů nízkého rizika a 48 pacientů středního rizika. Medián sledování byl 24 měsíců. Průměrný věk pacientů byl 64,3 let, průměrná hladina iniciálního PSA 6,65 ng/ml (min 1,05, max 14,97). U sledovaného souboru byla hodnocena GU a GI toxicita, dále výskyt biochemického relapsu a doba selhání (resp. doba do BCHR). Vyhodnocená klinická rizika jsou uvedena v tabulce 3.2.

Tabulka 3.2: Incidence klinických rizik v interní studii [zdroj vlastní]

GU	GI	PSA relaps	Doba do selhání [měsíce]
3,85 %	2,87 %	2,08 %	26,375

3.3.2 ÚVN Praha

MUDr. Kočárek – robotická prostatektomie ÚVN

Během 10 let bylo provedeno 1363 prostatektomií pomocí robotického systému da Vinci. Pacienti byli v průměrném věku 62,5 let, průměrné iPSA 7,9 ng/ml a průměrné perioperační krevní ztráty byly 220 ml. Po 12 měsících byla u pacientů vyhodnocena kontinence a potence. Incidence vyhodnocených klinických rizik je zaznamenána v tabulce 3.3.

Tabulka 3.3: Incidence klinických rizik interní studie [zdroj vlastní]

Počet pacientů	Kontinence	Potence
298	92,9 %	-
802	-	55,3 %

3.4 Vlastní klinické šetření

Pro stanovení vah jednotlivých kritérií bylo osloveno 121 pacientů s diagnózou C61, kteří absolvovali některý typ léčby, nebo teprve jejich léčba začne. Pro pouhé zhodnocení vah kritérií tento parametr není rozhodující. S každým z oslovených respondentů jsem se osobně setkala, a nechala je vyplnit dotazník (viz příloha A). Vyplněný dotazník jsem doplnila o základní informace z chorobopisu pacienta a dotazník byl k dalšímu zpracování zařazen již anonymně. Počty vyplněných a zařazených dotazníků jsou uvedeny v tabulce 3.4.

Z těchto respondentů a jedné interní studie pacientů byl vybrán soubor 188 pacientů pro vlastní klinické šetření na základě následujících kritérií:

- Pacient podstoupil jeden z vybraných typů léčby – FT, PT, CHO
- Pacient měl lokalizovaný karcinom prostaty, bez diseminace a metastáz
- Pacienti, z jejichž chorobopisu bylo možné dohledat potřebné informace pro zařazení do hodnoceného souboru

Z klinického šetření byli vyřazeni pacienti, kteří:

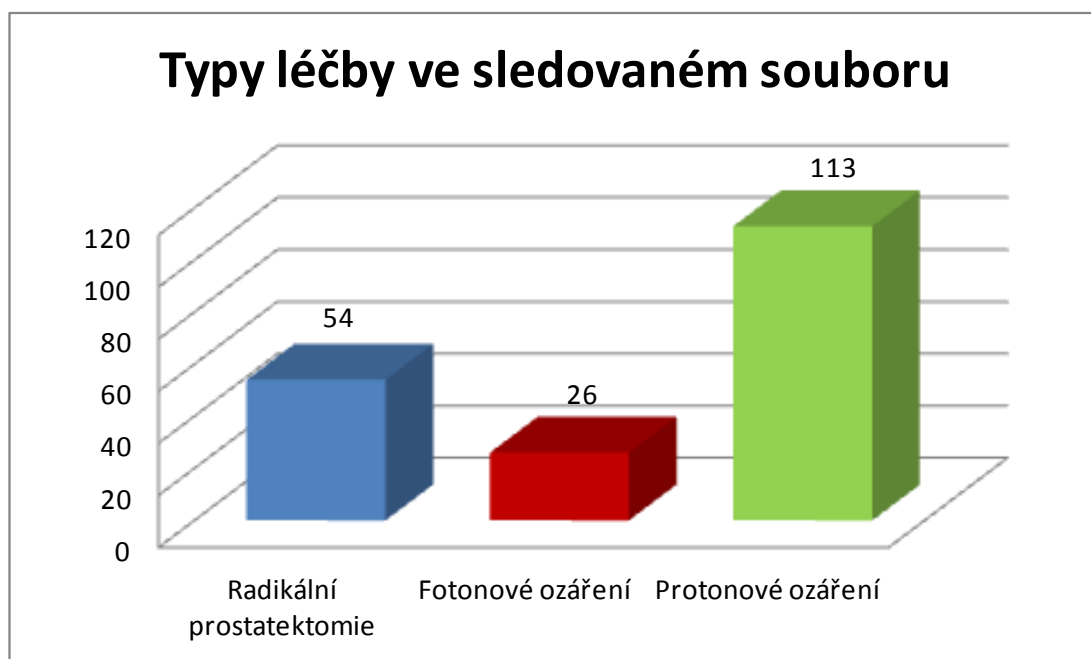
- Měli pokročilé stádium karcinomu prostaty
- Nepodstoupili ani jeden z výše uvedených typů léčby
- U kterých nebylo možné dohledat všechna potřebná data – stádium onemocnění, léčbu, datum léčby, informace o projevech toxicity
- Pacienti, kteří nezodpověděli otázky o nežádoucích účincích, které jsem analyzovala v dalších krocích
-

Tabulka 3.4: Počty vyplněných a zařazených dotazníků [zdroj vlastní]

Počet respondentů	121
Počet vyplněných dotazníků	109
Počet vyřazených nekompletních dotazníků	12
Konečný počet dotazníků zařazených pro stanovení vah	109
Konečný počet dotazníků zařazených pro klinické šetření	88

3.4.1 Charakteristika sledovaného souboru

Do sledovaného souboru bylo celkem zařazeno 188 pacientů v průměrném věku 67,9 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 46 let, nejstaršímu 83 let. Průměrná iniciální hladina PSA byla 27,06 ng/ml, maximální zaznamenaná hodnota PSA byla 300 ng/ml. Podávání hormonální terapie bylo zaznamenáno u 38 pacientů. Celkem 113 pacientů podstoupilo protonovou léčbu, 26 pacientů podstoupilo fotonové ozáření a 54 pacientů bylo léčeno chirurgicky. Rozložení zastoupených typů léčby ve sledovaném souboru je zobrazeno na následujícím grafu 3.1.



Graf 3.1: Rozložení sledovaného souboru pacientů dle typu léčby [zdroj vlastní]

U sledovaného souboru pacientů bylo vyhodnoceno 5 klinických rizik: GI obtíže, GU obtíže, erektilní dysfunkce, biochemický relaps a doba relapsu onemocnění, konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce 3.5. Tyto výsledky byly zahrnuty do metaanalýzy klinických výstupů. Ve sledovaném souboru byla u 49 pacientů po chirurgické léčbě zaznamenána otevřená chirurgická operace, proto byly výsledky zahrnuty do RRP. Celkem pět pacientů, kteří podstoupili robotickou chirurgickou operaci, byli ze sledovaného souboru vyřazeni. Pouze u protonové terapie bylo možné vyhodnotit procento výskytu relapsu PSA, protože všechny pacienty, průběh léčby a následné kontroly, bylo možné dohledat v NIS.

Tabulka 3.5: Vyhodnocení klinických rizik u sledovaného souboru pacientů [zdroj vlastní]

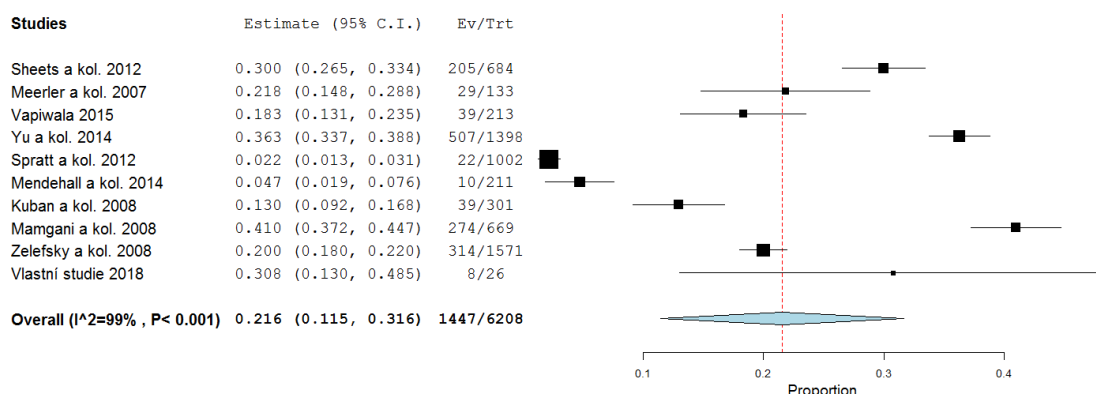
Typ léčby	Gastrointestinální obtíže	Genitourinární obtíže	Erekce	PSA relaps	Doba BCHR [měsíce]
Protonová terapie	7,69 %	26,55 %	12,39 %	2,08 %	26,3
Fotonová terapie	19,23 %	30,77 %	19,23 %	-	63
Chirurgická léčba	5,56 %	42,59 %	62,96 %	-	40,9

3.5 Klinické výstupy

Pro jednotlivé typy léčby jsou prezentovány výsledky rešerše klinických studií pomocí grafů a souhrnných tabulek. Pomocí metaanalýzy byly vyhodnoceny klinické výstupy jednotlivých studií z literární rešerše, ukázka grafického znázornění výsledků je v kapitole 3.5.1.

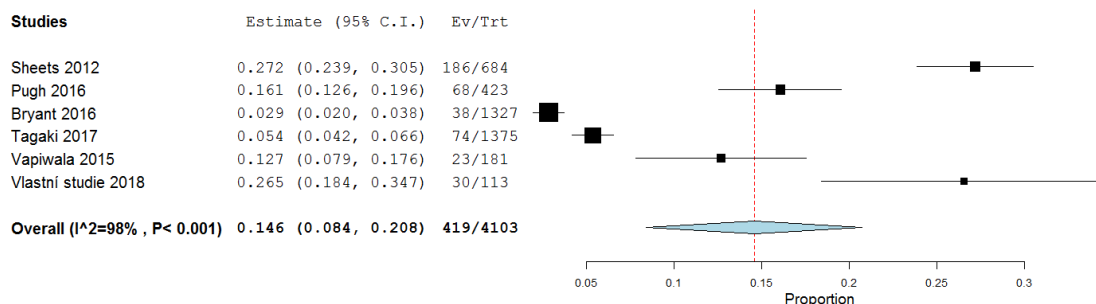
3.5.1 Genitourinární obtíže

GU obtíže u IMRT technologie byly vyhodnoceny z 9 klinických studií a vlastního sledovaného souboru (obr 3.2). Byly zpracovány pouze pozdní GU obtíže vyšší nebo rovno 2 dle stupnice RTOG. Medián doby sledování byl 5 let. Klinické riziko GU je zde vyjádřeno jako procento výskytu tohoto nežádoucího účinku ve sledovaném souboru pacientů.



Obrázek 3.2: Grafické znázornění klinického rizika GU u IMRT [vytvořeno OpenMeta Analyst]

GU obtíže u protonové terapie byly vyhodnoceny z 5 klinických studií a vlastního sledovaného souboru (obrázek 3.3). Byly zpracovány pouze GU obtíže vyšší nebo rovno 2 dle stupnice RTOG. Medián doby sledování byl 2 roky. Klinické riziko GU je zde vyjádřeno jako procento výskytu tohoto nežádoucího účinku ve sledovaném souboru pacientů.



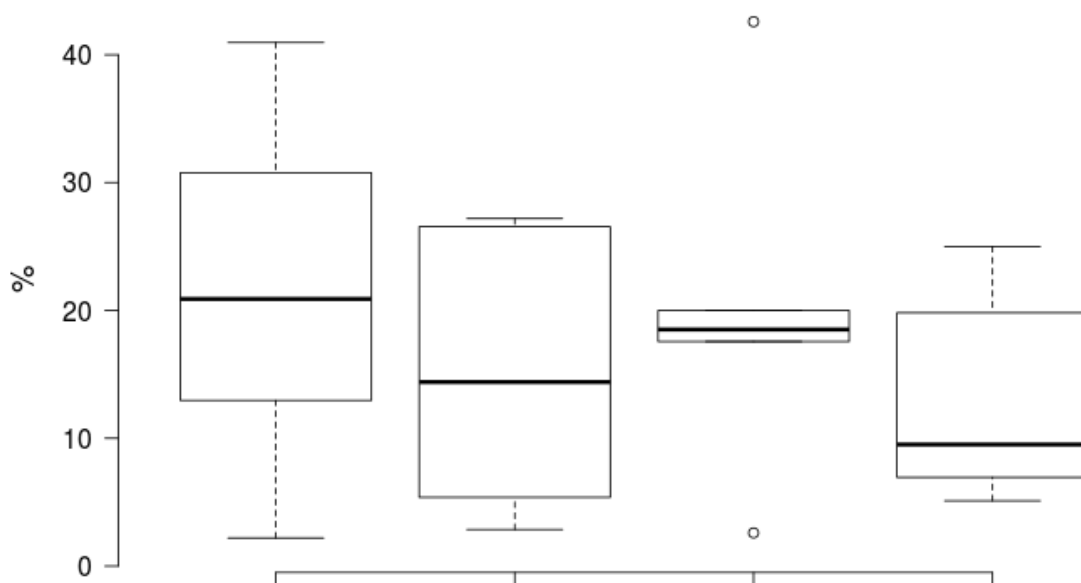
Obrázek 3.3: Grafické znázornění klinického rizika GU u PT [vytvořeno OpenMeta Analyst]

GU obtíže, resp. inkontinence u radikální prostatektomie a roboticky asistované prostatektomie byly vyhodnoceny z 9 klinických studií a vlastního sledovaného souboru. Medián doby sledování byl 2 roky.

Celkové klinické riziko GU je zde vyjádřeno jako procento výskytu tohoto nežádoucího účinku ve sledovaném souboru pacientů. Procentuální zastoupení výskytu GU obtíží u jednotlivých typů léčby je graficky znázorněno box plot grafem na obrázku 3.4 a popsáno v tabulce 3.6.

Tabulka 3.6: GU obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

Genitourinární obtíže	FT IMRT	PT	CHO RRP	CHO RALP
Průměr	21,80 %	15,13 %	20,25 %	12,65 %
Směrodatná odchylka	12,88 %	10,28 %	14,33 %	7,94 %
Medián	20,90 %	14,39 %	18,51 %	9,51 %
Maximum	40,96 %	27,19 %	42,59 %	25,00 %
Minimum	2,20 %	2,86 %	2,60 %	5,11 %
Interval spolehlivosti 95 %	13,81 %; 29,78 %	6,90 %; 23,35 %	4,04 %; 36,47 %	6,29 %; 19,01 %



Obrázek 3.4: Genitourinární obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

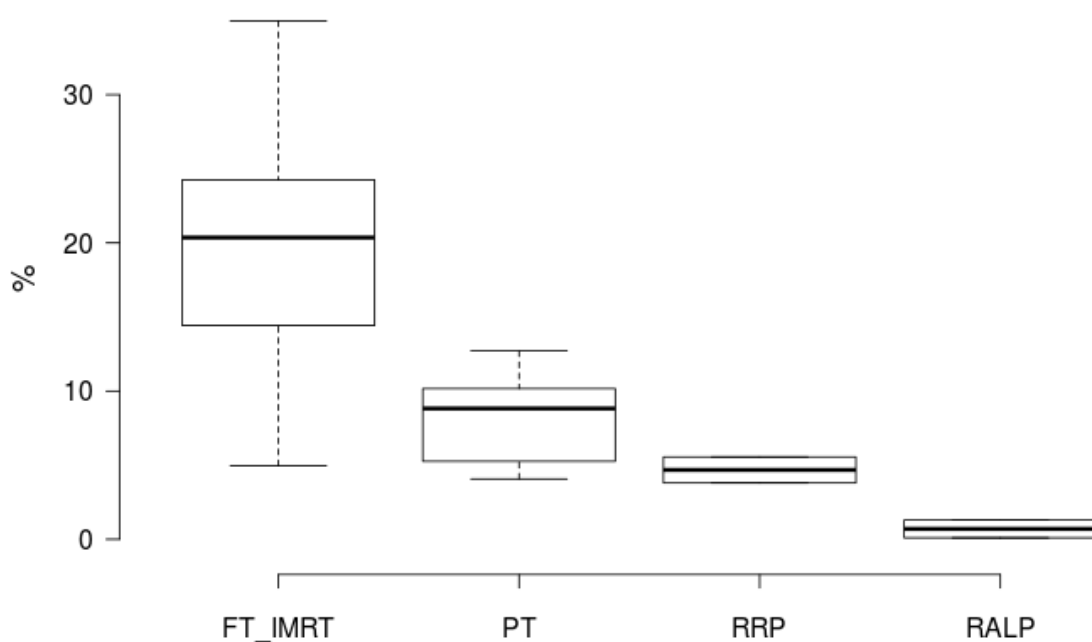
Nejnižší hodnoty zjištěné z literární rešerše byly zaznamenány u skupiny pacientů léčených robotickou prostatektomií $12,65 \% \pm 7,94 \%$. Tato skutečnost je způsobena vyšší přesností robotické operace oproti otevřené. Nižší hodnoty u PT oproti IMRT jsou patrně způsobeny nižší integrální dávkou záření na močový měchýř.

3.5.2 Gastrointestinální obtíže

GI obtíže jsou častým nežádoucím účinkem u ozařovacích metod léčby. Pro IMRT bylo riziko analyzováno celkem z 9 klinických studií a vlastního sledovaného souboru. Pro protonovou léčbu bylo hodnoceno ze 6 klinických studií a vlastního sledovaného souboru. GI obtíže jsou u operačních typů léčby zaznamenány zcela výjimečně, nejčastěji se jedná o poranění rekta či vznik píštěle. Klinické riziko u radikální prostatektomie a roboticky asistované prostatektomie bylo vyhodnoceno ze 3 klinických studií a vlastního sledovaného souboru. Medián doby sledování byl 2 roky. Klinické riziko GI je v tabulce 3.7 vyjádřeno jako procento výskytu tohoto nežádoucího účinku ve sledovaném souboru pacientů.

Tabulka 3.7: GI obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

Gastrointestinální obtíže	FT IMRT	PT	CHO RRP	CHO RALP
Průměr	19,75 %	8,31 %	4,68 %	0,70 %
Směrodatná odchylka	9,13 %	3,23 %	0,88 %	0,85 %
Medián	20,36 %	8,83 %	4,68 %	0,70 %
Maximum	34,98 %	12,71 %	5,56 %	1,30 %
Minimum	4,96 %	4,07 %	3,80 %	0,10 %
Interval spolehlivosti 95 %	14,10 %; 25,41 %	5,92 %; 10,70 %	0 %; 11,7%	0 %; 1,88 %



Obrázek 3.5: Gastrointestinální obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

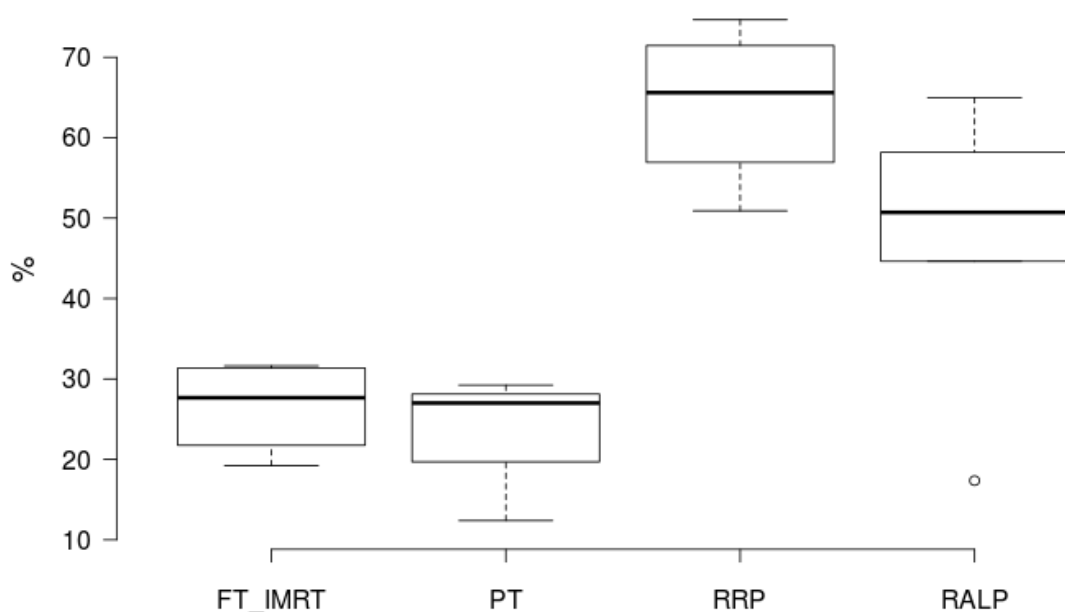
Dle grafu 3.5 a tabulky 3.7 lze konstatovat, že jsou velké rozdíly mezi výskytem GI obtíží u ozařovacích a operačních metod. Vznik tohoto rizika při operaci je spíše výjimečný, naopak u ozařovacích metod se jedná o nejčastější klinické riziko. Nejnižší hodnoty byly zaznamenány u robotické prostatektomie 0,70 % ± 0,85 %, nejvyšší u IMRT 19,75 % ± 9,13 %.

3.5.3 Erekttilní dysfunkce

Klinické riziko erektilní dysfunkce se vyskytuje u všech hodnocených typů léčby a bylo identifikováno celkem ze 17 studií. Medián doby sledování byl 2 roky. Klinické riziko erektilní dysfunkce je v tabulce 3.8 vyjádřeno jako procento výskytu tohoto nežádoucího účinku ve sledovaném souboru pacientů. Grafické znázornění pomocí box plot grafu je na obrázku 3.6.

Tabulka 3.8: Erekttilní dysfunkce u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

Erekttilní dysfunkce	FT IMRT	PT	CHO RRP	CHO RALP
Průměr	26,55 %	22,88 %	59,11 %	45,68 %
Směrodatná odchylka	5,92 %	9,15 %	14,90 %	16,82 %
Medián	27,67 %	27,00 %	59,58 %	50,72 %
Maximum	31,64 %	29,24 %	74,67 %	64,97 %
Minimum	19,23 %	12,39 %	42,59 %	17,36 %
Interval spolehlivosti 95 %	20,75 %; 32,35 %	12,52 %; 33,23 %	44,51 %; 73,71 %	30,94 %; 60,42 %



Obrázek 3.6: Erekttilní dysfunkce u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

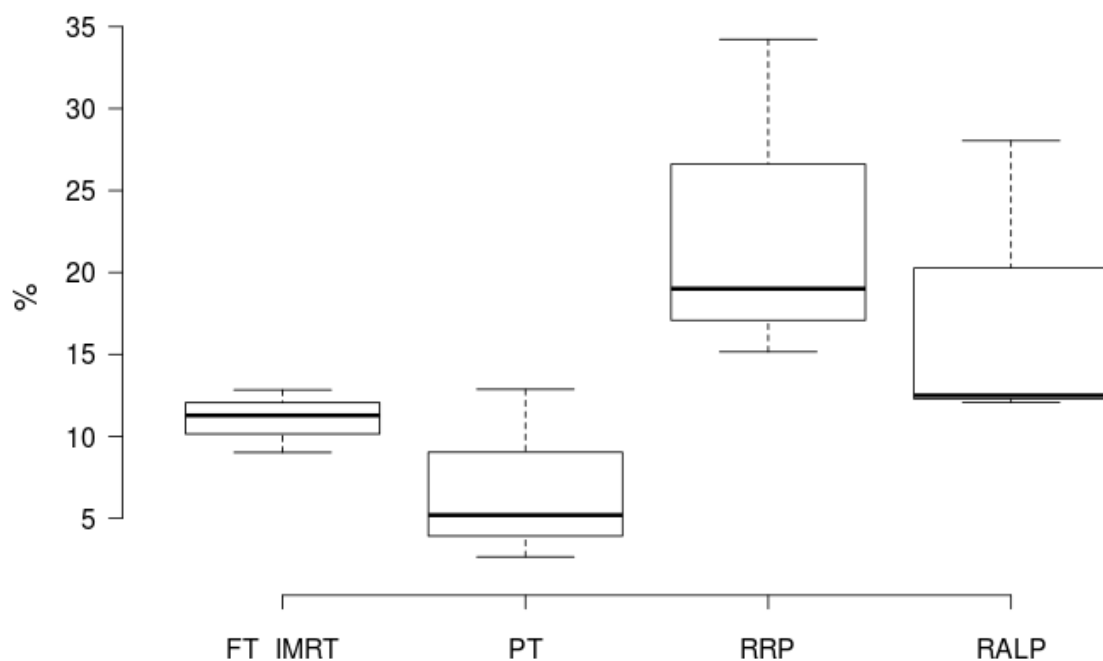
Nejvyšší hodnoty incidence erektilní dysfunkce po léčbě byly zaznamenány u otevřené radikální prostatektomie $59,11 \% \pm 14,90$. Na základě výsledků identifikovaných z literární rešerše lze obecně říci, že výskyt tohoto rizika je dvakrát vyšší u operačních metod než u ozařovacích typů léčby.

3.5.4 Biochemický relaps

Výskyt biochemického relapsu po absolvování daného typu léčby byl analyzován celkem ze 12 studií s mediánem doby sledování 5 let. Klinické riziko BCHR je v tabulce 3.9 a na obrázku 3.7 vyjádřeno jako procento výskytu ve sledovaném souboru pacientů po absolvování léčby.

Tabulka 3.9: Biochemický relaps u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

Biochemický relaps	FT IMRT	PT	CHO RRP	CHO RALP
Průměr	11,05 %	6,91 %	22,80 %	17,54 %
Směrodatná odchylka	1,92 %	5,32 %	10,08 %	9,10 %
Medián	11,28 %	5,20 %	19,01 %	12,50 %
Maximum	12,84 %	12,87 %	34,22 %	28,04 %
Minimum	9,02 %	2,65 %	15,16 %	12,07 %
Interval spolehlivosti 95 %	8,88 %; 13,22 %	0,89 %; 12,93 %	11,39 %; 34,20 %	7,24 %; 19,39 %



Obrázek 3.7: Biochemický relaps u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]

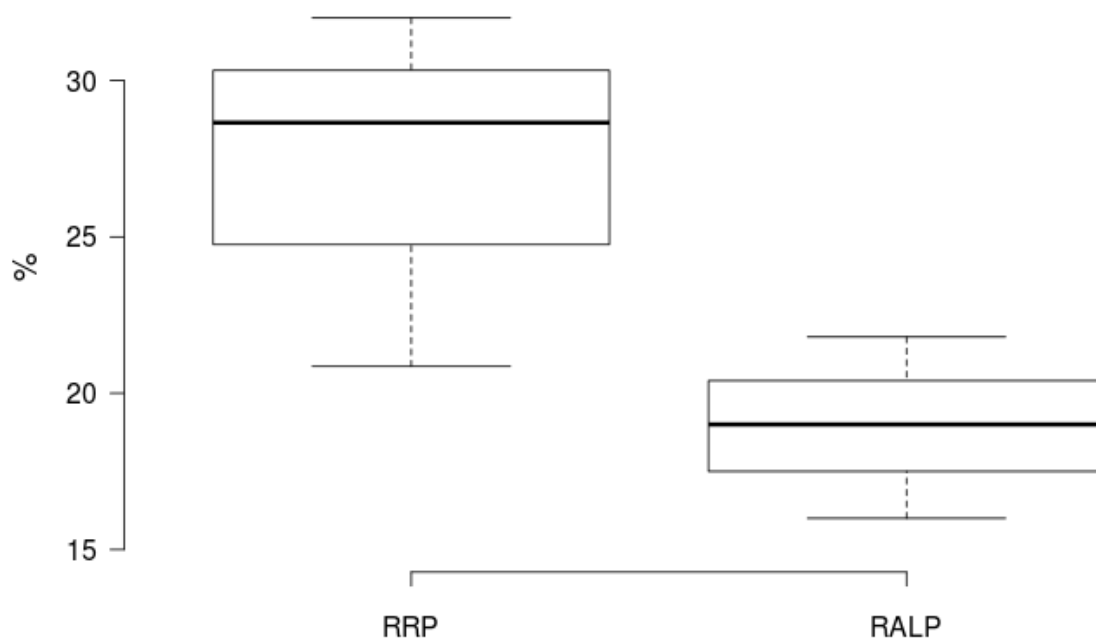
Dle tabulky 3.9 lze konstatovat, že nejnižší zaznamenaný výskyt BCHR je u protonové terapie $6,91 \% \pm 5,32$. To však může být způsobeno nedostatečným počtem dlouhodobých studií. Nejvyšší výskyt $22,80 \% \pm 10,80$ a $17,54 \% \pm 9,10$, byl zaznamenan u obou typů chirurgické léčby, kde může po operaci zůstat mikroskopický zbytek viabilní nádorové tkáně.

3.5.5 Pozitivní chirurgické okraje

Přítomnost pozitivních chirurgických okrajů po operační léčbě byla analyzována ze 6 studií. Toto klinické riziko bylo stanoveno pouze pro chirurgické alternativy léčby, pro ozařovací metody bylo riziko stanoveno jako nulový výskyt. V tabulce 3.10 je uveden procentuální výskyt tohoto rizika u chirurgických typů léčby. Grafické znázornění je na obrázku 3.8.

Tabulka 3.10: Pozitivní chirurgické okraje u chirurgické léčby [zdroj vlastní]

Pozitivní chirurgické okraje	CHO RRP	CHO RALP
Průměr	26,43 %	18,93 %
Směrodatná odchylka	7,88 %	2,90 %
Medián	26,43 %	19,00 %
Maximum	32,00 %	21,80 %
Minimum	20,86 %	16,00 %
Interval spolehlivosti 95 %	15,51 %; 37,35 %	15,65 %; 22,21 %



Obrázek 3.8: Pozitivní chirurgické okraje u chirurgické léčby [zdroj vlastní]

Na základě grafu 3.8 a tabulky 3.10 je patrné, že v klinických studiích vyhledávaných literární rešerší, nejsou významné rozdíly mezi výskytem pozitivních chirurgických okrajů u otevřené a robotické chirurgické operace. Nižší výskyt 18,93 % \pm 2,90 byl zaznamenán u robotické prostatektomie, a byl pravděpodobně způsoben větší přesností při této operaci.

3.6 Váhy kritérií

Pohled pacienta

Váhy kritérií z pohledu pacienta byly vyhodnoceny celkem ze 109 dotazníků. Pacienti hodnotili výskyt klinických rizik na stupnici 0-10 dle významnosti a dopadu na jejich kvalitu života. Hodnoty jsou zaznamenány v tabulce 3.11. Pacienti přiřadili nejvyšší váhu kritériím biochemický relaps – tedy selhání léčby, a konečnému řešení – tedy, že bude nutné po léčbě absolvovat další typ léčby. Nejmenší význam měla podle pacientů délka léčby.

Tabulka 3.11: Váhy kritérií z pohledu pacienta [zdroj vlastní]

GU	GI	Erekttilní dysfunkce	BCHR	Konečné řešení	Délka léčby	Invazivita
7,400	6,906	6,875	10	9,571	5,191	5,824

Názory expertů

Váhy kritérií z pohledu odborníka hodnotilo celkem 9 lékařů z oboru klinické a radiační onkologie a 1 lékař z oboru urologie. Dotazník pro experty byl sestaven pomocí 7 otázek na kvalitu života pacientů s danými klinickými riziky, resp. vlastnostmi léčby. Pro zachování rovnocennosti hodnocení vah kritérií, bylo hodnocení realizováno opět na stupnici 0-10 dle významnosti. Výsledné váhy kritérií jsou uvedeny v tabulce 3.12.

Tabulka 3.12: Váhy kritérií z pohledu expertů [zdroj vlastní]

GU	GI	Erekttilní dysfunkce	BCHR	Konečné řešení	Délka léčby	Invazivita
8,400	7,100	6,600	8,700	9,800	4,000	8,200

Pohled pacientů a expertů byl na některá kritéria velmi odlišný, v jiném se naopak shodovali. Velmi podobně byla hodnocena kritéria GI obtíží, erektilní dysfunkce a konečné řešení onemocnění. Hodnocení kritéria ED mohlo být ovlivněno věkem pacientů, expertní hodnocení ED mohlo ovlivněno pohlavím osloveného experta. Největší rozdíl byl zaznamenán mezi hodnocením invazivity, které pacienti ze svého laického pohledu přikládali menší význam než skupina oslovených expertů. Kritérium délka léčby bylo v obou skupinách hodnoceno jako nejméně významné.

3.6.1 Porovnání vybraných typů léčby

Kritéria GU a GI obtíže, erektilní dysfunkce (ED), biochemický relaps (BCHR) pozitivní chirurgické okraje (PO) byla stanovena na základě výsledků literární rešerše zahraničních studií.

Kritérium délka léčby (DL) bylo stanoveno jako průměr doby trvání daného typu léčby na základě údajů získaných z literatury a zvyklostí konkrétního pracoviště. U chirurgických operací byla uvažována celková doba strávená v nemocnici v souvislosti se zákrokem (pooperační dny).

Kritérium invazivita (Inv.) bylo hodnoceno hodnotu 1, v případě invazivní léčby, hodnotou 0 v případě, že se jedná o léčbu neinvazivní.

Na základě těchto 7 klinických rizik (kritérií) bylo pomocí metody TOPSIS stanoveno výsledné pořadí pro všechny 4 typy léčby (alternativy). Varianta 1 byla realizována s váhy kritérií od pacientů, varianta 2 byla realizována s váhy kritérií, které stanovili experti.

Počáteční rozhodovací matice TOPSIS je uvedena v tabulce 3.13. Dále byla vytvořena normalizovaná rozhodovací matice a výpočet vážené rozhodovací matice dle vzorců uvedených v kapitole 2.2.1. Všechna minimalizační kritéria byla vynásobena -1. Dalším krokem bylo stanovení ideální a bazální varianty, a následně výpočet vzdáleností jednotlivých variant od ideální a bazální varianty (Tabulka 3.14). Na základě výpočtu vzdáleností bylo stanoveno výsledné pořadí variant Tabulka (3.15). Celý postup s výpočty je uveden v příloze D. Stejným způsobem byl vyhodnocen TOSIS var 2 s vahami kritérií stanovenými experty. TOPSIS varianta 2 je uveden v tabulkách 3.16, 3.17 a výsledné pořadí v tabulce 3.18.

Tabulka 3.13: Počáteční rozhodovací matice TOPSIS (var. 1) [zdroj vlastní]

	GU (%)	GI (%)	ED (%)	BCHR (%)	PCHO (%)	DL (dny)	Inv. (ano/ne)
FT IMRT	21,80	19,75	26,55	11,05	0,00	35,00	0,00
PT	15,13	8,31	22,88	6,91	0,00	13,00	0,00
CHO RRP	20,25	4,68	59,11	22,80	27,17	5,00	1,00
CHO RALP	12,65	0,70	45,68	17,54	18,93	3,00	1,00
MIN/MAX	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN
Váhy kritérií	0,143	0,134	0,131	0,194	0,185	0,100	0,113

Tabulka 3.14: Výpočet vzdáleností od bazální a ideální varianty [zdroj vlastní]

Vzdálenost od D

	GU	GI	ED	BCHR	PCHO	DL	Inv.	D-
FT IMRT	0	0	0,002683	0,0051871	0,0230909	0	0,0063495	0,1931596
PT	0,0007154	0,0048548	0,0033233	0,0094815	0,0230909	0,0034202	0,0063495	0,2263528
CHO RRP	0,0013463	0,0084248	0	0	0	0,006359	0	0,1217491
CHO RALP	0,0013463	0,0134612	0,0004565	0,0010393	0,0021217	0,0072361	0	0,1601908

Vzdálenost od H

	GU	GI	ED	BCHR	PCHO	DL	Inv.	D+
FT IMRT	0,0013463	0,0134612	0,0000342	0,0006427	0,0000000	0,0072361	0	0,1507333
PT	0,0000989	0,0021480	0	0	0	0,0007066	0	0,0543465
CHO RRP	0,0009308	0,0005874	0,0033233	0,0094815	0,0230909	0,0000283	0,0063495	0,2092647
CHO RALP	0	0	0,0013165	0,0042425	0,0112137	0	0,0063495	0,1520600

Tabulka 3.15: Výsledné pořadí variant (var. 1) [zdroj vlastní]

Alternativa	Efekt	Procentuální vyjádření	Výsledné pořadí
FT IMRT	0,561685333	69,65 %	2.
PT	0,806388846	100,00 %	1.
CHO RRP	0,367806673	45,61 %	4.
CHO RALP	0,513019646	63,62 %	3.

TOPSIS Varianta 2 (váhy kritérií od expertů)

Tabulka 3.16: Počáteční rozhodovací matice (var. 2) [zdroj vlastní]

	GU (%)	GI (%)	ED (%)	BCHR (%)	PCHO (%)	DL [dny]	Inv. [ano/ne]
FT IMRT	21,80	19,75	26,55	11,05	0,00	35,00	0,00
PT	15,13	8,31	22,88	6,91	0,00	13,00	0,00
CHO RRP	20,25	4,68	59,11	22,80	27,17	5,00	1,00
CHO RALP	12,65	0,70	45,68	17,54	18,93	3,00	1,00
MIN/MAX	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN
Váhy kritérií	0,159	0,134	0,125	0,165	0,186	0,076	0,155

Tabulka 3.17: Výpočet vzdáleností od bazální a ideální varianty (var. 2) [zdroj vlastní]

Vzdálenost od D

	GU	GI	ED	BCHR	PCHO	DL	Inv.	D-
FT IMRT	0	0	0,0024320	0,0037609	0,0231885	0	0,0120595	0,2035705
PT	0,0008830	0,0049151	0,0030123	0,0068746	0,0231885	0,0019452	0,0120595	0,2299528
CHO RRP	0,0000472	0,0085295	0	0	0	0,0036171	0	0,1104258
CHO RALP	0,0016618	0,0136285	0,0004137	0,0007536	0,0021307	0,0041155	0	0,1506779

Vzdálenost od H

	GU	GI	ED	BCHR	PCHO	DL	Inv.	D+
FT IMRT	0,0016618	0,0136285	0,0000310	0,0004660	0	0,0041155	0	0,1410775
PT	0,0001221	0,0021747	0	0	0	0,0004019	0	0,0519488
CHO RRP	0,0011489	0,0005947	0,0030123	0,0068746	0,0231885	0,0000161	0,0120595	0,2165515
CHO RALP	0	0	0,0011933	0,0030761	0,0112611	0	0,0120595	0,1661023

Tabulka 3.18: Výsledné pořadí variant (var. 2) [zdroj vlastní]

Alternativa	Efekt	Procentuální vyjádření	Výsledné pořadí
FT IMRT	0,590661952	72,41%	2.
PT	0,815719952	100,00%	1.
CHO RRP	0,337716918	41,40%	4.
CHO RALP	0,475654543	58,31%	3.

V obou variantách metody TOPSIS bylo vyhodnoceno stejné pořadí alternativ. Ve variantě 2 (expertní hodnocení vah) byl zaznamenán větší rozdíl efektu jednotlivých alternativ léčby. Mezi první alternativou (PT) a poslední alternativou (CHO RRP) byl rozdíl efektu 58,6 % (var. 2), ve variantě 1 byl rozdíl efektu PT a CHO RRP 54,39 %. Na základě těchto výsledků lze tvrdit, že mezi výsledky obou variant TOPSIS není významný rozdíl.

3.7 Postupy léčby

V této kapitole byly analyzovány konkrétní postupy léčby jednotlivých pracovišť, tedy cesta pacienta od stanovení diagnózy po dokončení léčby. Tyto postupy budou dále využity při stanovení nákladů na léčbu pacienta.

3.7.1 IMRT

Postup léčby byl analyzován na základě odborných článků, konzultací s vedoucím oddělení radioterapie, standardních operačních postupů a dalších interních dokumentů pro provádění radioterapie prostaty. Postup léčby je zaznamenán ve schématu níže (obrázek 3.9).

Při první návštěvě radioterapeutického oddělení je pacient vyšetřen radiačním onkologem a seznámen se všemi možnostmi a riziky léčby. Vyšetření zahrnuje podrobné odebrání anamnézy, klinické vyšetření per rectum, přípravu žádanek na další vyšetření a seznámení pacienta s plánem léčby. Postup léčby u pacientů s karcinomem prostaty se volí na základě rozsahu onemocnění a provádí se dle schváleného léčebného protokolu pracoviště.

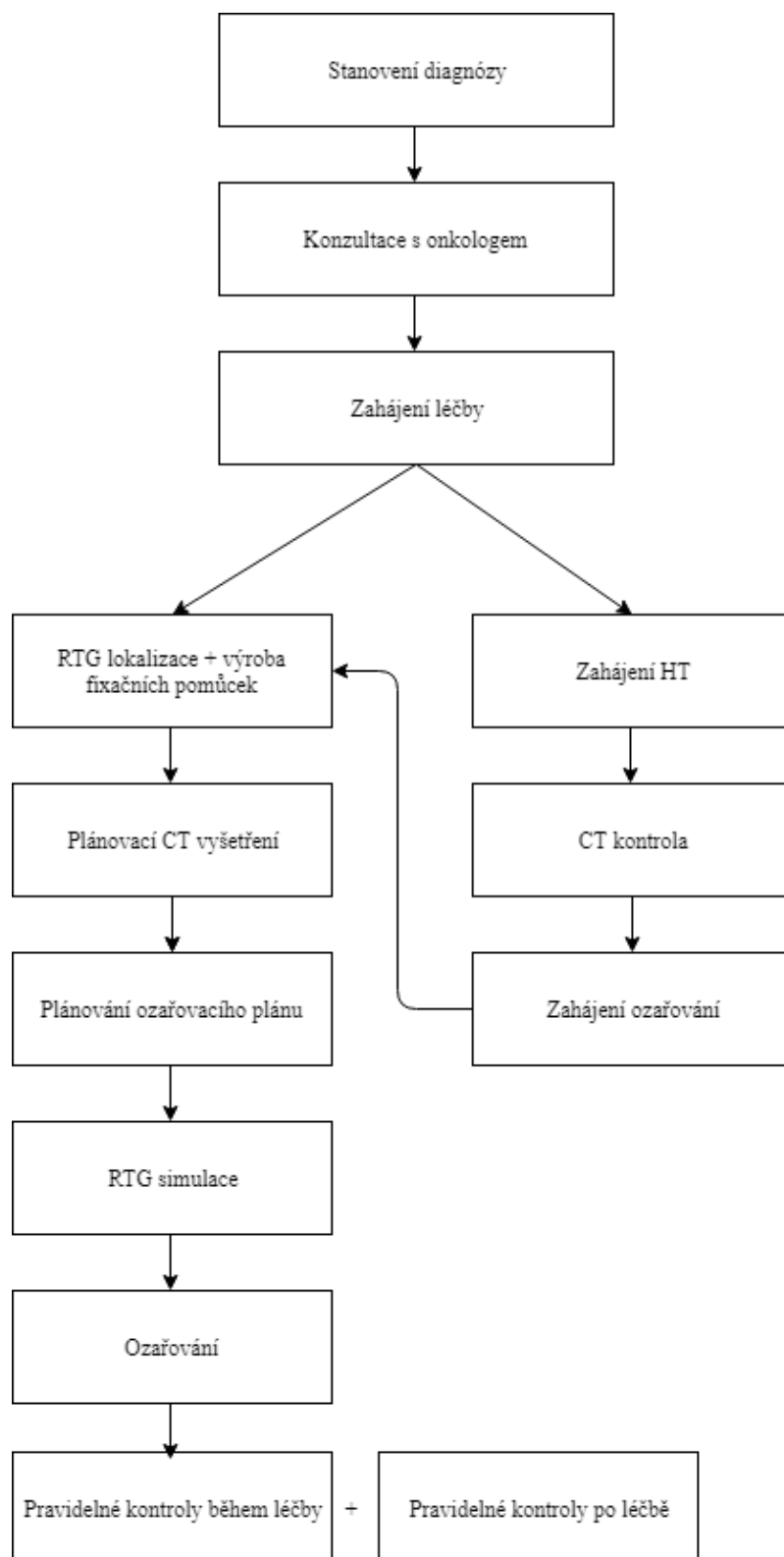
Prvním krokem pro zahájení léčby je lokalizace cílového objemu, kdy je pacientovi navrhnutá optimální ozařovací poloha a vytvořena fixační termoplastická maska. Pacient je zpravidla uložen v poloze na zádech, s rukama na prsou, a oblast pánve je fixována 6 bodovou maskou. Následně jsou pořízeny skiagrafické snímky a zakresleny lokalizační značky pro uložení pacienta. Následuje plánovací CT vyšetření oblasti pánve v ozařovací poloze s fixační maskou.

Po tomto vyšetření provede lékař zakreslení cílových objemů a kritických orgánů. Při ozáření prostaty jsou kritickými orgány- rektum, močový měchýř, střevní kličky, hlavice femuru a bulbus penisu. Zakreslení se provádí na fúzovaných snímcích z plánovacího vyšetření a dalších vyšetřovacích modalit, např. magnetické rezonance, která je pro zobrazení prostaty vhodnější. Pro vytváření ozařovacího plánu pro IMRT se používá inverzní plánování, kdy jsou nejprve určeny požadované parametry ozáření a systém následně navrhuje vhodné úhly ozařovacích polí. Ozáření IMRT probíhá zpravidla ze 4 až 6 různých polí. Parametry plánu se optimalizují, aby byl co nejlépe

prozářen cílový objem a zároveň šetřeny kritické orgány. Následuje kontrola dávkově objemových histogramů a schválení ozařovacího plánu.

Po zhotovení ozařovacího plánu se v případě IMRT provede jeho simulace na RTG simulátoru. Pacient je uložen do ozařovací polohy, fixován maskou a jsou pořízeny RTG snímky. Tyto snímky následně slouží k verifikaci polohy pacienta před ozářením. Ozáření probíhá každý všední den přibližně ve stejnou hodinu. Pacient by měl být řádně vyprázdněn, a před ozářením by měl dostatečně pít. Náplň močového měchýře hraje významnou roli při snížení dávky na stěnu močového měchýře.

Pacient dochází celkem na 37 frakcí záření (konkrétní frakcionace závisí na individuálním ozařovacím plánu) a jedenkrát týdně na kontrolu k radiačnímu onkologovi. Po dokončení léčby je pacient sledován v pravidelných intervalech dle zvyklosti pracoviště.



Obrázek 3.9 Schéma postupu léčby IMRT [zdroj vlastní]

3.7.2 Protonová terapie

Postup léčby byl analyzován na základě konzultací s vedoucím oddělení protonové léčby a s radiačními onkology. Dále byly ke stanovení procesu léčby využity interní dokumenty pro provádění radioterapie prostaty a standardní operační postupy. Schéma léčby je znázorněno na obrázku 3.10.

Při první návštěvě Protonového centra pacient přichází na vstupní vyšetření, kde je radiačním onkologem informován o možnostech léčby. Vyšetření zahrnuje podrobné odebrání anamnézy, klinické vyšetření per rektum a přípravu žádanek na další vyšetření. U každého pacienta je v nejbližším možném termínu provedena MR pánve se zaměřením na prostatu – lokalizace tumoru a posouzení extrakapsulárního šíření (T2 zobrazení). Individuálně je indikováno vyšetření CT při postižení paraaortálních uzlin či PET/CT s cholinem pro objasnění nálezu a vyloučení generalizace. Po provedení doplňujících vyšetření lékař rozhodne, zda je pacient pro léčbu vhodný.

Před zahájením léčby je nutností implantace zlatých zrn do prostaty. Tento zákrok provádí urolog a je zcela ambulantní. Pacient leží na levém boku a zrna se zavádí pod ultrazvukovou kontrolou pomocí speciálního zavaděče přes rektum. Příprava pacienta zahrnuje důkladné vyprázdnění, a den před zákrokem užití antibiotik, aby nedošlo k následné infekci. Pokud pacient užívá léky na ředění krve, jsou mu vysazeny či nahrazeny injekční formou léku. Pokud se po zákroku neobjeví v moči krev, je pacient cca po 2 hodinách propuštěn domů.

Dalším krokem je provedení lokalizačního CT vyšetření po 2,5 mm řezech, bez podání kontrastní látky. Současně je před vyšetřením pacient uložen do ozařovací polohy a vytvořena 6 bodová termoplastická maska. Jsou zakresleny lokalizační značky, které se značí RTG kontrastními markery pro identifikaci polohy pacienta. Rektum by mělo být prázdné, a při zjištění dilatace rekta je nutno opakovat lokalizační CT po klyzmatu. Močový měchýř by měl být naopak naplněn, je tak zajištěna reprodukovatelná poloha prostaty a semenných váčků. Zároveň se tak minimalizuje dávka střevní kličky a je menší objem ozářené tkáně močového měchýře.

Po lokalizaci následuje konturace ozařovacího objemu a kritických struktur lékařem na fúzovaných snímcích z MR a lokalizačního CT. Na základě definovaného objemu radiologický fyzik v plánovacím systému naplánuje ozařovací plán a optimalizuje potřebné parametry. Ozáření prostaty protony probíhá zpravidla ze dvou protilehlých polí. Hodnocení plánu se provádí pomocí dávkově objemových histogramů. Po vytvoření plánu je pacient pozván na CT simulační vyšetření, kde se zakreslí značky pro ozáření dle vytvořeného plánu. Následně je simulační vyšetření schváleno radiologickým fyzikem, a v ten samý den pacient podstupuje první frakci ozáření.

Před každým ozářením je nutná základní příprava pacienta – vyprázdněné rektum a dostatečně naplněný močový měchýř (pacient přichází před svým objednaným časem a vypije 2-3 kelímky vody). Pokud je močový měchýř nedostatečně nebo naopak více

naplněn, dochází ke změně polohy prostaty, a na verifikačních snímcích jsou zjištěny velké odchylky od polohy ozařovaného objemu. Pacient je tak znovu odeslán do čekárny, kde se „dopije“ kelímkem vody, nebo vyprázdní močový měchýř a příprava s náplní močového měchýře začíná znovu. Ozáření probíhá v 5, 19 nebo 21 frakcích, podle rizikovosti onemocnění pacienta.

A) Low risk karcinom prostaty

- 36,25 Gy/5 fr/2 týdny (záření probíhá ob den)

B) Riziko postižení pánevních lymfatických uzlin <15%

- 63 Gy/21 fr/5 fr týden (3 Gy/frakci)

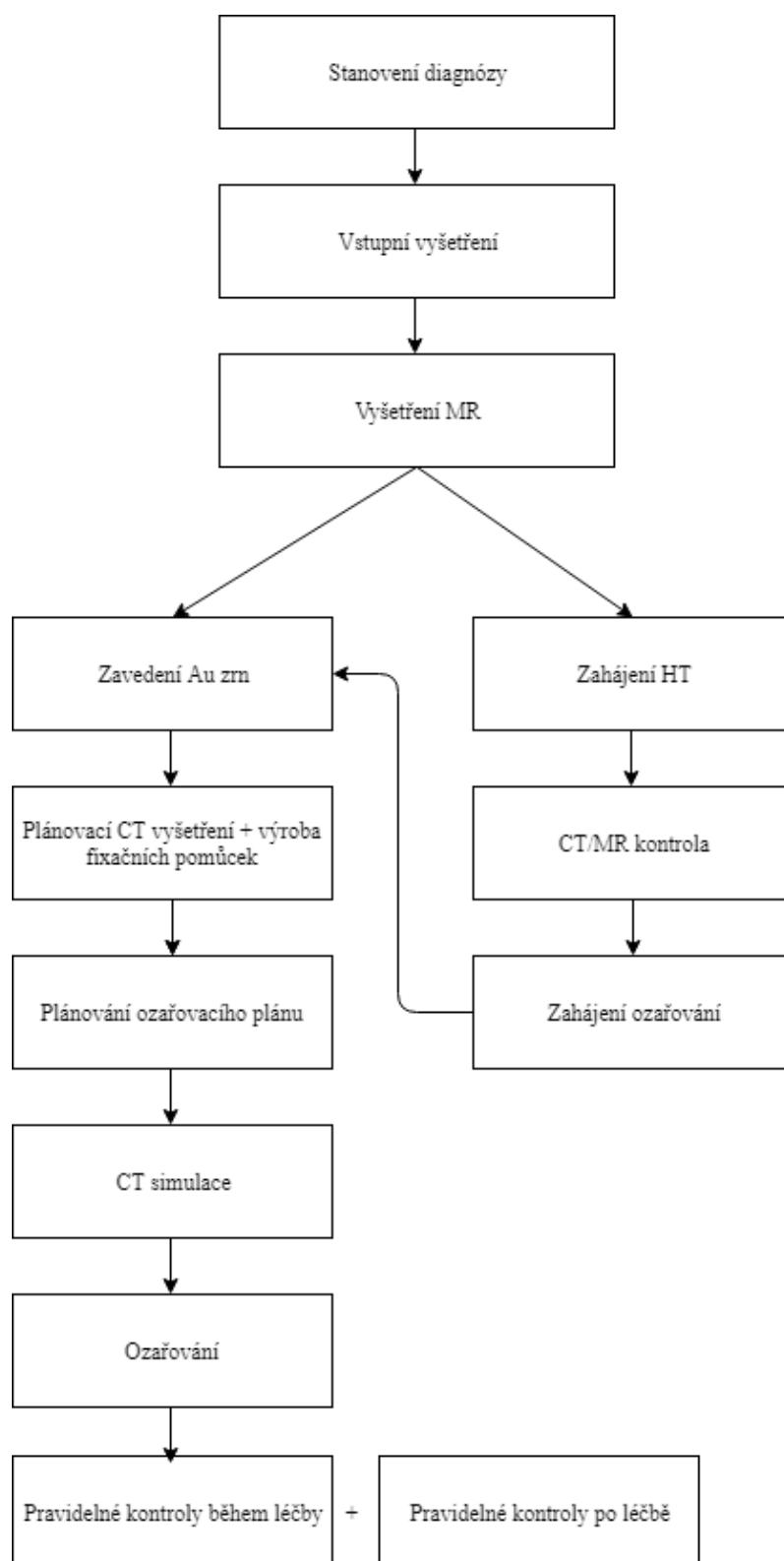
C) Riziko postižení pánevních lymfatických uzlin >15%

- 63 CGE/21 fr/5 fr týden (3 CGE na frakci) pro PTV1
- 48,3 Gy/21 fr/5 fr týden (2,3 CGE na frakci) pro PTV2

D) Adjuvantní RT:

- 57 CGE/19 fr

Během léčby pacient dochází jedenkrát za týden na průběžné kontroly. Další kontroly probíhají prvním a druhém roce každých 3-6 měsíců, třetí až pátý rok každých 6 měsíců, a od pátého roku 1x ročně.



Obrázek 3.10: Schéma postupu protonové léčby [zdroj vlastní]

3.8 Stanovení nákladů

V diplomové práci byl proveden odhad nákladů na jednotlivé typy léčby karcinomu prostaty z pohledu zdravotnického zařízení. Na základě analýzy procesu léčby byly vyhodnoceny celkové náklady na léčbu jednoho pacienta. Dále byly vyčísleny náklady z pohledu plátce zdravotní péče. Byly porovnány náklady protonové a fotonové léčby karcinomu prostaty a vyhodnocena nákladová efektivita těchto typů léčby. Dále byl porovnán rozdíl mezi náklady zdravotnického zařízení a náklady plátce zdravotní péče, a také rozdíl nákladů na léčbu v ČR a v zahraničí.

Náklady byly stanoveny pro optimistickou, realistickou a pesimistickou variantu. Do celkového odhadu nákladů byly zahrnuty pořizovací náklady na dané technologie, servisní náklady, režijní náklady, personální náklady, materiální náklady, náklady na doplňující diagnostická vyšetření a náklady na plánování a verifikaci ozařovací polohy. Pro odhad kapacity a celkových nákladů byla určena životnost jednotlivých přístrojů.

3.8.1 Pořizovací ceny přístrojů

Pořizovací ceny přístrojů byly odhadnuty z reálných podkladů veřejných zakázek a kupních smluv uzavřených za účelem plnění veřejné zakázky mezi dodavatelem a zdravotnickým zařízením. Konkrétní čísla a parametry veřejných zakázek jsou uvedeny v příloze C. Cena protonové technologie byla stanovena odhadem na základě průměrných pořizovacích cen v zahraničních studiích a na základě interních informací firmy zajišťující tuto technologii, protože dosud bylo v České republice vybudováno pouze jedno zdravotnické zařízení provozující tuto technologii. Pro odhad pesimistické varianty byla použita nejvyšší pořizovací cena, pro odhad optimistické naopak nejnižší. Realistické náklady byly stanoveny průměrnou pořizovací cenou ze všech veřejných zakázek o koupi daného přístroje. Dále byly stanoveny průměrné roční náklady na servis pomocí procentuálního odhadu z pořizovací ceny přístroje a analýzy smluv o zajištění servisních prací.

Pořizovací náklady protonové technologie byly analyzovány ze třech nákladových studií v letech 2010-2014 (tabulka 3.19). Tyto náklady byly přepočteny na Kč v závislosti na kurzu měny v příslušném roce. Cenu nelze stanovit obdobně jako u IMRT pro jeden ozařovač, ale součástí pořizovací ceny je cyklotron a další nákladná zařízení, které se podílí na vzniku a úpravě protonového svazku. Průměrně v těchto centrech bývají 4 protonové ozařovače, a podle toho byly uvedené pořizovací ceny upraveny v dalších výpočtech.

Tabulka 3.19: Pořizovací náklady pracoviště protonové terapie [zdroj vlastní]

Pracoviště	Rok	Stát	Pořizovací cena	Měna	Kurz	Přepočet (Kč)
The University of Pennsylvania	2010	USA	144 000 000	USD	19,111	2 751 984 000
The Hampton University Proton Therapy Institute in Virginia	2010	USA	225 000 000	USD	19,111	4 299 975 000
California	2014	USA	180 000 000	USD	20,746	3 734 280 000

Pořizovací ceny lineárního urychlovače s technologií IMRT byly analyzovány z pěti kupních smluv uzavřených v letech 2015-2017 (tabulka 3.20). V prvních třech případech se jednalo o totožný přístroj s obdobným doplňky, v dalších dvou případech se jednalo o srovnatelný typ přístroje od jiného výrobce, avšak s obdobnými parametry a vybavením. Bylo zjištěno, že každá smlouva o nákupu ozařovače zahrnuje do celkové ceny jiné příslušenství, doplňková zařízení, softwary či servisní služby, a nelze tedy vyčíslit samostatnou cenu lineárního urychlovače. Záruční doba byla pro všechny součásti dodávky 24 měsíců. U komparátoru (protonová technologie) byly taktéž do pořizovací ceny zahrnuty náklady na další komponenty.

Tabulka 3.20: Pořizovací náklady lineárního urychlovače s IMRT [zdroj vlastní]

Zařízení	Místo	Rok	Cena vč. DPH (Kč)
Linac TrueBeam	Masarykův onkologický ústav	2017	107 628 653
Linac TrueBeam	Nemocnice České Budějovice	2015	109 296 880
Linac TrueBeam	Masarykův onkologický ústav	2015	99 962 951
Linac Elekta Synergy XVI	KNTB Zlín	2015	67 094 500
Linac Elekta VersaHD	Nemocnice Na Bulovce	2017	79 853 950

Náklady na diagnostická a doplňující vyšetření související se zahájením léčby byly také započítány do nákladů pro jednotlivé typy léčby. Opět bylo nutné analyzovat

pořizovací ceny jednotlivých přístrojů (CT, MR, RTG simulátor) z kupních smluv a veřejných zakázek a dále byl stanoven odhad ceny jejich pravidelného servisu.

Pořizovací ceny CT přístroje byly analyzovány ze čtyř kupních smluv uzavřených v letech 2015-2018 (tabulka 3.21). Ve všech případech se jednalo o diagnostická zařízení, ale lze je použít i pro tento účel. Plánování radioterapie neklade příliš vysoké nároky na parametry CT přístroje, nutností však je velký průměr gantry, kvůli ozařovacím pomůckám používaným při radioterapii.

Protože v posledních letech si žádné zdravotnické zařízení nepořizovalo RTG simulátor, nebylo možné analyzovat žádnou kupní smlouvu o plnění veřejné zakázky. Pořizovací cena RTG simulátoru, ve všech třech variantách (18 634 000 Kč, 20 933 000 Kč, 22 820 600 Kč), byla převzata s diplomové práce Bc. Veroniky Zukalové [99], která analyzovala ceny radioterapeutických přístrojů v ČR.

Tabulka 3.21: Pořizovací náklady CT přístroje [zdroj vlastní]

Zařízení	Místo	Rok	Cena vč. DPH (Kč)
Ge Optima	Nemocnice Rokycany	2015	14 200 000
Aquilion Prime	Nemocnice Tábor	2018	13 273 700
Phillips Brilliance	Thomayerova nemocnice	2016	18 960 700
Siemens Somatom Perspective	Nemocnice Přerov	2017	11 426 635

Náklady na pořízení magnetické rezonance v tabulce 3.22 byly analyzovány ze čtyř kupních smluv plnicích veřejné zakázky pro nákup magnetické rezonance v letech 2015-2016. Ve všech případech se jednalo o magnetickou rezonanci 1,5 T, další parametry byly taktéž srovnatelné.

Tabulka 3.22: Pořizovací náklady magnetické rezonance [zdroj vlastní]

Zařízení	Místo	Rok	Cena vč. DPH (Kč)
Philips Ingenia 1,5 T	Nemocnice Opava	2016	32 549 000
Toshiba 1,5 T	Nemocnice Litoměřice	2016	26 583 700
Philips Ingenia 1,5 T	Nemocnice Jindřichův Hradec	2017	26 997 856
Siemens Magnetom 1,5 T	Nemocnice Šumperk	2016	27 321 800

V tabulce 3.23 je uveden přehled pořizovacích nákladů jednotlivých přístrojů. Nejvyšší pořizovací náklady byly stanoveny u protonové technologie. Vysoké pořizovací náklady jsou však částečně kompenzovány dlouhou životností, odhadovanou až na 30 let. Životnost lineárního urychlovače je odhadována pouze na 10 let.

Tabulka 3.23: Souhrnná tabulka pořizovací ceny přístrojů/technologie [zdroj vlastní]

Pořizovací ceny přístrojů ve 3 variantách (Kč)			
	Optimistická	Realistická	Pesimistická
Lineární urychlovač	67 094 500	92 767 386	109 296 880
Protonová technologie	2 751 984 000	3 595 413 000	4 299 975 000
CT	11 426 635	14 465 258	18 960 700
Magnetická rezonance	26 583 700	28 363 089	32 549 000
RTG simulátor	18 634 000	20 933 000	22 820 600

3.8.2 Personální náklady

Personální náklady na léčbu jednoho pacienta byly vyhodnoceny dle analýzy postupu léčby v daném zdravotnickém zařízení, a časové dotace jednotlivých procesů byly konzultovány s vedoucími pracovníky. Výše personálních nákladů na jednotlivé

pracovníky byla stanovena dle průměrných hodinových výdělků uvedených v Informačním systému o průměrných výdělcích (ISPV) Ministerstva práce a sociálních věcí České republiky. Dále se personální náklady upravovaly dle časové dotace na jednotlivé procesy v léčbě, a konkrétního personálního obsazení při daném procesu léčby. Podrobný popis procesů a nákladů je uveden v tabulkách č. 3.24, 3.25 a 3.26. Pro optimistickou variantu byl PHV snížen o 25 %, pro realistickou variantu průměrný hodinový výdělek a pro pesimistickou variantu byl PHV zvýšen o 25 %. Celkové personální náklady jsou vypočteny jako superhrubý plat, a nebyly uvažovány příplatky za přesčas, státní svátky ani odměny.

Realistické personální náklady na fotonovou a protonovou terapii (provedení ve 21 frakcích) jsou téměř shodné, menší náklady byly spočteny u protonové terapie v 5 frakcích. U protonové terapie byly náklady navýšeny o proces zavedení Au zrn, proces vyšetření MR, a delší proces plánování a zakreslování KO. Byl také zohledněn odlišný čas pro konturaci struktur kritických orgánů a plánování ozařovacího plánu, v závislosti na rozsahu plánování u nízkorizikového a vysocerizikového onemocnění, resp. 5 a 21 frakcí. Vysocerizikový karcinom prostaty je zářen s dalšími strukturami (SV, LU) a proto je časová náročnost některých procesů delší, což bylo v nákladech zohledněno. U fotonové terapie se největší nákladovou položkou staly náklady na personál při každé z 37 frakcí ozáření.

Tabulka 3.24: Personální náklady PT (5 frakcí) – realistická varianta [zdroj vlastní]

Proces	Personál	Čas (min)	Počet pracovníků	Superhrubý PHV	Celkem za 1 proces	Počet procesů	Celkem náklady
Vstupní vyšetření	Radiační onkolog	45	1	401,20 Kč	300,90 Kč	1	300,90 Kč
Vyšetření MR	Radiologický asistent	40	2	233,96 Kč	311,95 Kč	1	311,95 Kč
	Lékař - radiodiagnostik	20	1	401,20 Kč	133,73 Kč	1	133,73 Kč
Konzultační vyšetření	Radiační onkolog	20	1	401,20 Kč	133,73 Kč	1	133,73 Kč
Zavedení zrn	Lékař - urolog	30	1	401,20 Kč	200,60 Kč	1	200,60 Kč
	Zdravotní sestra	30	1	245,76 Kč	122,88 Kč	1	122,88 Kč
CT lokalizace + výroba fixační pomůcky	Radiologický asistent	30	2	233,96 Kč	233,96 Kč	1	233,96 Kč
	Radiační onkolog	5	1	401,20 Kč	33,43 Kč	1	33,43 Kč
Zakreslení objemů	Radiační onkolog	180	1	401,20 Kč	1 203,59 Kč	1	1 203,59 Kč
Plánování ozařovacího plánu	Radiologický fyzik	200	1	398,11 Kč	1 327,05 Kč	1	1 327,05 Kč
CT simulace	Radiologický asistent	15	2	233,96 Kč	116,98 Kč	1	116,98 Kč
1 frakce ozáření	Radiologický asistent	20	3	233,96 Kč	233,96 Kč	5	1 169,82 Kč
	Radiační onkolog	5	1	401,20 Kč	33,43 Kč	1	33,43 Kč
	Radiologický fyzik	5	1	398,11 Kč	33,18 Kč	1	33,18 Kč
Pravidelné kontroly	Radiační onkolog	15	1	401,20 Kč	100,30 Kč		100,30 Kč
Výstupní vyšetření	Radiační onkolog	20	1	401,20 Kč	133,73 Kč	1	133,73 Kč
Personální náklady celkem - realistická varianta PT (5 frakcí)							5 589,26 Kč

Tabulka 3.25: Personální náklady PT (21 frakcí) – realistická varianta [zdroj vlastní]

Proces	Personál	Čas (min)	Počet pracovníků	Superhrubý PHV	Celkem za 1 proces	Počet procesů	Celkem náklady
Vstupní vyšetření	Radiační onkolog	45	1	401,20 Kč	300,90 Kč	1	300,90 Kč
Vyšetření MR	Radiologický asistent	40	2	233,96 Kč	311,95 Kč	1	311,95 Kč
	Lékař - radiodiagnostika	20	1	401,20 Kč	133,73 Kč	1	133,73 Kč
Konzultační vyšetření	Radiační onkolog	20	1	401,20 Kč	133,73 Kč	1	133,73 Kč
Zavedení zrn	Lékař - urolog	30	1	401,20 Kč	200,60 Kč	1	200,60 Kč
	Zdravotní sestra	30	1	245,76 Kč	122,88 Kč	1	122,88 Kč
CT lokalizace + výroba fixační pomůcky	Radiologický asistent	30	2	233,96 Kč	233,96 Kč	1	233,96 Kč
	Radiační onkolog	5	1	401,20 Kč	33,43 Kč	1	33,43 Kč
Zakreslení objemů	Radiační onkolog	280	1	401,20 Kč	1 872,25 Kč	1	1 872,25 Kč
Plánování ozařovacího plánu	Radiologický fyzik	240	1	398,11 Kč	1 592,46 Kč	1	1 592,46 Kč
CT simulace	Radiologický asistent	15	2	233,96 Kč	116,98 Kč	1	116,98 Kč
1 frakce ozáření	Radiologický asistent	20	3	233,96 Kč	233,96 Kč	21	4 913,24 Kč
	Radiační onkolog	5	1	401,20 Kč	33,43 Kč	1	33,43 Kč
	Radiologický fyzik	5	1	398,11 Kč	33,18 Kč	1	33,18 Kč
Pravidelné kontroly	Radiační onkolog	15	1	401,20 Kč	100,30 Kč	3	300,90 Kč
Výstupní vyšetření	Radiační onkolog	20	1	401,20 Kč	133,73 Kč	1	133,73 Kč
Personální náklady celkem - realistická varianta PT (21 frakcí)							10 467,35 Kč

Tabulka 3.26: Personální náklady FT - realistická varianta [zdroj vlastní]

Proces	Personál	Čas [min]	Počet pracovníků	PHV	Celkem za 1 proces	Počet procesů	Celkem náklady
Vyšetření radiačním onkologem	Radiační onkolog	30	1	401,20 Kč	200,60 Kč	1	200,60 Kč
RTG lokalizace + výroba fixační pomůcky	Radiologický asistent	30	2	233,96 Kč	233,96 Kč	1	233,96 Kč
Plánovací CT	Radiologický asistent	15	2	233,96 Kč	116,98 Kč	1	116,98 Kč
Zakreslení objemů	Radiační onkolog	150	1	401,20 Kč	1 002,99 Kč	1	1 002,99 Kč
Plánování ozařovacího plánu	Radiologický fyzik	180	1	398,11 Kč	1 194,34 Kč	1	1 194,34 Kč
RTG simulace	Radiologický asistent	45	2	233,96 Kč	350,95 Kč	1	350,95 Kč
1 frakce ozáření	Radiologický asistent	15	3	233,96 Kč	175,47 Kč	37	6 492,50 Kč
Pravidelné kontroly	Radiační onkolog	10	1	401,20 Kč	66,87 Kč	7	468,06 Kč
Personální náklady celkem - realistická varianta FT							10 467,35 Kč

3.8.3 Materiální náklady

Materiální náklady radioterapie byly analyzovány po konzultaci s radiačním onkologem, radiologickým fyzikem, vedoucím radiologickým asistentem a zdravotními sestrami urologické ambulance. Cena jednotlivých položek byla stanovena dle aktuálních cen od dodavatele zdravotnického materiálu. V první tabulce 3.27 jsou uvedeny materiální náklady na zavedení zlatých markerů do prostaty, které se používají při verifikaci ozařovací polohy pacienta. V tabulce 3.28 a 3.29 jsou uvedeny další materiální náklady na diagnostická vyšetření a proces protonové a fotonové léčby. Pro optimistickou variantu byly celkové realistické náklady sníženy o 25 %, pro realistickou variantu byly celkové realistické náklady zvýšeny o 25 %.

Tabulka 3.27: Materiální náklady - zavedení Au zrn – realistická varianta [zdroj vlastní]

	Materiál	Cena za balení (Kč)	Velikost balení	Cena za jednotku (Kč)	Spotř. množství	Cena celkem (Kč)
Zavedení Au zrn	Rukavice vyšetřovací	123,76	200	0,62	4	2,48
	Ultrazvukový gel	17,90	260	0,07	10	0,69
	Buničina	799,00	12000	0,07	15	1,00
	Prezervativ	378,00	100	3,78	1	3,78
	Kelímek na moč	39,00	100	0,39	1	0,39
	Emitní miska jednorázová	-	-	1,40	1	1,40
	Gold Anchor Marker	-	-	1 318,46	3	3 955,38
	Celkové materiální náklady – realistická varianta zavedení Au zrn					

Tabulka 3.28: Materiální náklady - proces PT – realistická varianta [zdroj vlastní]

Proces	Materiál	Cena za balení (Kč)	Velikost balení	Cena za jednotku (Kč)	Spotř. množství	Cena celkem (Kč)
Vstupní vyšetření	Rukavice vyšetřovací	123,76	200	0,62	2	1,24
Vyšetření MR	Rukavice Nitrilex	150,00	200	0,75	2	1,50
	Kanyla B.Braun	1 149,00	50	22,98	1	22,98
	Stříkačka	121,00	100	1,21	1	1,21
	Hadička 45 cm	130,00	20	6,50	1	6,50
	Dezinfekce	-	-	-	-	1,50
	Tampon stáčený	92,00	100	0,92	2	1,84
	Náplast	54,00	50	1,08	1	1,08
	Špunty do uší	1 500,00	1000	1,50	2	3,00
	Gadovist 10 ml	7 654,09	5	1 530,82	1	1530,82
CT lokalizace	Maska fixační	-	-	2 010,89	1	2 010,89
Pravidelné kontroly	Rukavice	123,76	200	0,62	2	1,24
Celkové materiální náklady – realistická varianta PT						3 583,79 Kč

Tabulka 3.29: Materiální náklady FT - realistická varianta [zdroj vlastní]

Proces	Materiál	Cena za balení (Kč)	Velikost balení	Cena za jednotku (Kč)	Spotřebované množství	Cena celkem (Kč)
Vstupní vyšetření	Rukavice	120,00	200	0,60	2	1,20
RTG lokalizace+ výroba fixační pomůcky	Maska fixační	-	-	1 760,00	1	1 760,00
Pravidelné kontroly	Rukavice	120,00	200	0,60	2	1,20
Celkové materiální náklady – realistická varianta FT						1 762,40 Kč

3.8.4 Servisní náklady

Na základě odborných studií a veřejných zakázek byl stanoven odhad pozáručních servisních nákladů. Náklady byly vypočteny jako procentuální podíl známé pořizovací ceny přístroje. Na základě procentuálního podílu servisních nákladů zjištěných ze smluv o poskytování servisu, byly stanoveny tři reprezentativní hodnoty, které byly využity k odhadu servisních nákladů pro protonovou technologii a IMRT v optimistické, realistické a pesimistické variantě. Pro PT byl procentuální podíl z pořizovací ceny stanoven jako 0,5 %, 2 % a 4 %. Pro fotonovou terapii byly stanoveny podíly 3 %, 5 % a 7 %. Doba životnosti protonové technologie se přepokládá až 30 let, oproti lineárnímu urychlovači, jehož životnost je 10 let. Doba pro výpočet servisních nákladů byla u FT 8 let, z důvodu dvouletého bezplatného záručního servisu, který je pro lineární urychlovač poskytován. Pro výpočet servisních nákladů PT byla uvažována celková doba životnosti, protože v tomto případě není poskytován bezplatný záruční servis. Náklady na pozáruční servis CT a magnetické rezonance byly vyčísleny též na základě odhadu procentuálního podílu pořizovací ceny, konkrétně 3 %, 5 % a 7 % z pořizovací ceny. Doba životnosti CT i MR byla uvažována 8 let a bezplatný pozáruční servis 2 roky. Celkové servisní náklady zaplacené po dobu životnosti přístrojů jsou shrnuty v tabulkách 3.30 a 3.31.

Tabulka 3.30: Servisní náklady terapeutických přístrojů [zdroj vlastní]

Servisní náklady terapeutických přístrojů ve 3 variantách			
	Optimistická (Kč)	Realistická (Kč)	Pesimistická (Kč)
Fotonová terapie (roční náklady)	2 783 021	4 638 369	6 493 717
Protonová terapie (roční náklady)	17 977 065	71 908 260	143 816 520
Celkem servis po dobu životnosti FT	22 264 172	37 106 954	51 949 736
Celkem servis po dobu životnosti PT	539 311 950	2 157 247 800	4 314 495 600

Tabulka 3.31: Servisní náklady diagnostických přístrojů [zdroj vlastní]

Servisní náklady diagnostických přístrojů ve 3 variantách			
	Optimistická (Kč)	Realistická (Kč)	Pesimistická (Kč)
Plánovací CT	433 957	723 262	1 012 568
Magnetická rezonance	850 892	1 418 154	1 985 416
RTG simulátor	627 990	1 046 650	1 465 310
Celkem servis plánovací CT	3 471 662	5 786 103	8 100 544
Celkem servis MR	6 807 141	11 345 235	15 883 329
Celkem servis RTG simulátor	6 279 900	10 466 500	14 653 100

3.8.5 Režijní náklady

Režijní náklady byly stanoveny jako procentuální odhad z celkových nákladů. Pro každou z variant byly režijní náklady stanoveny jako 20 % z celkových nákladů dané varianty.

3.8.6 Náklady na 1 intervenci

Uvažovaná životnost diagnostických přístrojů byla 8 let. Počet použití za rok u plánovacího CT byl převzat z reálných informací Protonového centra v Praze. Vytíženost magnetické rezonance, RTG simulátoru a lineárního urychlovače byla převzata ze zdravotnické ročenky České republiky 2016. Náklady byly vyčísleny v optimistické, realistické a pesimistické variantě. Vytíženost a životnost jednotlivých diagnostických přístrojů je uvedena v tabulce 3.32.

Tabulka 3.32: Vytíženost diagnostických přístrojů [zdroj vlastní]

Přístroj	Životnost	Počet zákroků/rok
Plánovací CT	8	3772
Magnetická rezonance	8	5847
RTG simulátor	10	3582

Počty pacientů pro výpočet nákladů byly pro oba typy léčby odvozeny z reálných údajů o vytíženosti přístroje. Počet výkonů na lineárním urychlovači za rok byl převzat ze Zdravotnické ročenky 2016 ÚZIS. Uvažujeme-li u lineárního urychlovače 47 601 výkonů, a pacient s karcinomem prostaty obdrží celkovou dávku v průměru ve 37 frakcích (každá frakce je 4-6 polí, resp. výkonů), je kapacita 1 lineárního urychlovače 214 pacientů s touto diagnózou (při ozařování ze 6 polí). U protonové léčby nejsou ve zdravotnické ročence o počtu frakcí k dispozici žádné informace, proto byl počet frakcí převzat z výkazů výkonů za rok 2017 přímo na pracovišti protonové terapie. Za 1 rok bylo na všech ozařovnách provedeno 17 677 frakcí. Vytíženost terapeutických přístrojů je uvedena v tabulce 3.33. Budeme-li uvažovat ozáření prostaty s průměrným počtem frakcí (50 % pacientů hypofrakcionovaný režim a 50 % pacientů standardní frakcionace), je kapacita jedné ozařovny 340 pacientů. Maximální vytíženost ozařovače ve standardní pracovní době je přibližně až 540 pacientů s touto diagnózou za rok. Tyto počty pacientů jsou odvozeny pouze pro účely této diplomové práce, kde se uvažuje pouze jedna diagnóza, průměrný počet frakcí a průměrný počet dní v roce. Nejsou započítány provozní odstávky přístrojů, poruchy ani svátky. Ve skutečnosti je na každém přístroji léčeno široké spektrum diagnóz s různou náročností, různým počtem frakcí či dalšími náročnými podmínkami (např. dětští pacienti absolvují každou frakci v celkové anestezii a čas přípravy se tím značně prodlouží, naopak paliativní léčba pacientů s konečným stádiem onemocnění může obsahovat pouze velmi malý počet frakcí). Pořizovací náklady technologie zahrnuté v nákladech na léčbu 1 pacienta byly vyčísleny nezávisle na počtu frakcí, ale v závislosti na reálném celkovém počtu výkonů jednoho přístroje za rok.

Tabulka 3.33: Vytíženost terapeutických přístrojů [zdroj vlastní]

Přístroj	Životnost	Počet výkonů, frakcí /rok	Počet pacientů/rok
Lineární urychlovač	10	47 601	214
Protonový ozařovač	30	4 419	340

Náklady na jednu intervenci byly počítány dle vzorce:

$$\text{Náklady na 1 intervenci} = \frac{\text{pořizovací cena přístroje}}{\text{počet použití za rok} * \text{životnost}} \quad (3.8.1)$$

Náklady byly vyčísleny ve všech třech variantách a jsou uvedeny v tabulce 3.34.

Tabulka 3.34: Náklady na 1 intervenci - diagnostické metody [zdroj vlastní]

Náklady na 1 intervenci	Optimistická (Kč)	Realistická (Kč)	Pesimistická (Kč)
Plánovací CT	378,67	479,36	628,34
Magnetická rezonance	568,32	606,36	695,85
RTG simulátor	520,21	584,39	637,09

3.8.7 Celkové náklady na léčebný proces

Celkové náklady na léčbu 1 pacienta z pohledu poskytovatele zdravotní péče zahrnovaly pořizovací cenu použitých přístrojů, personální náklady, materiální náklady, servisní náklady a režijní náklady. Pořizovací náklady ozařovacího přístroje a servisní náklady byly rozpočítány na jednoho pacienta dle počtu pacientů a životnosti přístroje. Byly vyhodnoceny náklady na proces fotonové terapie (tabulka 3.35), proces protonové terapie v 5 frakcích (tabulka 3.36) a náklady na proces protonové terapie ve 21 frakcích (tabulka 3.37).

Tabulka 3.35: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta FT [zdroj vlastní]

Fotonová léčba (35 frakcí) – poskytovatel ZP			
	Optimistická	Realistická	Pesimistická
Náklady na pořízení technologie	31 352,57 Kč	43 349,25 Kč	51 073,31 Kč
Materiální náklady	1 321,80 Kč	1 762,40 Kč	2 203,00 Kč
Personální náklady	7 545,29 Kč	10 060,39 Kč	12 575,48 Kč
Servisní náklady	1 300,48 Kč	2 167,46 Kč	3 034,45 Kč
Režijní náklady	8 645,92 Kč	11 894,32 Kč	14 293,26 Kč
Náklady vyšetření CT	378,67 Kč	479,36 Kč	628,34 Kč
Náklady na RTG simulaci	1 040,42 Kč	1 168,79 Kč	1 274,18 Kč
Servisní náklady diagn. přístrojů	290,37 Kč	483,94 Kč	677,52 Kč
Celkem	51 875,51 Kč	71 365,90 Kč	85 759,53 Kč

Tabulka 3.36: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (5 frakcí) [zdroj vlastní]

Protonová léčba (5 frakcí) – poskytovatel ZP			
	Optimistická	Realistická	Pesimistická
Náklady na pořízení technologie	67 450,59 Kč	88 122,87 Kč	105 391,54 Kč
Materiální náklady	5 661,68 Kč	7 548,91 Kč	9 436,13 Kč
Personální náklady	4 191,95 Kč	5 589,26 Kč	6 986,58 Kč
Servisní náklady	440,61 Kč	1 762,46 Kč	3 524,91 Kč
Režijní náklady	15 941,94 Kč	21 100,45 Kč	25 705,61 Kč
Náklady vyšetření CT	1 136,00 Kč	1 438,09 Kč	1 885,01 Kč
Náklady na vyšetření MR	568,32 Kč	606,36 Kč	695,85 Kč
Servisní náklady diagn. přístrojů	260,57 Kč	434,29 Kč	608,00 Kč
Celkem	95 651,66 Kč	126 602,68 Kč	154 233,64 Kč

Tabulka 3.37: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (21 frakcí) [zdroj vlastní]

Protonová léčba (21 frakcí) – poskytovatel ZP			
	Optimistická	Realistická	Pesimistická
Náklady na pořízení technologie	67 450,59 Kč	88 122,87 Kč	105 391,54 Kč
Materiální náklady	5 661,68 Kč	7 548,91 Kč	9 436,13 Kč
Personální náklady	7 850,52 Kč	10 467,35 Kč	13 084,19 Kč
Servisní náklady	640,21 Kč	2 560,84 Kč	5 121,67 Kč
Režijní náklady	16 713,58 Kč	22 235,74 Kč	27 244,48 Kč
Náklady vyšetření CT	1 136,00 Kč	1 438,09 Kč	1 885,01 Kč
Náklady na vyšetření MR	568,32 Kč	606,36 Kč	695,85 Kč
Servisní náklady diagn. přístrojů	260,57 Kč	434,29 Kč	608,00 Kč
Celkem	100 281,46 Kč	133 414,44 Kč	163 466,88 Kč

Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta, zaznamenané v tabulce 3.38, jsou nejnižší u fotonové terapie IMRT. Téměř dvojnásobné náklady byly zaznamenány u protonové terapie.

Tabulka 3.38: Souhrnná tabulka nákladů na léčbu 1 pacienta [zdroj vlastní]

	Optimistická	Realistická	Pesimistická
Fotonová terapie	51 875,51 Kč	71 365,90 Kč	85 759,53 Kč
Protonová terapie 5 frakcí	95 651,66 Kč	126 602,68 Kč	154 233,64 Kč
Protonová terapie 21 frakcí	100 281,46 Kč	133 414,44 Kč	163 466,88 Kč

3.8.8 Náklady z pohledu plátce zdravotní péče

Náklady z pohledu plátce zdravotní péče byly analyzovány dle procesu léčby pacienta, dle účtovaných výkonů ve výkazech zdravotní péče, a dle číselníku výkonů VZP. Následně byla konzultována jejich správnost a úplnost s ekonomickým oddělením pracoviště. V této diplomové práci byl uvažován 1 bod = 1 Kč. Byly vyhodnoceny náklady na fotonovou terapii IMRT ve 37 frakcích (tabulka 3.39), dále náklady na protonovou terapii v 5 a 21 frakcích (tabulka 3.40 a 3.41).

Tabulka 3.39: Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta FT - plátce ZP [zdroj vlastní]

Proces	Výkon	Počet výkonů	Body/cena za jednotku	Cena celkem (Kč)
Vyšetření radiačním onkologem	Komplexní vyšetření radiačním onkologem	1	702	702
RTG lokalizace + výroba fixační pomůcky	Lokalizace/simulace	1	1945	1 945
	Maska pelvicast 6B	1	2190	2 190
	Výroba individuálních pomůcek pro ozáření	1	724	724
Plánovací CT	CT s větším počtem skenů nativ	1	2039	2 039
Plánování ozařovacího plánu	Plánování ozáření pro IMRT	1	3832	3 832
RTG simulace	Lokalizace/simulace	1	1945	1 945
1 frakce ozáření	Verifikační snímek ozařovny 1 pole	14	129	1 806
	RT IMRT 1 pole	222	879	195 138
Pravidelné kontroly	Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	7	178	1 246
Celkové náklady na léčbu karcinomu prostaty – 35 frakcí FT IMRT				211 567 Kč

Tabulka 3.40: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (5 frakcí) - plátce ZP [zdroj vlastní]

Proces	Výkon	Počet výkonů	Body/cena za jednotku	Cena celkem (Kč)
Vstupní vyšetření	Komplexní vyšetření radiačním onkologem	1	702	702
Vyšetření MR	MR pánve	1	5270	5 270
	Gadovist 7,5 ml	1	7796,02	1559,20
Konzultační vyšetření	Cílené vyšetření radiačním onkologem	1	355	355
Zavedení zrn	Cílené vyšetření urologem	1	252	252
	Ultrazvukové vyšetření	1	155	155
	Gold Anchor	3	3614	10 842
CT lokalizace + výroba fixační pomůcky	Lokalizace/simulace	1	1945	1 945
	Výroba individuálních pomůcek pro ozáření	1	724	724
	Maska pelvicast 6B	1	2190	2 190
Plánování ozařovacího plánu	Plánování stereotaktické radioterapie	1	8330	8 330
CT simulace	Lokalizace/simulace	1	1945	1 945
1 frakce ozáření	Radioterapie řízená obrazem IGRT	5	520	2 600
	Protonové ozáření (1 frakce) mimo kraniospinální osu	5	27453	137 265
Pravidelné kontroly	Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	2	178	356
Výstupní vyšetření	Cílené vyšetření radiačním onkologem	1	355	355
Celkové náklady na léčbu nízkorizikového karcinomu prostaty – 5 frakcí PT				174 845 Kč

Tabulka 3.41: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (21 frakcí) - plátce ZP [zdroj vlastní]

Proces	Výkon	Počet výkonů	Body/cena za jednotku	Cena celkem (Kč)
Vstupní vyšetření	Komplexní vyšetření radiačním onkologem	1	702	702
Vyšetření MR	MR pánve	1	5270	5 270
	Gadovist 7,5 ml	1	7796,02	1559,20
Konzultační vyšetření	Cílené vyšetření radiačním onkologem	1	355	355
Zavedení zrn	Cílené vyšetření urologem	1	252	252
	Ultrazvukové vyšetření	1	155	155
	Gold Anchor	3	3614	10 842
CT lokalizace + výroba fixační pomůcky	Lokalizace/simulace	1	1945	1 945
	Výroba individuálních pomůcek pro ozáření	1	724	724
	Maska pelvicast 6B	1	2190	2 190
Plánování ozařovacího plánu	Plánování stereotaktické radioterapie	1	8330	8 330
CT simulace	Lokalizace/simulace	1	1945	1 945
1 frakce ozáření	Radioterapie řízená obrazem IGRT	21	520	10 920
	Protonové ozáření (1 frakce) mimo kraniospinální osu	21	27453	576 513
Pravidelné kontroly	Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	2	178	356
Výstupní vyšetření	Cílené vyšetření radiačním onkologem	1	355	355
Celkové náklady na léčbu nízkorizikového karcinomu prostaty – 21 frakcí PT				617 205 Kč

3.8.9 Porovnání poskytovatel vs. plátce

Vzhledem k úhradám od pojišťovny se z pohledu poskytovatele ZP jeví jako nejvíce nákladově efektivní protonová léčba karcinomu prostaty ve 21 frakcích (viz tabulka 3.42). Nejméně nákladově efektivní je hypofrakcionovaná protonová léčba u nízkorizikového onemocnění karcinomu prostaty, kde je rozdíl mezi náklady ZP a plátce ZP cca 50 000 Kč. V takovém případě může být mezi poskytovatelem a plátcem uzavřena tzv. balíčková smlouva o poskytnutí léčby, kde je fixně stanovena částka za celou konkrétní léčbu.

Tabulka 3.42: Porovnání nákladů poskytovatel a plátce ZP [zdroj vlastní]

Léčba	Poskytovatel ZP (reálná varianta)	Plátce ZP
Fotonová terapie	71 365,90 Kč	211 567,00 Kč
Protonová terapie 5 frakcí	126 602,68 Kč	174 845,20 Kč
Protonová terapie 21 frakcí	133 414,44 Kč	617 205,20 Kč

3.8.10 Porovnání zahraničí vs. ČR

Ze 6 studií byla analyzována cena protonové a fotonové léčby karcinomu prostaty v zahraničí (viz tabulka 3.43). Z těchto údajů je patrné, že cena léčby je v obou případech v České republice levnější, což má za následek nemalé počty zahraničních pacientů – samoplátců, zejména u protonové terapie.

Tabulka 3.43: Ceny léčby PT a FT v zahraničí [zdroj vlastní]

Rok	PT	FT	Měna	Kurz v roce x	PT přepočet Kč	FT přepočet Kč
2010	73 000	42 000	USD	19,111	1 395 103,00 Kč	802 662,00 Kč
2013	32 428	18 575	USD	19,565	634 453,82 Kč	363 419,88 Kč
2014	63 511	36 808	USD	20,746	1 317 599,21 Kč	763 618,77 Kč
2007	42 722	29 616	USD	20,308	867 598,38 Kč	601 441,73 Kč
2015	69 412	33 068	USD	24,600	1 707 535,20 Kč	813 472,80 Kč
2009	53 828	37 861	USD	19,057	1 025 800,20 Kč	721 517,08 Kč
Průměrná cena léčby PT/FT v zahraničí					1 158 014,97 Kč	677 688,71 Kč
Hypofrakcionovaný režim						
2009	26 050	24 420	USD	19,057	496 434,85 Kč	465 371,94 Kč

3.9 Hodnocení nákladové efektivity

Cílem hodnocení nákladové efektivity je stanovení nákladově efektivnější alternativy radioterapeutické léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Velikost klinické efektivity byla stanovena pomocí metody multikriteriální analýzy TOPSIS. Náklady byly vyhodnoceny z pohledu poskytovatele zdravotní péče a také z pohledu plátce zdravotní péče.

3.9.1 Nákladová efektivita z pohledu poskytovatele ZP

Nákladová efektivita byla vyhodnocena na základě efektu stanoveného z TOPSIS s ohodnocením vah pacientů, protože tyto váhy kritérií stanovovalo více respondentů. Vyhodnocení z pohledu poskytovatele pro všechny tři typy léčby je uvedeno v tabulce 3.44. Byly uvažovány všechny tři varianty nákladů.

Tabulka 3.44: Nákladová efektivita z pohledu poskytovatele ZP [zdroj vlastní]

Fotonová terapie - IMRT			
	Náklady na léčbu 1 pacienta	Klinický efekt	C/E
Optimistická	51 875,51 Kč	0,562	92 634,84 Kč
Realistická	71 365,90 Kč		127 439,12 Kč
Pesimistická	85 759,53 Kč		153 142,02 Kč
Protonová terapie – nízkorizikový karcinom prostaty			
	Náklady na léčbu 1 pacienta	Klinický efekt	C/E
Optimistická	95 651,66 Kč	0,806	118 674,52 Kč
Realistická	126 602,68 Kč		157 075,28 Kč
Pesimistická	154 233,64 Kč		191 356,87 Kč
Protonová terapie – vysocerizikový karcinom prostaty			
	Náklady na léčbu 1 pacienta	Klinický efekt	C/E
Optimistická	100 281,46 Kč	0,806	124 418,69 Kč
Realistická	133 414,44 Kč		165 526,60 Kč
Pesimistická	163 466,88 Kč		202 812,51 Kč

Léčba protonovou terapií se na základě těchto výsledků jeví pro poskytovatele jako nákladově neefektivní ve všech třech variantách. Fotonová léčba vychází pro poskytovatele jako nákladově efektivní ve všech třech variantách, i když s nevelkým rozdílem oproti protonové léčbě.

3.9.2 Nákladová efektivita z pohledu plátce ZP

Nákladová efektivita byla vyhodnocena na základě efektu stanoveného z TOPSIS s ohodnocením vah pacientů, protože tyto váhy kritérií stanovovalo více respondentů. Byly použity celkové náklady výkonů zdravotní péče analyzované v kapitole 3.8.8.

Tabulka 3.45: Nákladová efektivita z pohledu plátce ZP [zdroj vlastní]

Modalita léčby	Náklady	Klinický efekt	C/E
Fotonová terapie	211 567,00 Kč	0,562	376 664,633 Kč
Protonová terapie LR	174 845,20 Kč	0,806	216 824,929 Kč
Protonová terapie HR	617 205,20 Kč	0,806	765 394,024 Kč

Na základě výše uvedených výsledků lze říci, že nejvíce nákladově efektivní je léčba PT v 5 frakcích (LR-low risk), naopak nejméně efektivní byla PT ve 21 frakcích (HR-high risk). Vyhodnocení nákladové efektivity z pohledu plátce ZP je shodné s tvrzením zahraničních studií, o nákladové efektivitě protonové terapie u nízkorizikového karcinomu prostaty.

3.10 Možnosti ovlivnění vzniku nežádoucích účinků

Existuje řada možností, kterými lze snížit vznik klinických rizik během léčby zářením. Ovlivnění těchto rizik je možné na základě přesnějšího nastavení pacienta před zahájením záření nebo zmenšením objemu prostaty před zahájením léčby.

3.10.1 Poloha pacienta

Zajištění reprodukovatelné polohy pacienta, případně polohy prostaty, je prvním předpokladem ke snížení zátěže kritických orgánů. Poloha prostaty se může měnit v závislosti na náplni močového měchýře a rekta. Pacient je fixován termoplastickou maskou a na těle má nakresleny další značky pro správné nastavení v laserovém zaměřovacím systému. Díky možným nepřesnostem se při plánování určují bezpečnostní lemy, které zabezpečují ozáření cílového objemu i přes drobné nepřesnosti v nastavení pacienta.

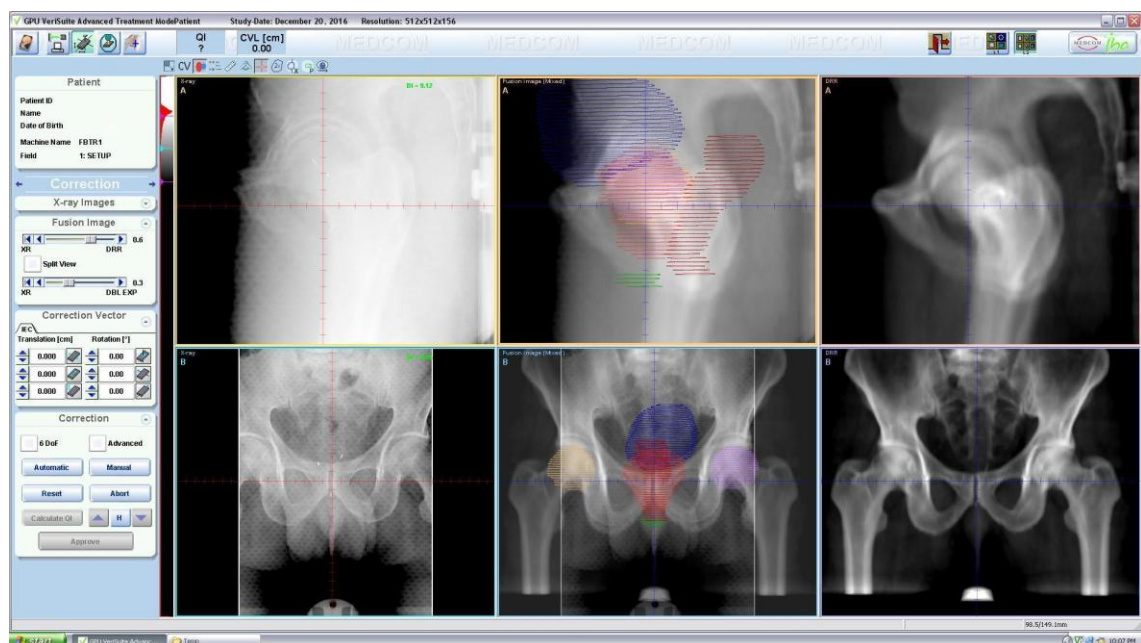
3.10.2 Příprava před ozářením

Poloha ozařovaného objemu se mění v závislosti na náplni močového měchýře a rekta. Z tohoto důvodu by měl pacient dodržovat přibližně stejnou přípravu před každou frakcí záření – vyprázdnění rekta a náplň močového měchýře (tzn. vypít přibližně stejný objem tekutin). Náplň močového měchýře lze také ovlivnit vznik postradiační toxicity. Při jeho dostatečné náplni je ozářena pouze část stěny močového měchýře a nedochází tak k rozvoji vážných toxicit GU a GI.

3.10.3 Verifikační snímky

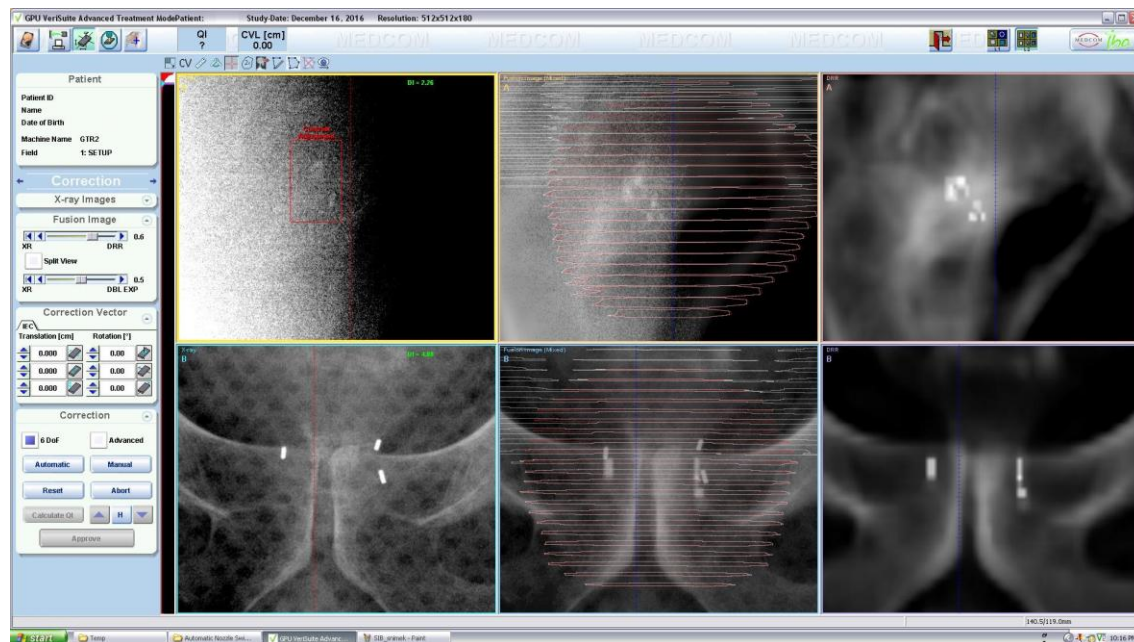
Opakovatelnost polohy pacienta zajišťují značky jak na masce, tak na těle pacienta. Přesnost nastavení polohy by měla být ověřována pomocí rentgenových verifikačních snímků, které se vytváří v ozařovací poloze přímo na ozařovně, pomocí kilovoltážních verifikačních systémů. Snímky lze pořídit i pomocí megavoltážního svazku urychlovače nebo CBCT. Následně je verifikační snímek porovnán s rekonstruovanými snímky z plánovacího CT vyšetření (DRR). Všechny tyto techniky ozáření s verifikací polohy se označují jako IGRT – obrazem řízená radioterapie.

Na verifikačních snímcích se nejprve porovnává poloha kostí (obrázek 3.10). Na fúzovaném snímku uprostřed jsou patrné odchylky hrbolů sedacích kostí. Po srovnání snímků je posunem stolu provedena korekce ozařovací polohy pacienta. Upravit polohu ozařovacího stolu lze ve všech třech osách v řádech milimetrů.



Obrázek 3.11: Verifikační snímek před ozářením prostaty - srovnání na kostěné struktury (vlevo kilovoltážní snímek z ozařovny, vpravo DRR z plánovacího CT, uprostřed fúze obou modalit) [zpracováno PTC Praha 2018]

Následně je podle dalších snímků (obrázek 3.12) porovnávána poloha zlatých zrn. U protonové terapie je implantace Au markerů podmínkou, naopak u fotonové není implantace vyžadována. Některá zařízení fotonové terapie ani nedisponují vyhodnocovacím softwarem.



Obrázek 3.12: Verifikační snímek před ozáření prostaty – korekce na Au zrna (vlevo kilovoltážní snímek z ozařovny, vpravo DRR z plánovacího CT, uprostřed fúze obou modalit) [zpracováno PTC Praha 2018]

Na fúzovaném snímku uprostřed je patrné, že poloha Au zrn není ideální, a byly zjištěny významné odchylky mezi očekávanou a aktuální polohou markerů. V tomto případě by ozáření nebylo provedeno.

V případě zjištění větších odchylek mezi porovnávanou polohou ozařovaného objemu, způsobenou odlišnou náplní močového měchýře, je pacient odeslán znovu do čekárny, kde začíná po vymočení opět popíjet vodu. V případě příliš velké náplně rektu, začíná příprava po klyzmatu.

Verifikační snímky se v případě fotonové terapie dělají při prvních těch nastaveních, a poté dle zvyklosti pracoviště. Ze zjištěných nepřesností v nastavení je poté vypočtena průměrná odchylka. V praxi se často verifikační snímky nedělají při každé frakci, zejména z časových důvodů. Odchylky polohy ozářené fotony však nezpůsobí významné komplikace, protože se jedná o velmi malou část z celkové dávky. V případě protonového ozáření se dělají verifikační snímky před každou frakcí a také při každém posunu ozařovacího stolu během ozařování (u ozařovny fix beam). To je způsobeno zejména mnohonásobně závažnějšími následnými komplikacemi při ozáření zdravých tkání. Odůvodnění těchto následků lze hledat v rozdílné fyzikální stránce předávání energie fotonů a protonů (Braagův peak).

Nejmodernější přístroje umožňují sledování polohy prostaty a okamžitou korekci polohy stolu kontinuálně v průběhu samotného ozařování. Ve svém důsledku umožňují techniky IGRT zmenšování bezpečnostních lemů, tím redukcí dávky na kritické orgány, a tak snížit výskyt nežádoucích účinků. [39]

3.10.4 Hormonální terapie

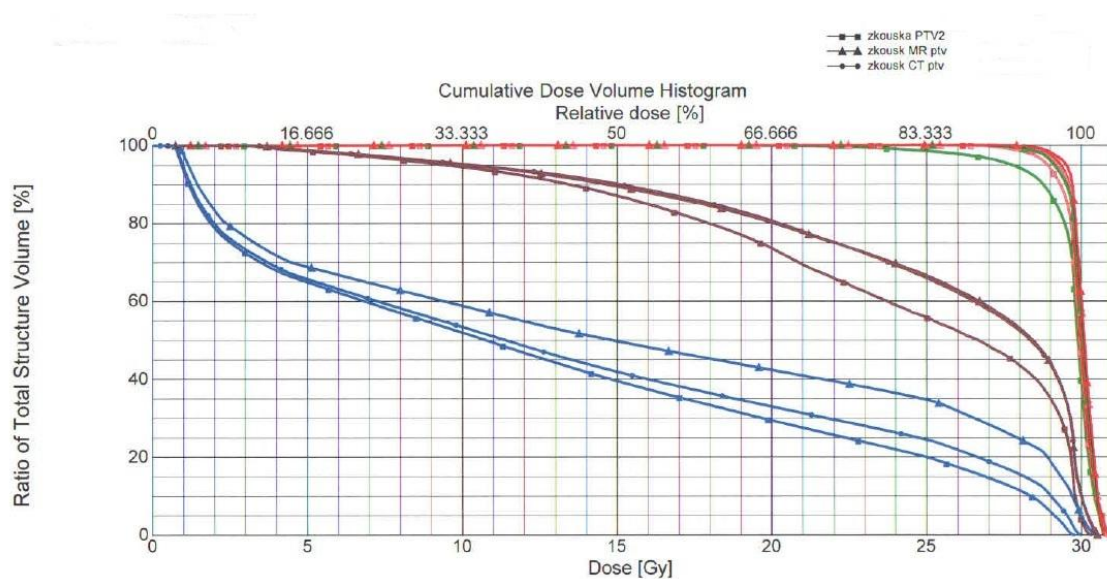
Podávání neoadjuvantní hormonální terapie u hormonálně dependentního karcinomu prostaty má za následek zmenšení objemu prostaty a vymizení mikrometastáz. U pacientů, kteří jsou indikováni k radikální radioterapii, vede ke zmenšení ozařovaných cílových objemů a ke snížení toxicity radioterapeutické léčby.

Ve vlastní studii z roku 2015 byl vyhodnocen vliv podávání hormonální terapie na základě simulace ozařovacích plánů pro objemy prostaty ze všech modalit, které pacient podstoupil během léčby HT. Níže jsou uvedeny výsledky srovnání jednoho z pacientů.

- **Pacient A**
- Pacient 78 let, karcinom prostaty T3 N0 M0, iPSA 16,7 ng/ml
- Neoadjuvantní hormonální terapie podávána po dobu 4 měsíců.
- Pacient podstoupil 3 diagnostická vyšetření (MR, CT a plánovací CT), na kterých bylo možné hodnotit změny objemu prostaty.
- Pro každý z objemů byly zakresleny plánovací objemy, kritické orgány, a následně naplánován ozařovací plán.
- V tabulce 3.44 jsou uvedeny zaznamenané objemy prostaty na vyšetřovacích modalitách a velikost PTV.
- Na obrázku 3.11 je komparační DVH diagram pro všechny tři plánovací objemy. Na diagramu je patrná zátěž kritických orgánů (MM, rekta) pro všechny tři ozařovací plány.

Tabulka 3.46: Změny objemu prostaty a PTV v čase [zdroj vlastní]

Modalita	Prostata [cm ³]	PTV [cm ³]
MR_září 2014	70,1	278,5
CT_listopad 2014	53,2	259,0
CT_únor 2015	33,2	236,7



Obrázek 3.13: Komparační DVH diagram [zpracováno FNKV Praha 2015]

Z DVH na Obrázku 3.11 plynou následující závěry:

Maximální změna zatížení kritických orgánů

- 60 % rektu - snížení o 2,96 Gy
- 35 % močového měchýře – snížení o 7,74 Gy

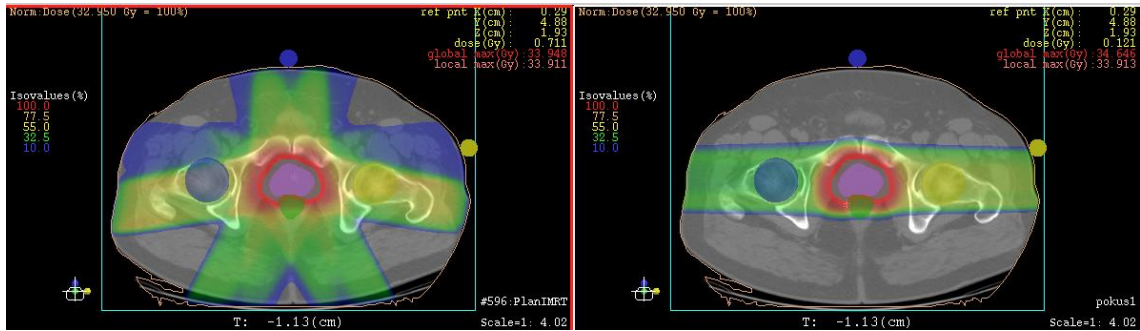
3.10.5 Vlastnosti záření

Základním rozdílem, mezi fotonovým a protonovým zářením, je dávková distribuce. Fotonové záření má nejvyšší energii několik centimetrů od vstupu do těla pacienta a poté se dávka snižuje díky rozptylu a absorpci částic. Naopak protonové záření předává maximum své energie až v určité hloubce tkáně, v oblasti tzv. Braagova peaku. Ozáření prostaty protony umožňuje dodání vyšších dávek do objemu prostaty a zároveň větší šetření kritických orgánů. Se snížením integrální dávky klesá pravděpodobnost vzniku sekundárních malignit.

Pro porovnání změny zatížení kritických orgánů byly vytvořeny srovnávací plány PT (IMPT) a IMRT pro stejný plánovací objem u vybraného pacienta s karcinomem prostaty.

Pacient B

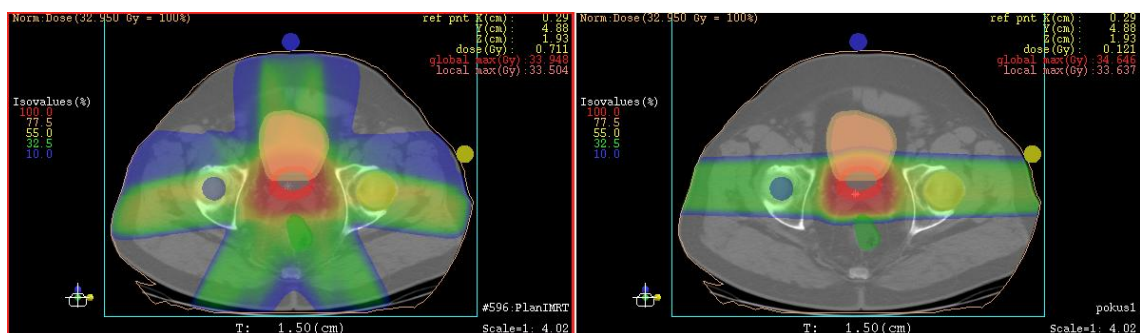
- Pacient 62 let, karcinom prostaty T1b, N0, M0, iPSA 6,9 ng/ml
- Ozáření cílového objemu PTV (prostata) do celkové dávky 5 x 7,5 CGE.
- Plán pro IMRT z 5 polí, plán IMPT ze 2 protilehlých polí (obrázek 3.14)



Obrázek 3.14: Dávková distribuce pro ozařovací plán IMRT (vlevo) a IMPT (vpravo) [zpracováno PTC Praha 2018]

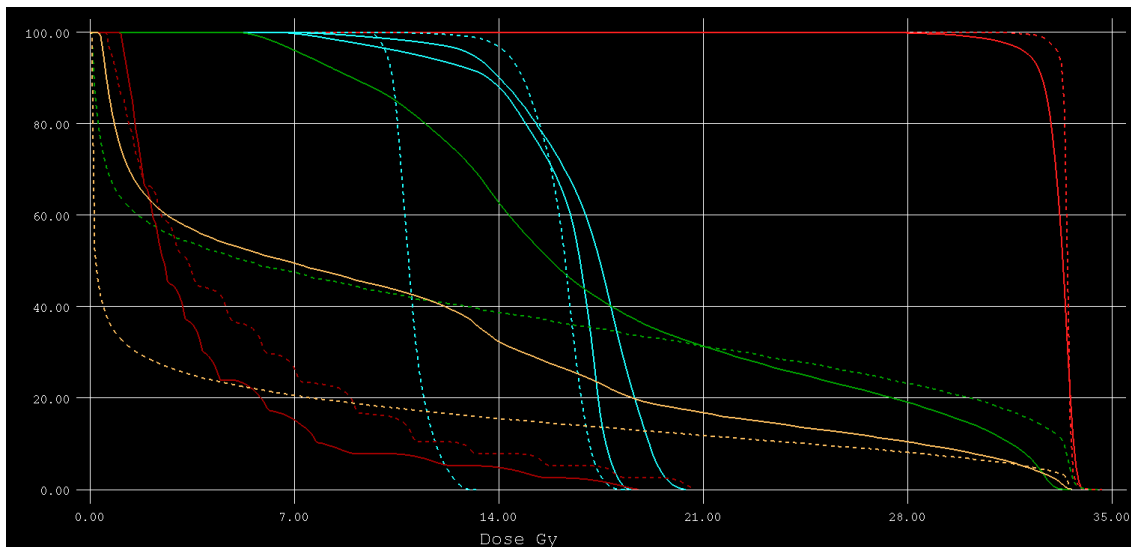
Porovnání plánů:

- V protonovém plánu PTV je prozářeno v celém objemu předepsanou dávkou. Konformita ozáření je vysoká a není narušena ani požadovaným šetřením kritických struktur.
- Ve fotonovém plánu IMRT není objem prozářen homogenně.
- Minimální (resp. D98) dávka je význačně nižší – 29 Gy pro protonový plán resp. 24 Gy pro fotonový.
- CTV a GTV jsou ozářeny podobně pro obě modalities byť s větší homogenitou v případě protonového plánu (CTV:Dmin,fotony =30,2 Gy, Dmin,protony=32,7 Gy), přičemž jsou zároveň šetřeny kritické struktury (hlavice femurů, močový měchýř a rektum).
- Výhodou protonového plánu jsou dvě protilehlá pole. Toto uspořádání ozařovacích polí vede k výrazně nižší radiační zátěži okolní zdravé tkáně, což je patrné z obrázku 3.15. Zejména střeva u tohoto pacienta nedostanou žádnou dávku, stejně tak je významně redukována dávka na močový měchýř.



Obrázek 3.15: Dávková distribuce pro ozařovací plán IMRT (vlevo) a IMPT (vpravo), zakreslené kritické struktury (MM a rektum) [zpracováno PTC Praha 2018]

- Na základě srovnání těchto dvou ozařovacích plánů lze konstatovat velké rozdíly mezi celkovou dávkou prozářeného objemu a také mezi dávkou, kterou obdrží kritické orgány. Dávkové zatížení kritických orgánů je zobrazeno pomocí dávkově objemového histogramu (DVH) na obrázku 3.16.



Obrázek 3.16: DVH pro protonový plán technikou IMPT (přerušovaná čára) a fotonovou technikou IMRT (plná čára). [zpracováno PTC Praha 2018]

Zahrnuté struktury: tmavě žlutá – močový měchýř, světle modrá – obě hlavice femurů, hnědá – bulbus penis, červená – PTV, zelená - rektum

Z přiloženého DVH na Obrázku 3.16 plynou jednoznačně následující závěry:

Maximální změna zatížení kritických orgánů:

- rektum (D_{mean} protony =12 Gy, fotony 18 Gy)
- močový měchýř (D_{mean} protony =5 Gy, fotony 10 Gy)

4 Diskuse

Cílem diplomové práce bylo porovnat vybrané druhy léčby karcinomu prostaty z hlediska jejich klinické efektivity a z hlediska nákladů. Dále se práce zabývala analýzou možností, jak ovlivnit klinická rizika během léčby.

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění mužů v České republice, jehož incidence vzrostla za posledních 20 let až na čtyřnásobek, mortalita naopak mírně klesá. To může být způsobeno časnou diagnostikou, ale i pokrokem moderních technologií v léčbě tohoto onemocnění. Nutno však říci, že až v 50 % případů, je karcinom prostaty diagnostikován zbytečně, vzhledem k věku pacienta. Diagnóza je stanovena náhodně na základě preventivního odběru PSA, ale pokud by stanovena nebyla, příznaky onemocnění by se nemusely projevit. Pokud je však diagnóza stanovena, zahajuje se léčba, která pacientovi často znepríjemní život více, než kdyby onemocnění zůstalo neléčeno a jeho prodromů se pacient již nedožil. Radioterapie a chirurgická operace jsou nejčastějšími používanými metodami léčby, často prezentované se srovnatelnými výsledky léčby. Oba typy léčby jsou však zatíženy rizikem mnoha vedlejších účinků, na jejichž základě lze léčby porovnat.

V diplomové práci byl uvažován pouze lokalizovaný karcinom prostaty, protože karcinom stádia T4, generalizovaný do skeletu či uzlin, by byl pro tuto práci nevhodný. Léčba pokročilého stádia onemocnění je často kombinací několika druhů léčby a nebylo by možné vyhodnotit klinická rizika jednotlivých modalit. Kritéria specifická mortalita a délka biochemického relapsu byla z MCDA vyřazena, protože v některých studiích nebylo možné dohledat rizikovost onemocnění u všech pacientů.

Pomocí dotazníkového šetření bylo od pacientů získáno hodnocení vah klinických rizik a jejich vlivu na život pacienta. Nejvyšší význam pacienti přikládali biochemickému relapsu onemocnění, nejnižší naopak délce léčby. Váhy kritérií byly stanoveny také expertní skupinou odborníků - lékařů klinické a radiační onkologie a jedním urologem. Byly vytvořeny dvě varianty TOPSISu, první s vahami stanovenými od pacientů, druhá s vahami stanovenými experty. Pohled pacientů a expertů byl na některá kritéria velmi odlišný, v jiném se naopak shodovali. Velmi podobně byla hodnocena kritéria GI obtíží (6,906 a 7,100), erektilní dysfunkce (6,875 a 6,600) a konečné řešení onemocnění (9,571 a 9,800). Hodnocení kritéria ED mohlo být ovlivněno věkem pacientů, expertní hodnocení ED mohlo ovlivněno pohlavím osloveného experta. Největší rozdíl byl zaznamenán mezi hodnocením invazivity, 5,284 resp. 8,200, které pacienti ze svého laického pohledu přikládali menší význam než skupina oslovených expertů. Kritérium délka léčby bylo v obou skupinách hodnoceno jako nejméně významné (5,191, resp. 4,000).

Výskyt klinických rizik byl analyzován z literární rešerše zahraničních studií, vyhodnocením vlastního souboru pacientů a z interních studií zdravotnických zařízení.

Do sledovaného souboru pacientů bylo zařazeno 188 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Z tohoto souboru celkem 113 pacientů podstoupilo protonovou léčbu, 26 pacientů podstoupilo fotonové ozáření a 54 pacientů bylo léčeno chirurgicky. Průměrný věk byl 67,9 let, nejmladšímu pacientovi bylo 46 let, nejstaršímu 83 let. Průměrná iniciální hladina PSA byla 27,06 ng/ml, maximální zaznamenaná hodnota PSA byla 300 ng/ml. Podávání hormonální terapie bylo zaznamenáno u 38 pacientů. Výskyt klinických rizik byl ve sledovaném souboru pacientů vyhodnocen na základě dotazníkového šetření a informací z chorobopisů pacientů. Výsledky zaznamenané vlastním šetřením se výrazně neodlišují od výsledků studií z literární rešerše. Mírně zvýšené hodnoty oproti studiím se vyskytly u hodnocení GU obtíží, což bylo způsobeno zahrnutím všech obtíží vč. mírné inkontinence ze subjektivního pohledu pacientů (nikoli obtíží dle RTOG ≥ 2 vyhledávaných ve studiích).

Výsledkům zaznamenaným ve vlastním souboru pacientů nelze přikládat velký význam, neboť se jedná o velmi malý soubor pacientů. Pacienti nebyli léčeni v jednom zdravotnickém zařízení a nebylo zajištěno dodržování stejných léčebných protokolů. Provedení homogenní studie se zachováním totožných léčebných protokolů, dávek a cílových objemů je velmi časově i finančně náročné. Dalším hlediskem může být také fakt, že žádná skupina pacientů není ve skutečnosti srovnatelná. Každý pacient je individuální svou anatomickou stavbou, místem výskytu karcinomu, a rozdílnou citlivostí na léčbu. Vytvořený individuální plán tak není srovnatelný s dalšími plány, i přes stejné vstupní požadavky.

Pomocí metody TOPSIS byla vyhodnocena klinická rizika u otevřené chirurgické operace, robotické chirurgické operace, fotonové radioterapie a protonové radioterapie. Na základě získaných dat byla nejnížší klinická rizika zaznamenaná u protonové léčby, nejvyšší u otevřené prostatektomie. Protonové záření při léčbě karcinomu prostaty umožňuje snížení radiační zátěže na rektum, což redukuje riziko vzniku postradiační proktitidy. Ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie přibližně na 50 % v parametru střední dávky. Dále snižuje radiační zátěž močového měchýře, s následným snížením rizika vzniku postradiační cystitidy. Redukuje dávku na tenké střevo a tak snižuje závažnost akutních nežádoucích účinků radiace, jako je nevolnost, průjemy, ale i pozdních nežádoucích účinků radiace. Vapiwala [58] uvádí až trojnásobné snížení postradiačních toxicit při léčbě protony. V metaanalýze klinických studií bylo zaznamenáno u protonové léčby téměř poloviční snížení rizika GU toxicity a téměř trojnásobné snížení GI toxicity oproti fotonové terapii.

U chirurgických metod léčby bylo zaznamenáno vyšší riziko inkontinence a erektilní dysfunkce oproti metodám ozařovacím. To může být způsobeno hlavně radikálností operace a anatomickým uložením prostaty. Při otevřené operaci dochází k přerušení a opětovnému spojení močovodu, a hrozí nejen riziko infekce, ale i inkontinence v důsledku operačního zásahu. Zachování nervově cévních svazků pro zachování schopnosti erekce není u operačních metod zaručeno, proto studie udávají až

50 % výskyt impotence po radikální prostatektomii. Chirurgické odstranění prostaty je zatíženo výskytem pozitivních chirurgických okrajů, což je spojeno s nutností další léčby, nejčastěji adjuvantní radioterapie na lůžko prostaty. Pooperační ozáření lůžka je velmi náročné na provedení, vzhledem k zátěži kritických orgánů, protože dochází k jejich anatomickému posunu do ozařovacího objemu (např. rektum se přesouvá do původního místa prostaty). Navíc nelze implantovat zlatá zrna, která jsou využívána pro korekci nastavení polohy pacienta. U tohoto ozáření vzniká mnohem více nežádoucích účinků, tedy postradiačních toxicit, než u primárního ozáření prostaty. Ze strany urologů je však výskyt pozitivních okrajů zlehčován, protože nejsou brány v potaz důsledky další léčby.

Na základě multikriteriální analýzy metody TOPSIS vyšla nejméně vzdálená ideální variantě léčba protonovou terapií. Další v pořadí byla fotonová léčba, robotická prostatektomie a otevřená prostatektomie. Rozdíl mezi klinickým efektem protonové léčby a otevřené chirurgické operace byl 58,6 %. Klinický efekt u protonové léčby byl 0,806 a otevřené prostatektomie byl 0,368. Výsledný efekt robotické operace byl téměř shodný s efektem fotonové operace, 0,513 resp. 0,562.

I přes veškerou snahu mi vzhledem k povaze mého povolání nebyly poskytnuty relevantní informace o nákladech spojených s chirurgickou prostatektomií. Od lékařů – urologů, mi bylo sděleno, že protonovou terapii považují za experimentální léčbu, a s touto diplomovou prací tedy nechtějí mít nic společného. Proto byly analyzovány náklady pouze pro léčbu fotonovou a protonovou terapií. Rozšíření práce by bylo možné samozřejmě v analýze nákladů na všechny uvedené typy léčby, zejména chirurgické léčby a následné péče, ve spolupráci s vybraným urologickým oddělením. Těžko však docílit spolupráce mezi těmito odlišnými obory, kde prezentují svou léčbu jako tu nejlepší možnou variantu, a nejsou nakloněni srovnání s jinou alternativou. Náklady na chirurgickou léčbu by byly pravděpodobně nižší než na léčbu zářením. Z dlouhodobého hlediska by však tyto náklady mohly být převyšit náklady ozařovacích metod, právě kvůli vyššímu vzniku klinických rizik, které byly potvrzeny metaanalýzou literární rešerše.

Po stanovení postupu léčby byly vyčísleny náklady na léčbu jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení. Započítány byly náklady na pořízení radioterapeutického přístroje a jeho servis, náklady na diagnostické vyšetření MR, náklady na vyšetření RTG simulátorem a plánovacím CT, dále personální a materiální náklady, a v poslední řadě také režijní náklady. Náklady byly vyčísleny ve třech variantách – optimistické, realistické a pesimistické. V analýze nebyly uvažovány náklady na výstavbu či jiné náklady na stavební úpravy spojené s instalací ozařovacího přístroje.

Požizovací ceny přístrojů CT, MR a lineárního urychlovače byly analyzovány z kupních smluv uzavřených v rámci plnění veřejné zakázky. Náklady na pořízení

protonové technologie byly analyzovány ze zahraničních zdrojů a konzultovány s mezinárodní firmou, která tuto technologii zajišťuje v ČR i jiných zemích. Bylo zjištěno, že každá smlouva o nákupu ozařovače zahrnuje do celkové ceny jiné příslušenství, doplňková zařízení, softwary či servisní služby, a nelze tedy vyčíslit samostatnou cenu lineárního urychlovače. Obdobná situace je i u protonové technologie, kdy nelze pořídit samostatné gantry, ale součástí dodávky je i cyklotron, zařízení na usměrnění svazku protonů a další komponenty. V diplomové práci bylo předpokládáno, že náklady na tyto komponenty jsou nedílnou součástí pořizovacích nákladů. Průměrně připadá na jeden cyklotron 4 až 5 ozařoven, resp. gantry. Realistické pořizovací náklady protonové terapie byly stanoveny na 3 595 413 000 Kč, z čehož byla vypočtena cena 1 ozařovny (898 853 250 Kč). Téměř desetkrát nižší jsou pořizovací náklady IMRT (92 767 386 Kč). Servisní náklady byly analyzovány na základě podkladů smluv o servisních pracích a stanoveny procentuálním odhadem z pořizovacích cen přístrojů. Kromě protonové technologie, byla na všechny přístroje poskytnuta servisní záruka v délce 2 let, a na zbývající dobu životnosti přístroje byly odhadnuty fixní servisní náklady. Tyto fixní servisní náklady přibližně odpovídají smlouvám o tzv. full servisu na daný zdravotnický přístroj, jejichž součástí jsou například i náhradní díly.

Personální náklady byly vyčísleny podle dostupných údajů o průměrných výdělích v ISPV Ministerstva práce a sociálních věcí. Výše personálních nákladů při léčbě jednoho pacienta se odvíjela od časové náročnosti jednotlivých procesů a počtu pracovníků, kteří se na daném procesu podílejí. V personálních nákladech nebyly uvažovány příplatky za přesčasy, svátky ani dovolené. V personálních nákladech byla zohledněna delší časová náročnost některých procesů u vysocerizikového onemocnění. Vyčíslené personální náklady na léčbu IMRT a protonovou ve 21 frakcích se lišily v řádech stokorun, nižší náklady byly vyčísleny na léčbu PT v 5 frakcích. Nutno však předpokládat, že skutečné personální náklady budou odpovídat vyšším hladinám, protože se jedná o velmi specifický lékařský obor.

Co se týče materiálních nákladů, je třeba říci, že každé zdravotnické zařízení může mít jiné dodavatele s různými cenovými nabídkami. Ceny materiálu byly analyzovány v jednom zdravotnickém zařízení a tak mohou být ceny značně zkeslené. Nicméně v celkových nákladech na léčbu jednoho pacienta jsou materiální náklady nejnižší položkou. U protonové terapie byla do materiálních nákladů započtena aplikace markerů do prostaty (tzv. zlatá zrna), která výrazně zvýšila celkové materiální náklady.

Diagnostická vyšetření, např. MR, a plánovací vyšetření CT nebo RTG simulace, jsou nedílnou součástí procesu léčby. Náklady na tato vyšetření byly vypočteny z kupních smluv přístrojů, jejich vytíženosti a životnosti. Vytíženost těchto přístrojů byla v nákladech zohledněna zejména proto, že např. magnetická rezonance neslouží pouze k plánování objemů před ozářením prostaty, ale mnohem častěji je využívána ke

standardním diagnostickým vyšetřením. Režijní náklady byly po dohodě s expertem stanoveny jako procentuální odhad z celkových nákladů na léčbu.

Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení pro optimistickou, realistickou a pesimistickou variantu byly pro IMRT odhadnuty na 51 875,51 Kč, 71 365,90 Kč a 85 759,53 Kč. U protonové terapie byly náklady vyčísleny pro nízkorizikový karcinom prostaty na 95 651,66 Kč, 126 602,68 Kč, 154 233,64 Kč a pro vysocerizikový na 100 281,46 Kč, 133 414,44 Kč a 163 466,88 Kč. Všechny nákladové položky byly u obou technologií srovnatelné, výjimkou byla pořizovací cena přístrojů, která byla u protonové léčby téměř desetinásobná než u IMRT. I přes tuto skutečnost jsou výsledné náklady na protonovou léčbu v realistické variantě méně než dvojnásobné než u IMRT, protože byla zohledněna životnost technologie odhadovaná až 30 let. Malé rozdíly mezi náklady na léčbu v 5 a 21 frakcích jsou způsobeny vyhodnocením počtu pacientů z reálného celkového počtu frakcí za rok. Pokud by byl uvažován maximální počet pacientů po oba typy frakcionace, nebyly by výsledky srovnatelné s léčbou IMRT, kde byl počet pacientů taktéž analyzován z celkového počtu výkonů. Největší položku v celkových nákladech na léčbu 1 pacienta tvoří pořizovací náklady technologie, které byly uvažovány nezávisle na počtu frakcí.

Vyčíslení nákladů z pohledu plátce zdravotní péče bylo provedeno na základě výkazů o zdravotní péči s kódy výkonů. Pro potřeby této diplomové práce byl uvažován 1 bod=1 Kč. Náklady na léčbu IMRT byly vyčísleny na 211 567 Kč, na protonovou léčbu v 5 frakcích na 174 845 Kč, resp. 617 205 Kč ve 21 frakcích. Bylo zjištěno, že tyto dva typy léčby se vykazují rozdílně. U fotonové terapie se vyazuje každé ozařovací pole jako jeden výkon za 879 bodů, naopak u protonové terapie se vyazuje jedna celá frakce, nikoli počet polí. Od toho se odvíjí také bodové ohodnocení jedné frakce protonové terapie, které je dle číselníku VZP 27 453 bodů. Z těchto údajů vyplývá, že v porovnání s náklady poskytovatele, se jeví jako nejvíce výnosná protonová léčba v 21 frakcích. Poskytovatel obdrží přibližně 4,5 násobek vynaložených nákladů. Naopak nejméně výhodná je pro poskytovatele platba za léčbu protonovou technologií v 5 frakcích, která není o moc vyšší než vynaložené náklady. V tomto případě však často dochází k uzavření tzv. balíčkové smlouvy s fixní platbu poskytovateli za daný druh léčby.

Tyto výsledky odporují tvrzení prof. Šlampy z roku 2016: „Celkem 20 frakcí IMRT (VMAT) technikou s využitím IGRT je proplácen přibližně 120 tis. Kč při jednotlivé denní dávce 3 Gy. U pokročilých stavů, kde je podezření na postižení uzlin, nelze zvyšovat denní dávku záření nad 2 Gy vzhledem k velikosti ozařovaného objemu, ozařuje se celá tzv. malá pánev. V těchto případech se provádí radioterapie zpravidla v 35 frakcích, což odpovídá 210 tis. Kč (za použití IMRT či VMAT techniky). Ceny protonové terapie jsou opravdu nepoměrně vyšší než ceny nejmodernější fotonové terapie při obdobných léčebných výsledcích, ne-li lepších pro fotonovou terapii. Cena protonové terapie podle úhradové vyhlášky pro rok 2016: 20 dávek 545 940 Kč, cena 35

dávek 955 395 Kč a cena 5-ti dávek činí 136 485 Kč. Uvedená data prokazují výborné výsledky moderní fotonové terapie a jasně prokazují, že benefit protonové terapie pro pacienty se zhoubnými nádory prostaty v porovnání s fotonovými je nulový. Vysoká cena protonové terapie je v těchto případech neopodstatněná.“ [45]

Náklady na standardní ozáření IMRT ve 35 frakcích za cenu 210 000 Kč přibližně odpovídají výsledkům diplomové práce, kde byly stanoveny náklady na léčbu ve 37 frakcích. Jednotlivé denní dávky 3 Gy prozatím jsou prozatím užívány pouze na některých pracovištích, a toto ozařovací schéma nebylo v diplomové práci uvažováno. Dle výsledků diplomové práce jsou náklady na protonovou terapii mírně vyšší, než bylo odhadováno ve výše uvedeném článku, konkrétně 617 205 Kč na protonovou terapii ve 21 frakcích a 174 845 Kč v 5 frakcích. To mohlo být způsobeno započítáním celého procesu léčby od vstupního vyšetření až po výstupní kontrolu po léčbě, nikoli pouze samotného ozáření. Ovšem náklady na protonovou léčbu karcinomu prostaty ve 35 frakcích nejsou reálné, protože protonové ozáření se v uvedené výši frakcí neprovádí v žádném případě tohoto onemocnění. Jak již bylo uvedeno v metodické části práce, i vysocerizikový karcinom je při léčbě protony ozářen ve 21 frakcích. Uvedená data z citované studie léčby IMRT uvádí srovnatelné výsledky mezi protonovou a fotonovou terapií. Výsledky této diplomové práce, které byly analyzovány z literární rešerše zahraničních studií, však uvádí výrazně nižší klinická rizika u protonové terapie oproti fotonové. Prof. Šlampa došel k uvedeným závěrům pouze na podkladě jedné studie MOÚ, jejíž výsledky mohou být značně zkreslené, protože se nejedná o standardní frakcionaci.

Ze zahraničních studií byly analyzovány náklady z pohledu plátce zdravotní péče u protonové a fotonové terapie v průměrné výši 1 158 014 Kč, resp. 677 688 Kč ve standardní frakcionaci, a 496 434 Kč, resp. 465 371 Kč v hypofrakcionované terapii. Z těchto údajů lze říci, že ceny léčby v zahraničí jsou několikanásobně vyšší, z čehož plyne příliv zahraničních pacientů, zejména pro protonovou terapii.

Po porovnání nákladů na léčbu z perspektivy plátce i poskytovatele vyčíslených v této diplomové práci, je možné konstatovat, že léčba IMRT je ve většině případů méně nákladná než léčba protonovou terapií, kromě hypofrakcionované léčby u nízkorizikového onemocnění. Výši nákladů poskytovatele nejvíce ovlivňuje počet ozářených pacientů. V případě, že by byl na jedné ozařovně protony léčen maximální denní počet pacientů (v jedné směně), celkové náklady na jednoho pacienta by byly srovnatelné s technologií IMRT. Pokud bychom uvažovali pouze léčbu pacientů s karcinomem prostaty s průměrným počtem frakcí (50 % pacientů hypofrakcionovaný režim a 50 % pacientů standardní frakcionace) a standardní pracovní dobu (8 hodin), byl by maximální počet až 540 pacientů na jedné protonové ozařovně za rok. Počet výkonů je také ovlivněn širokou škálou provozních odstávek přístrojů, kontrol či poruch. Ve skutečnosti je na každém přístroji léčeno široké spektrum pacientů s různými diagnózami, z nichž každá vyžaduje různou časovou náročnost. Například

velmi specifickým příkladem je dětský pacient, který každou frakci podstupuje v celkové anestezii, čímž se značně prodlouží doba na ozařovně.

Aby bylo možné jednoznačně stanovit, která technologie je při léčbě karcinomu prostaty nákladově efektivnější, bylo by třeba se v budoucím výzkumu zaměřit na vypracování kvalitních randomizovaných kontrolovaných studií, které by jednoznačně určily velikost klinického efektu. V této diplomové práci byl klinický efekt zkrácený v porovnání s dalšími druhy léčby.

Na základě vyhodnocení nákladové efektivity z perspektivy plátce zdravotní péče, lze říci, že protonová terapie karcinomu prostaty v 5 frakcích je nákladově efektivní léčbou, s významně nižšími klinickými riziky. Nákladově neefektivní se jeví protonová terapie ve 21 frakcích, ale v tomto případě je nutno položit otázku, kolik jsme ochotni zaplatit za významné snížení postradiačních toxicit. Protonová terapie může být dlouhodobě levnější léčbou než fotonová radioterapie tím, že se sníží náklady na léčbu vedlejších účinků léčby. Vyhodnocení nákladové efektivity z pohledu plátce ZP vyvrací všechna tvrzení o tom, že léčba je drahá a nákladná se srovnatelnými účinky jako léčba fotonová.

Ovlivnění vzniku klinických rizik je možné pomocí přesnějšího nastavení pacienta, verifikačních snímků, zavedení Au zrn, nebo zmenšením ozařovaného objemu v důsledku hormonální terapie. U protonové terapie jsou kladeny vysoké nároky na přesné nastavení pacienta, protože při ozáření zdravé tkáně či kritických orgánů, by mohlo dojít k několikanásobně horším následkům než u nepřesného ozáření fotonu. Tento fakt závisí především na způsobu předávání energie ve tkáni. U fotonové terapie je nejvyšší energie záření předána těsně pod povrchem, a v hloubce uložené orgány obdrží pouze část energie. A tak v případě odchylky, obdrží zdravé tkáně jen malé procento vstupní energie svazku. Naopak u protonového záření, kde dochází k předávání maxima energie v oblasti Braagova peaku, by mohlo dojít k předání této maximální energie v jiné oblasti než v té cílené, což by mělo za následek mnohem závažnější komplikace.

V rámci diplomové práce byl vytvořen ozařovací plán pro jednoho pacienta s lokalizovaným karcinomem prostaty pro obě ozařovací modality. Na základě DVH bylo porovnáno zatížení kritických orgánů, kde u protonového plánu došlo k výraznému snížení dávky na močový měchýř o 5 Gy a na rektum o 6 Gy. Dále byly interpretovány vlastní výsledky snížení radiační zátěže kritických orgánů při zmenšení ozařovaného objemu v důsledku podávání neoadjuvantní hormonální terapie. Při zmenšení objemu prostaty téměř na polovinu došlo ke snížení radiační zátěže močového měchýře o 7,74 Gy a pro rektum o 2,96 Gy. Každé snížení radiační zátěže kritických orgánů snižuje pravděpodobnost vzniku akutních a následně pozdních postradiačních toxicit.

Dlouhodobé randomizované studie protonové léčby karcinomu prostaty ukazují dlouhodobou vyšší míru kontroly onemocnění s relativně nízkými stupni toxicity.

Protonová terapie může eskalovat dávky ozařovaného objemu, zároveň minimalizuje expozici zdravých tkání. Nedostatek srovnávacích studií a vnímání vysokých nákladů spojených s protonou terapií vedou k mnoha argumentům proč protonovou terapii odmítat. [108]

V diplomové práci bylo provedeno srovnání dvou konkurenčních typů radioterapeutické léčby z několika hledisek – vzniku klinických rizik, nákladů poskytovatele i plátce, a možností šetření kritických orgánů. Ve všech těchto bodech byla lépe hodnocena protonová terapie, což potvrzuje výsledky zahraničních studií. Ve Spojených státech je již přes 20 000 pacientů ozářených protony (všech diagnóz), v ČR prozatím kolem 2000 pacientů, a proto není v ČR některými odborníky uznávaná jako standardní metoda léčby nádorových onemocnění. Protonová terapie má své místo při léčbě nádorových onemocnění u dětských pacientů a nádorů v blízkosti velmi citlivých struktur. V případě ozáření prostaty však vykazuje též velmi dobré výsledky.

5 Závěr

V této diplomové práci bylo hlavním cílem porovnat vybrané druhy léčby karcinomu prostaty na základě jejich nežádoucích účinků. Pomocí metody multikriteriálního rozhodování byl nejvyšší klinický efekt stanoven u protonové terapie. Další v pořadí byla fotonová terapie IMRT, robotická prostatektomie a otevřená prostatektomie. Dále byly vyčísleny náklady na protonovou a fotonovou radioterapii v optimistické, realistické a pesimistické variantě. V analýze nákladů byly náklady hodnoceny z perspektivy poskytovatele a plátce zdravotní péče. Pro poskytovatele byly stanoveny nejnižší náklady u IMRT (71 365 Kč), protonové léčby v 5 frakcích (126 602 Kč) a protonové léčby ve 21 frakcích (133 414 Kč). Z perspektivy plátce byla nejdražší léčbou stanovena protonová terapie ve 21 frakcích (617 205 Kč), fotonová terapie IMRT (211 567 Kč), a nejlevnější protonová léčba v 5 frakcích (174 845 Kč). Dle analýzy nákladové efektivity bylo vyhodnoceno, že z perspektivy poskytovatele je nákladově efektivní léčbou IMRT. Z perspektivy plátce zdravotní péče je nákladově efektivní protonová léčba v 5 frakcích u nízkorizikového onemocnění. V diplomové práci byly vyhodnoceny možnosti snížení vzniku klinických rizik, a pomocí simulace ozařovacího plánu byly vypočítány konkrétní rozdíly. Těmito výsledky bylo prokázáno, že lze klinická rizika významně snížit.

Bylo přepokládáno, že protonová léčba bude lepší, ale velmi nákladnou léčbou díky vysoké pořizovací ceně technologie. Výsledky diplomové práce potvrzují, že z pohledu poskytovatele se jedná o velmi nákladnou léčbu, ale zároveň se jedná o léčbu s výrazně nižšími klinickými riziky, což bylo potvrzeno výsledky mnoha zahraničních studií. Na základě výsledků této diplomové práce, můžeme říci, že problematika klinického a ekonomického hodnocení fotonové a protonové technologie, by měla být předmětem dalších odborných studií. Výsledky této práce by mohly sloužit jako podklad pro rozhodování na straně poskytovatele i plátce zdravotní péče.

Seznam použité literatury

- [1] AUS, G. a a kol. EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY: GUIDELINES EAU PRO KARCINOM PROSTATY. Urologické listy. 2004.
- [2] RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema Minimize. RTOG Foundation INC [online]. 2017 [cit. 2017-11-20]. Dostupné z: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
- [3] LAVERY, Anita, Roger S. KIRBY a Simon CHOWDHURY. Prostate cancer. Medicine [online]. 2016, 44(1), 47-51 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1016/j.mpmed.2015.10.001. ISSN 13573039. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303915002662>
- [4] Zdravotnická statistika - Činnost zdravotnických zařízení ve vybraných oborech zdravotní péče 2013 [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2013 [cit. 2017-05-31]. ISBN 978-80-7472-134-2.
- [5] MACIK, D. Lokalizovaný karcinom prostaty - diagnostika a chirurgická léčba. Zdraví Euro: Postgraduální medicína [online]. 2014, 3/2014 [cit. 2017-09-26]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lokalizovany-karcinom-prostaty-diagnostika-a-chirurgicka-lecba-474639>
- [6] RUŽIČKA, Ján. IAEA-International Atomic Energy Agency: Súčasný stav protónovej terapie vo svete, v EÚ a na Slovensku [online]. [cit. 2017-9-23]. Dostupné z: http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/43/130/43130863.pdf
- [7] ŽOFKA, Jan. Vývoj přístrojového vybavení zdravotnických zařízení ČR v letech 2006–2011. Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky [online]. (10/13) [cit. 2017-9-23]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/vyvoj-pristrojoveho-vybaveni-zdravotnickych-zarizeni-cr-letech-2006-2011>
- [8] Radiotherapy equipment. OECD data [online]. 2015 [cit. 2017-11-14]. Dostupné z: <https://data.oecd.org/healthqr/radiotherapy-equipment.htm>
- [9] ZELEFSKY, Michael J., Heather CHAN, Margie HUNT, Yoshiya YAMADA, Alison M. SHIPPY a Howard AMOLS. Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. The Journal of Urology [online]. 2006, 176(4), 1415-1419 [cit. 2017-05-18]. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.002. ISSN 00225347. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534706013711>
- [10] ABUGHARIB, Ahmed E., Robert T. DESS, Payal D. SONI, et al. External beam radiation therapy with or without low-dose-rate brachytherapy: Analysis of favorable and unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients. Brachytherapy [online]. 2017, , - [cit. 2017-05-22]. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.04.001. ISSN 15384721. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538472117300624>

- [11] Incidence a mortalita karcinomu prostaty. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2014 [cit. 2018-03-07]. Dostupné z:<https://www.uzis.cz/link/svod-epidemiologie-zhoubnych-nadoru-ceske-republice>
- [12] SFANOS, Karen S a Angelo M DE MARZO. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology* [online]. 2012, 60(1), 199-215 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x. ISSN 03090167. Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x>
- [13] CUZICK, Jack, Mangesh A THORAT, Gerald ANDRIOLE, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet Oncology* [online]. 2014, 15(11), e484-e492 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6. ISSN 14702045. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514702116>
- [14] DAVIES, Neil M., Tom R. GAUNT, Sarah J. LEWIS, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes & Control* [online]. 2015, 26(11), 1603-1616 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.1007/s10552-015-0654-9. ISSN 0957-5243. Dostupné z:<http://link.springer.com/10.1007/s10552-015-0654-9>
- [15] Společné doporučené postupy v uroonkologii ČUS, ČOS a SROBF. In: *Uroweb* [online]. 2017, s. 10 [cit. 2017-05-6]. Dostupné z:http://www.linkos.cz/files/standardy/CUS_C61.pdf
- [16] FIALA, Richard, František ZÁŤURA a Jaroslav ŽENÍŠEK. Adenokarcinom prostaty: od PSA k terapii. Praha: StudiaGeo, s.r.o., 2001, 215 s. *UROLOG*, 1/01. ISSN 1211-0795.
- [17] VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada., 2006, 328 s. ISBN 80-247-1716-6
- [18] HERBER, Otto, Dalibor PACÍK a Michael URBAN. *Onemocnění prostaty: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Společnost všeobecného lékařství. Praha, 2005.
- [19] ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-19-1.
- [20] HES, O. Histopatologické hodnocení karcinomu prostaty. *Česká urologie* [online]. 2010(S1), 42 [cit. 2017-05-16]. Dostupné z:http://www.prolekare.cz/dokumenty/j83_2010_cu_4.pdf
- [21] D'AMICO, Anthony V. Risk-Based Management of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011, 365(2), 169-171 [cit. 2017-12-01]. DOI: 10.1056/NEJMe1103829. ISSN 0028-4793. Dostupné z:<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMe1103829>
- [22] LUKEŠ, M. a kol. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie* [online]. 2001, 2001(4) [cit. 2017-05-15]. Dostupné z:<http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/32/1245.pdf>

- [23] KLIMENT, Ján a Michal HORŇÁK. Karcinóm prostaty. Martin: Osveta, 1999. ISBN 80-88824-03-6.
- [24] BARTSCH G.a kol. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria [online]. 2001, 2001(Sep58(3)) [cit. 2017-05-2]. Dostupné z:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549491>
- [25] BELEJ, Kamil. Transrektální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. Urolog pro praxi [online]. 2009, 2009(10(5)), 287-293 [cit. 2017-05-5]. Dostupné z:<https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2009/05/08.pdf>
- [26] Grepl M. Česká urologie: Objem prostaty je významný faktor ovlivňující výsledek biopsie [online]. 2010, 2010(14(4)) [cit. 2017-05-2]. Dostupné z:http://www.prolekare.cz/dokumenty/j83_2010_cu_4.pdf
- [27] KUBEŠ, Jiří. Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. Onkologie [online]. 2010, 2010(4), 79-83 [cit. 2017-05-29]. Dostupné z:<https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>
- [28] PTÁČNÍK, Václav a Josef KUBINYI. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. Urologie pro praxi [online]. 2016, 2016(17(1)), 7-10 [cit. 2017-06-01]. Dostupné z:<https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2016/01/02.pdf>
- [29] FERDOVÁ, Eva a Jiří FERDA. PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. Česká Radiologie [online]. 2014, 2014(68(1)), 22-29 [cit. 2017-06-01]. Dostupné z:http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1401_22_29.pdf
- [30] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL. Nukleární medicína: [učební text]. Praha: P3K, c2007. ISBN 978-80-903584-9-2
- [31] LAVERY, Hugh J. a Matthew R. COOPERBERG. Clinically localized prostate cancer in 2017: A review of comparative effectiveness. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations [online]. 2017, 35(2), 40-41 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.11.013. ISSN 10781439. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107814391630401X>
- [32] RAMSAY, Craig R, Temitope E ADEWUYI, Joanne GRAY, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment [online]. 2015, 19(49), 1-490 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.3310/hta19490. ISSN 1366-5278. Dostupné z:<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19490/>
- [33] HANÁK, Tomáš a kol. PROSTATEKTOMIE: MINULOST, SOUČASNOST, BUDOUCNOST.... Česká Radiologie [online]. 2002, 2002(03) [cit. 2017-06-01]. Dostupné z:<https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2002/03/03.pdf>
- [34] KOLOMBO, Ivan. Laparoskopická robotická da Vinci radikální prostatektomie – naše první zkušenosti. Urologie pro praxi. 2007, 2007(1), 20-26 - [cit. 2017-05-17].. Dostupné také z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2007/01/05.pdf>
- [35] BRODAK, Milos, Julius ORHALMI, Josef KOSINA, Michal BALIK a Jaroslav PACOVSKY. Laparoscopic radical prostatectomy and resection of rectum performed

together: first experience. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques [online]. 2015, 3, 442-444 [cit. 2017-11-29]. DOI: 10.5114/wiitm.2015.54054. ISSN 1895-4588. Dostupné z:<http://www.termedia.pl/doi/10.5114/wiitm.2015.54054>

[36] WISENBAUGH, Eric S. a a kol. Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer 101: Basics, Controversies, and Facts. Reviews in Urology [online]. 2014, 2014(16), 67-75 [cit. 2017-05-29]. Dostupné z:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080851/>

[37] Rapid Arc technology. Advanced radiation centres in New York [online]. New York, USA, 2015 [cit. 2017-05-09]. Dostupné z:<http://www.advancedradiationcenters.com/technologies/rapid-arc/>

[38] Protokol léčebné péče- Proton Therapy Center: Karcinom prostaty. Praha, 2014.

[39] KRUPA, P. a P. ŠLAMPA. Moderní radikální radioterapie karcinomu prostaty a její možná rizika. Zdraví Euro [online]. 2016 [cit. 2017-05-10]. Dostupné z:<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/moderni-radikalni-radioterapie-karcinomu-prostaty-a-jeji-mozna-rizika-481953>

[40] KUPELIAN, Patrick A., Vipul V. THAKKAR, Deepak KHUNTIA, Chandana A. REDDY, Eric A. KLEIN a Arul MAHADEVAN. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long-term outcomes. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics [online]. 2005, 63(5), 1463-1468 [cit. 2017-05-18]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.054. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301605009661>

[41] FELTL, David a Jakub CVEK. Klinická radiobiologie. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008, 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.

[42] ERIC J. HALL, Eric J. Amato J. Radiobiology for the radiologist. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams, 2012. ISBN 978-160-8311-934.

[43] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Radiační onkologie - učební texty. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009, 242 s. ISBN 978-808-6793-13-9.

[44] SOUMAROVÁ, Renata a a kol. Možnosti radioterapie karcinomu prostaty. Urologie pro praxi [online]. 2012, 2012(13(5)), 192-199 [cit. 2017-04-26]. Dostupné z:<http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/05/02.pdf>

[45] ŠLAMPA, Pavel. Léčba nádorů prostaty moderní fotonovou terapií. Medicína.cz [online]. 2016 [cit. 2017-06-1]. Dostupné z:<http://medicina.cz/clanky/10792/34/Lecba-nadoru-prostaty-moderni-fotonovou-terapii/>

[46] TEOH, M, C H CLARK, K WOOD, S WHITAKER a A NISBET. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. The British Journal of Radiology [online]. 2011, 84(1007), 967-996 [cit. 2017-06-03]. DOI: 10.1259/bjr/22373346. ISSN 0007-1285. Dostupné z:<http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/22373346>

[47] SCHILLER, Kilian C., Gregor HABL a Stephanie E. COMBS. Protons, Photons, and the Prostate – Is There Emerging Evidence in the Ongoing Discussion on Particle

Therapy for the Treatment of Prostate Cancer? *Frontiers in Oncology* [online]. 2016, 6, - [cit. 2017-06-02]. DOI: 10.3389/fonc.2016.00008. ISSN 2234-943x. Dostupné z:<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00008/abstract>

[48] THÜROFF, S. a C. G. CHAUSSY. Transrektální cílený ultrazvuk o vysoké intenzitě při léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. *Urologické listy*. 2014(12(2), 6-18. [cit. 2017-06-03]. Dostupné z:http://www.urologickelisty.cz/urologicke-listy-clanek/transrektalni-cileny-ultrazvuk-o-vysoke-intenzite-pri-lecbe-lokalizovaneho-karcinomu-prostaty-49211?confirm_rules=1

[49] An Inside Out Approach to Prostate Ablation: TULSA-PRO DESCRIPTION OF THE DEVICE. 2016. Canada & USA, [cit. 2017-05-22]. Dostupné z:http://www.profoundmedical.com/wp-content/uploads/2015/05/BrochureEmailable_PDF.pdf

[50] SHELLEY, Mike, Timothy J WILT, Bernadette COLES a Malcolm MASON. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1996 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1002/14651858.CD005010.pub2. Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005010.pub2>

[51] Hormone Therapy for Prostate Cancer. American cancer society [online]. 2017 [cit. 2017-05-18]. Dostupné z:<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>

[52] DENHAM, James W, Allison STEIGLER, David S LAMB, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2005, 6(11), 841-850 [cit. 2017-05-29]. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70348-X. ISSN 14702045. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020450570348X>

[53] GILLESSEN, S., A. OMLIN, G. ATTARD, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Annals of Oncology* [online]. 2015, 26(8), 1589-1604 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1093/annonc/mdv257. ISSN 0923-7534. Dostupné z:<https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdv257>

[54] KATOLICKÁ, Jana. Chemoterapie v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty. *Urolog pro praxi* [online]. 2014, 2014(15(3), 120-122 [cit. 2017-05-8]. Dostupné z:<https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2014/03/05.pdf>

[55] KUPELIAN, P. a a kol. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *The cancer journal from Scientific American* [online]. 1997,1997(Mar-Apr;3(2), 78-87 [cit. 2017-05-20]. Dostupné z:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099457>

[56] KUPELIAN, P. a a kol. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *The cancer journal from*

Scientific American[online]. 2002, 2002(Aug 15;20(16), 3376-85 [cit. 2017-05-20].
Dostupné z:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177097>

[57] VARGAS, Carlos, Amber FRYER, Chaitali MAHAJAN, et al. Dose–Volume Comparison of Proton Therapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [online]. 2008, 70(3), 744-751 [cit. 2017-05-30]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2335. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607036620>

[58] VAPIWALA, Neha. Proton therapy, IMRT demonstrated similar toxicity profiles in prostate cancer. In the journal plus [online]. 2016, 2016(January) [cit. 2017-05-29]. Dostupné z:<http://www.healio.com/hematology-oncology/prostate-cancer/news/in-the-journals/%7Bdf999e1f-6051-4760-ab70-83e82d64b94f%7D/proton-therapy-imrt-demonstrated-similar-toxicity-profiles-in-prostate-cancer>

[59] SHEETS, NC a Gregg H. GOLDIN. Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer [online]. [cit. 2017-05-9]. DOI: 10.1001/jama.2012.460. Dostupné z:<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.460>

[60] Nancy P. Mendenhall. Excellent Outcomes With Proton Therapy in Prostate Cancer. *Medscape* [online]. 2014 [cit. 2017-06-03]. Dostupné z:<http://www.medscape.com/viewarticle/821412>

[61] YU, James B., Pamela R. SOULOS, Jeph HERRIN, Laura D. CRAMER, Arnold L. POTOSKY, Kenneth B. ROBERTS a Cary P. GROSS. Proton Versus Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: Patterns of Care and Early Toxicity. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2013-1-2, 105(1), 25-32 [cit. 2017-05-30]. DOI: 10.1093/jnci/djs463. ISSN 1460-2105. Dostupné z:<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djs463>

[62] MURALIDHAR, Vinayak a Paul L. NGUYEN. Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [online]. 2017, 35(2), 76-85 [cit. 2017-05-15]. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.06.003. ISSN 10781439. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107814391630120X>

[63] KONSKI, Andre, William SPEIER, Alexandra HANLON, J. Robert BECK a Alan POLLACK. Is Proton Beam Therapy Cost Effective in the Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate? *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2007, 25(24), 3603-3608 [cit. 2017-05-18]. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0811. ISSN 0732-183x. Dostupné z:<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.09.0811>

[64] LUNDKVIST, Jonas, Mattias EKMAN, Suzanne Rehn ERICSSON, Bengt JÖNSSON a Bengt GLIMELIUS. Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncologica* [online]. 2009, 44(8), 850-861 [cit. 2017-05-18]. DOI: 10.1080/02841860500341157. ISSN 0284-186x. Dostupné z:<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860500341157>

[65] POON, I. a kol. The changing costs of radiation treatment for early prostate cancer in Ontario: a comparison between conventional and conformal external beam

radiotherapy. The Canadian journal of urology [online]. 2004, 2004(Feb;11(1) [cit. 2017-05-10]. Dostupné z:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003151>

[66] THOKALA, Praveen, Nancy DEVLIN, Kevin MARSH, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value in Health [online]. 2016, 19(1), 1-13 [cit. 2017-11-14]. DOI: 10.1016/j.jval.2015.12.003. ISSN 10983015. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515051359>

[67] FRIEBELOVÁ, Jana. Vícekriteriální rozhodování za jistoty[online]. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, 2008 [cit. 2017-11-19]. Dostupné z:<http://www2.ef.jcu.cz/~jfrieb/tspp/data/teorie/Vicekritko.pdf>

[68] AFSHAR, Amin, Miguel A. MARIÑO, Motahareh SAADATPOUR a Abbas AFSHAR. Fuzzy TOPSIS Multi-Criteria Decision Analysis Applied to Karun Reservoirs System. Water Resources Management [online]. 2011, 25(2), 545-563 [cit. 2017-11-19]. DOI: 10.1007/s11269-010-9713-x. ISSN 0920-4741. Dostupné z:<http://link.springer.com/10.1007/s11269-010-9713-x>

[69] GREENHALGH, T.. Jak pracovat s vědeckou publikací. Praha : Grada, 2003. ISBN 80-247-0310-6.

[70] KRAFT, Otakar. Rychlá progresse mnohočetných kostních metastáz. KC Solid [online]. 2015 [cit. 2017-06-03]. Dostupné z:http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka_kapitola/ske/ske-90/ske-90.htm

[71] HAGLIND, Eva, Stefan CARLSSON, Johan STRANNE, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. European Urology [online]. 2015, 68(2), 216-225 [cit. 2018-03-06]. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. ISSN 03022838. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815001943>

[72] BRYANT, Curtis, Tamara L. SMITH, Randal H. HENDERSON, et al. Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics [online]. 2016, 95(1), 422-434 [cit. 2018-04-03]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.038. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301616001589>

[73] DE MEERLEER, Gert O., Valérie H. FONTEYNE, Luc VAKAET, Geert M. VILLEIRS, Ludwig DENOYETTE, Antony VERBAEYS, Nicolas LUMMEN a Wilfried J. DE NEVE. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Late morbidity and results on biochemical control. Radiotherapy and Oncology [online]. 2007, 82(2), 160-166 [cit. 2018-05-01]. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.12.007. ISSN 01678140. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814006006670>

[74] HOPPE, Bradford S., Romaine C. NICHOLS, Randal H. HENDERSON, et al. Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. Cancer [online]. 2012,

118(18), 4619-4626 [cit. 2018-04-03]. DOI: 10.1002/cncr.27398. ISSN 0008543X.
Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.27398>

[75] TAKAGI, Masaru, Yusuke DEMIZU, Kazuki TERASHIMA, et al. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Medicine* [online]. 2017, 6(10), 2234-2243 [cit. 2017-11-06]. DOI: 10.1002/cam4.1159. ISSN 20457634. Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.1159>

[76] HOPPE, Bradford S., Jeff M. MICHALSKI, Nancy P. MENDENHALL, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* [online]. 2014, 120(7), 1076-1082 [cit. 2017-11-06]. DOI: 10.1002/cncr.28536. ISSN 0008543X. Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28536>

[77] FREEDLAND, Stephen J., Elizabeth B. HUMPHREYS, Leslie A. MANGOLD, Mario EISENBERGER, Frederick J. DOREY, Patrick C. WALSH a Alan W. PARTIN. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* [online]. 2007, 294(4), 433- [cit. 2018-04-21]. DOI: 10.1001/jama.294.4.433. ISSN 0098-7484. Dostupné z:<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.4.433>

[78] Gil Villa S.A. *Revista Mexicana de Urologica: Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: report on the first 55 cases from the first year of experience at the Hospital Central Militar* [online]. 2016(76 (2) [cit. 2017-09-16].

[79] SIMMONS, Matthew N., Michelle FITTS, Timothy KRIGBAUM a Andrew D. NEEB. Outcomes and Complications of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Community Hospital Setting. *Urology* [online]. 2016, 96, 136-141 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.urology.2016.05.060. ISSN 00904295. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951630320X>

[80] DI PIERRO, Giovanni B., Philipp BAUMEISTER, Patrick STUCKI, Josef BEATRICE, Hansjörg DANUSER a Agostino MATTEI. A Prospective Trial Comparing Consecutive Series of Open Retropubic and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in a Centre with a Limited Caseload. *European Urology* [online]. 2011, 59(1), 1-6 [cit. 2018-03-03]. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.026. ISSN 03022838. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283810009644>

[81] CHOO, Min Soo, Woo Suk CHOI, Sung Yong CHO, Ja Hyeon KU, Hyeon Hoe KIM a Cheol KWAK. Impact of Prostate Volume on Oncological and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy: Robot-Assisted Laparoscopic Versus Open Retropubic. *Korean Journal of Urology* [online]. 2013, 54(1), 15- [cit. 2017-09-03]. DOI: 10.4111/kju.2013.54.1.15. ISSN 2005-6737. Dostupné z:<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4111/kju.2013.54.1.15>

[82] YU, James B., Laura D. CRAMER, Jeph HERRIN, Pamela R. SOULOS, Arnold L. POTOSKY a Cary P. GROSS. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Toxicity. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2014, 32(12), 1195-1201 [cit. 2017-04-25]. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8652. ISSN 0732-183X. Dostupné z:<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.8652>

- [83] WOLIN, Kathleen Y., Jason LULY, Siobhan SUTCLIFFE, Gerald L. ANDRIOLE a Adam S. KIBEL. Risk of Urinary Incontinence Following Prostatectomy: The Role of Physical Activity and Obesity. *The Journal of Urology* [online]. 2010, 183(2), 629-633 [cit. 2018-03-13]. DOI: 10.1016/j.juro.2009.09.082. ISSN 00225347. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534709026238>
- [84] SPRATT, Daniel E., Xin PEI, Josh YAMADA, Marisa A. KOLLMEIER, Brett COX a Michael J. ZELEFSKY. Long-term Survival and Toxicity in Patients Treated With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [online]. 2013, 85(3), 686-692 [cit. 2018-03-13]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.023. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301612006797>
- [85] MENDENHALL, Nancy P., Bradford S. HOPPE, Romaine C. NICHOLS, et al. Five-Year Outcomes from 3 Prospective Trials of Image-Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [online]. 2014, 88(3), 596-602 [cit. 2017-05-06]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.007. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301613033105>
- [86] UCHIO, Edward M. Impact of Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Among US Veterans. *Archives of Internal Medicine* [online]. 2010, 170(15), 1390- [cit. 201-05-20]. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.262. ISSN 0003-9926. Dostupné z:<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.262>
- [87] ZELEFSKY, Michael J., Yoshiya YAMADA, Marisa A. KOLLMEIER, Alison M. SHIPPY a Michelle A. NEDELKA. Long-Term Outcome Following Three-Dimensional Conformal/Intensity-Modulated External-Beam Radiotherapy for Clinical Stage T3 Prostate Cancer. *European Urology* [online]. 2008, 53(6), 1172-1179 [cit. 2017-11-17]. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.12.030. ISSN 03022838. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283807016223>
- [88] KUBAN, Deborah A., Susan L. TUCKER, Lei DONG, George STARKSCHALL, Eugene H. HUANG, M. Rex CHEUNG, Andrew K. LEE a Alan POLLACK. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [online]. 2008, 70(1), 67-74 [cit. 2018-03-01]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160701173X>
- [89] AL-MAMGANI, Abraham, Wim L.J. VAN PUTTEN, Wilma D. HEEMSBERGEN, Geert J.L.H. VAN LEENDERS, Annerie SLOT, Michel F.H. DIELWART, Luca INCROCCI a Joos V. LEBESQUE. Update of Dutch Multicenter Dose-Escalation Trial of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [online]. 2008, 72(4), 980-988 [cit. 2018-05-05]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.073. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608005312>
- [90] ZELEFSKY, Michael J., Emily J. LEVIN, Margie HUNT, Yoshiya YAMADA, Alison M. SHIPPY, Andrew JACKSON a Howard I. AMOLS. Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *International Journal*

of Radiation Oncology*Biography*Physics [online]. 2008, 70(4), 1124-1129 [cit. 2018-04-07]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044. ISSN 03603016. Dostupné z:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607046573>

[91] PUGH, Thomas J., Seungtaek CHOI, Graciela M. NOGUERAS-GONZALAEZ, et al. Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer: Results from a Prospective Quality-of-Life Trial. *International Journal of Particle Therapy* [online]. 2016, 3(1), 27-36 [cit. 2018-02-01]. DOI: 10.14338/IJPT-16-00006.1. ISSN 2331-5180. Dostupné z:<http://theijpt.org/doi/10.14338/IJPT-16-00006.1>

[92] KARADAG, Mert Ali, Kursat CECEN, Aslan DEMIR, Murat BAGCIOGLU, Ramazan KOCAASLAN a Teoman Cem KADIOGLU. Gastrointestinal Complications of Laparoscopic/Robot-Assisted Urologic Surgery and a Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine Research* [online]. 2015, 7(4), 203-210 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.14740/jocmr2090w. ISSN 1918-3003. Dostupné z:<http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/2090>

[93] MICHAELSON, M. D., S. E. COTTER, P. C. GARGOLLO, A. L. ZIETMAN, D. M. DAHL a M. R. SMITH. Management of Complications of Prostate Cancer Treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2008, 58(4), 196-213 [cit. 2018-01-03]. DOI: 10.3322/CA.2008.0002. ISSN 0007-9235. Dostupné z:<http://doi.wiley.com/10.3322/CA.2008.0002>

[94] TANIMOTO, Ryuta, Yomi FASHOLA, Kymora B SCOTLAND, Anne E CALVARESI, Leonard G GOMELLA, Edouard J TRABULSI a Costas D LALLAS. Risk factors for biochemical recurrence after robotic assisted radical prostatectomy: a single surgeon experience. *BMC Urology* [online]. 2015, 15(1), - [cit. 2018-01-20]. DOI: 10.1186/s12894-015-0024-7. ISSN 1471-2490. Dostupné z:<http://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-015-0024-7>

[95] DE BOO, Leonora, Melania PINTILIE, Paul YIP, Jack BANIEL, Neil FLESHNER a David MARGEL. Time from first detectable PSA following radical prostatectomy to biochemical recurrence: A competing risk analysis. *Canadian Urological Association Journal* [online]. 2015, 9(1-2), 14- [cit. 2018-05-03]. DOI: 10.5489/cuaj.2147. ISSN 1920-1214. Dostupné z:<http://www.cuaj.ca/index.php/journal/article/view/2147>

[96] 10 LET ENDOSKOPICKÉ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE V ÚVN: Kočárek Jiří [online]. 2015 [cit. 2018-05-06].

[97] GINZBURG, Serge, Thomas NEVERS, Ilene STAFF, Joseph TORTORA, Alison CHAMPAGNE, Stuart S. KESLER, Vincent P. LAUDONE a Joseph R. WAGNER. Prostate Cancer Biochemical Recurrence Rates After Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* [online]. 2012, 16(3), 443-450 [cit. 2018-02-22]. DOI: 10.4293/108680812X13462882736538. ISSN 1086-8089. Dostupné z:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535788/>

[98] Zdravotnická ročenka České republiky 2016 [online]. 2017 [cit. 2018-04-26].

[99] ZUKALOVÁ, Veronika. Klasifikace a oceňování radioterapeutických zdravotnických přístrojů. Brno, 2017. Diplomová práce. Masarykova Univerzita v Brně.

[100] GOODMAN, Clifford S, D PH and Falls CHURCH. INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. 2004.

[101] WHELAN David, LANGRETH Robert. The \$150 Million Zapper [online]. 2009 [cit. 2018-04-07].
Dostupné z:https://www.forbes.com/forbes/2009/0316/062_150mil_zapper.html#8081e5e2068f

[102] MAHAJAN Anita. Proton beam therapy holds 'great promise' at a steep cost. HemOnc Today [online]. 2012 [cit. 2018-04-07].
Dostupné z:<https://www.healio.com/hematology-oncology/practice-management/news/print/hemonc-today/%7B37d0ac7d-ef78-4918-9a47-b4e89f55d006%7D/proton-beam-therapy-holds-great-promise-at-a-steep-cost>

[103] WISENBAUGH Eric S. Proton Beam Therapy for Localized Prostate Cancer 101: Basics, Controversies, and Facts. RevUrol [online]. 2014 [cit. 2018-05-01].
Dostupné z:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080851/#B10>

[104] MACREADY, N. The Promise of Protons in Cancer Therapy. JNCI Journal of the National Cancer Institute [online]. 2012, 104(9), 648-649 [cit. 2018-05-02]. DOI: 10.1093/jnci/djs238. ISSN 0027-8874.
Dostupné z:<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djs238>

[105] EFSTATHIOU, J A, P J GRAY a A L ZIETMAN. Proton beam therapy and localised prostate cancer: current status and controversies. British Journal of Cancer [online]. 2013, 108(6), 1225-1230 [cit. 2018-05-01]. DOI: 10.1038/bjc.2013.100. ISSN 0007-0920. Dostupné z:<http://www.nature.com/articles/bjc2013100>

[106] BRASS, Larisa. Price of protons. PROVISION CARES - Proton therapy center [online]. 2015 [cit. 2018-05-01].
Dostupné z:<https://www.provisionproton.com/2015/08/27/1154/>

[107] JAMISON, Dean T. 7.4 Cost-effectiveness analysis: Concepts and applications. DETELS, Roger, Robert BEAGLEHOLE, Mary Ann LANSANG a Martin GULLIFORD, ed. Oxford Textbook of Public Health [online]. Oxford University Press, 2009, 2009-01-01 [cit. 2018-05-03]. DOI: 10.1093/med/9780199218707.003.0046. ISBN 9780199218707.
Dostupné z:<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199218707.001.0001/m ed-9780199218707-chapter-0704>

[108] LEE Andrew K. Is proton beam therapy superior to IMRT in the treatment of prostate cancer?. HemOnc Today [online]. 2012 [cit. 2018-04-07].
Dostupné z:<https://www.healio.com/hematology-oncology/practice-management/news/print/hemonc-today/%7B37d0ac7d-ef78-4918-9a47-b4e89f55d006%7D/proton-beam-therapy-holds-great-promise-at-a-steep-cost>

Seznam obrázků

Obrázek 1.1: Přehled incidence karcinomu prostaty ve světě, ASR, převzato ÚZIS.....	13
Obrázek 1.2: Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v ČR, převzato ÚZIS.....	16
Obrázek 1.3: Zfúzované vyšetření CT a MRI [zpracováno Eclipse DX, verze 8.6, FNKV Praha, 2015]	21
Obrázek 1.4: Snímek PET/CT s fluorocholinem, výrazně sytící se karcinom v pravém laloku prostaty [zpracováno ePACS ONM, Proton Therapy Center, 2017].....	23
Obrázek 1.5: SPECT - zobrazení kostních metastáz u karcinomu prostaty [70].....	24
Obrázek 1.6: Poměr laparoskopických a otevřených výkonů, ČR, Maďarsko a Polsko [35].....	26
Obrázek 1.7: Dávkově objemový histogram ozáření karcinomu prostaty technikou simultánně integrovaného boostu [zpracováno Eclipse DX, verze 8.6, FNKV Praha, 2015]	30
Obrázek 1.8: Charakteristika RTG, protonového a karbonového záření [zdroj: Sripps Health]	33
Obrázek 2.1: Schéma metodologie sběru dat [zdroj vlastní]	41
Obrázek 2.2: Schéma postupu literární rešerše [zdroj vlastní]	43
Obrázek 3.1: Schéma vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	48
Obrázek 3.2: Grafické znázornění klinického rizika GU u IMRT [vytvořeno OpenMeta Analyst].....	58
Obrázek 3.3: Grafické znázornění klinického rizika GU u PT [vytvořeno OpenMeta Analyst].....	59
Obrázek 3.4: Genitourinární obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	60
Obrázek 3.5: Gastrointestinální obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	61
Obrázek 3.6: Erektální dysfunkce u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	62
Obrázek 3.7: Biochemický relaps u vybraných typů léčby [zdroj vlastní].....	64
Obrázek 3.8: Pozitivní chirurgické okraje u chirurgické léčby [zdroj vlastní].....	65
Obrázek 3.9 Schéma postupu léčby IMRT [zdroj vlastní]	73
Obrázek 3.10: Schéma postupu protonové léčby [zdroj vlastní]	76

Obrázek 3.11: Verifikační snímek před ozáření prostaty - srovnání na kostěné struktury (vlevo kilovoltážní snímek z ozařovny, vpravo DRR z plánovacího CT, uprostřed fúze obou modalit) [zpracováno PTC Praha 2018]	101
Obrázek 3.12: Verifikační snímek před ozáření prostaty – korekce na Au zrna (vlevo kilovoltážní snímek z ozařovny, vpravo DRR z plánovacího CT, uprostřed fúze obou modalit) [zpracováno PTC Praha 2018]	102
Obrázek 3.13: Komparační DVH diagram [zpracováno FNKV Praha 2015]	104
Obrázek 3.14: Dávková distribuce pro ozařovací plán IMRT (vlevo) a IMPT (vpravo) [zpracováno PTC Praha 2018]	105
Obrázek 3.15: Dávková distribuce pro ozařovací plán IMRT (vlevo) a IMPT (vpravo), zakreslené kritické struktury (MM a rektum) [zpracováno PTC Praha 2018]	105
Obrázek 3.16: DVH pro protonový plán technikou IMPT (přerušovaná čára) a fotonovou techniku IMRT (plná čára). [zpracováno PTC Praha 2018]	106

Seznam tabulek

Tabulka 1.1: Přehled protonových center ve Světě [6].....	14
Tabulka 1.2: Počty ozařovací techniky ve Světě (2015), OECD [8].....	15
Tabulka 1.3: Přehled klasifikace TNM, [19]	18
Tabulka 1.4: Přehled hodnot Gleason skóre, [19]	19
Tabulka 1.5: Rizikové skupiny podle d'Amica, [21].....	19
Tabulka 1.6: Přehled strategií léčby karcinomu prostaty, [zdroj vlastní].....	25
Tabulka 1.7: Toleranční dávky TD ₅ a TD ₅₀ na celé orgány [41].....	28
Tabulka 1.8: Specifikace stupňů pozdní genitorurinární toxicity dle RTOG [2]	29
Tabulka 1.9: Specifikace stupňů pozdní gastrointestinální toxicity dle RTOG [2].....	29
Tabulka 1.10: Přehled přípravků hormonální terapie [51]	36
Tabulka 1.11: Výhody a nevýhody vybraných typů léčby [zdroj vlastní].....	40
Tabulka 3.1: Studie zařazené do systematické rešerše [zdroj vlastní].....	51
Tabulka 3.2: Incidence klinických rizik v interní studii [zdroj vlastní].....	55
Tabulka 3.3: Incidence klinických rizik interní studie [zdroj vlastní]	55
Tabulka 3.4: Počty vyplněných a zařazených dotazníků [zdroj vlastní]	56
Tabulka 3.5: Vyhodnocení klinických rizik u sledovaného souboru pacientů [zdroj vlastní]	58
Tabulka 3.6: GU obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	59
Tabulka 3.7: GI obtíže u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	61
Tabulka 3.8: Erektální dysfunkce u vybraných typů léčby [zdroj vlastní].....	62
Tabulka 3.9: Biochemický relaps u vybraných typů léčby [zdroj vlastní]	63
Tabulka 3.10: Pozitivní chirurgické okraje u chirurgické léčby [zdroj vlastní]	65
Tabulka 3.11: Váhy kritérií z pohledu pacienta [zdroj vlastní]	66
Tabulka 3.12: Váhy kritérií z pohledu expertů [zdroj vlastní]	66
Tabulka 3.13: Počáteční rozhodovací matice TOPSIS (var. 1) [zdroj vlastní].....	68
Tabulka 3.14: Výpočet vzdáleností od bazální a ideální varianty [zdroj vlastní].....	68
Tabulka 3.15: Výsledné pořadí variant (var. 1) [zdroj vlastní]	69
Tabulka 3.16: Počáteční rozhodovací matice (var. 2) [zdroj vlastní].....	69

Tabulka 3.17: Výpočet vzdáleností od bazální a ideální varianty (var. 2) [zdroj vlastní]	70
Tabulka 3.18: Výsledné pořadí variant (var. 2) [zdroj vlastní]	70
Tabulka 3.19: Pořizovací náklady pracoviště protonové terapie [zdroj vlastní]	78
Tabulka 3.20: Pořizovací náklady lineárního urychlovače s IMRT [zdroj vlastní]	78
Tabulka 3.21: Pořizovací náklady CT přístroje [zdroj vlastní]	79
Tabulka 3.22: Pořizovací náklady magnetické rezonance [zdroj vlastní]	80
Tabulka 3.23: Souhrnná tabulka pořizovací ceny přístrojů/technologie [zdroj vlastní]	80
Tabulka 3.24: Personální náklady PT (5 frakcí) – realistická varianta [zdroj vlastní]	82
Tabulka 3.25: Personální náklady PT (21 frakcí) – realistická varianta [zdroj vlastní]	83
Tabulka 3.26: Personální náklady FT - realistická varianta [zdroj vlastní]	84
Tabulka 3.27: Materiální náklady - zavedení Au zrn – realistická varianta [zdroj vlastní]	85
Tabulka 3.28: Materiální náklady - proces PT – realistická varianta [zdroj vlastní]	86
Tabulka 3.29: Materiální náklady FT - realistická varianta [zdroj vlastní]	86
Tabulka 3.30: Servisní náklady terapeutických přístrojů [zdroj vlastní]	87
Tabulka 3.31: Servisní náklady diagnostických přístrojů [zdroj vlastní]	88
Tabulka 3.32: Vytíženost diagnostických přístrojů [zdroj vlastní]	89
Tabulka 3.33: Vytíženost terapeutických přístrojů [zdroj vlastní]	90
Tabulka 3.34: Náklady na 1 intervenci - diagnostické metody [zdroj vlastní]	90
Tabulka 3.35: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta FT [zdroj vlastní]	91
Tabulka 3.36: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (5 frakcí) [zdroj vlastní]	92
Tabulka 3.37: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (21 frakcí) [zdroj vlastní]	93
Tabulka 3.38: Souhrnná tabulka nákladů na léčbu 1 pacienta [zdroj vlastní]	93
Tabulka 3.39: Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta FT - plátce ZP [zdroj vlastní]	94
Tabulka 3.40: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (5 frakcí) - plátce ZP [zdroj vlastní]	95
Tabulka 3.41: Celkové náklady na léčbu 1 pacienta PT (21 frakcí) - plátce ZP [zdroj vlastní]	96
Tabulka 3.42: Porovnání nákladů poskytovatel a plátce ZP [zdroj vlastní]	97
Tabulka 3.43: Ceny léčby PT a FT v zahraničí [zdroj vlastní]	97

Tabulka 3.44: Nákladová efektivita z pohledu poskytovatele ZP [zdroj vlastní].....	99
Tabulka 3.45: Nákladová efektivita z pohledu plátce ZP [zdroj vlastní]	100
Tabulka 3.46: Změny objemu prostaty a PTV v čase [zdroj vlastní]	103

Seznam příloh

Příloha A: Dotazník pro pacienty	133
Příloha B: Dotazník pro experty	136
Příloha C: Seznam veřejných zakázek.....	138
Příloha D: TOPSIS.....	140
Příloha E: Obsah přiloženého CD.....	146

Příloha A: Dotazník pro pacienty

Uveďte prosím Váš věk

1) Jaká léčba vám byla doporučena lékařem?

- chirurgická operace
- ozáření fotonovou radioterapií
- protonová radioterapie
- hormonální terapie
- jiné.....

2) Pokud by ve Vašem případě byla možnost výběru, jaký typ léčby byste upřednostnil?

- chirurgická operace
- ozáření fotonovou radioterapií
- protonovou radioterapii
- hormonální terapii

3) Podstoupil jste již nějaký typ léčby?

- chirurgickou operaci
- ozáření fotonovou radioterapií
- protonovou radioterapii
- hormonální terapii

4) Potýkal jste se s nějakými obtížemi před zahájením léčby?

- častější močení
- obtíže při močení
- únik moči
- poruchy erekce
- jiné.....

5) Dostavily se po léčbě nějaké nežádoucí účinky?

- únik moči
- močové obtíže
- nutnost zavedení močového katetru
- střevní obtíže
- erektilní dysfunkce
- zvětšení prsních žláz
- jiné.....

6) Jak důležitá je pro Vás úspěšnost léčby? (0= nejméně důležitá, 10= nejvíce důležitá)



7) Jak důležité je pro Vás, aby se nemoc po léčbě nevrátila? (0= nejméně důležité, 10= nejvíce důležité)



8) Jak důležitá je pro Vás délka léčby? Délka léčby se se zpravidla pohybuje v rozmezí několika dnů až 7 týdnů (0= nejméně důležitá, 10= nejvíce důležitá)



9) Jak hodnotíte invazivitu chirurgické léčby? Skutečnost, že se na rozdíl od ozařování jedná o otevřenou operaci v celkové anestezii, s nutností rekonvalescence po zákroku. (0= nejméně důležitá, 10= nejvíce důležitá)



10) Jak by následující nežádoucí účinky ovlivnily Vaši kvalitu života?
(0= nejméně ovlivnily, 10= nejvíce ovlivnily)

Močové obtíže (únik moči, potíže s močením, pálení, urologické záněty)



Střevní obtíže (průjem, bolest, křeče, vředy)



Erektilní dysfunkce



Příloha B: Dotazník pro experty

Ohodnoťte následující kritéria resp. vlastnosti léčby či výskyt nežádoucích účinků na stupnici 0-10. (0= nejméně důležitá/ nezávažné, 10= nejvíce důležitá, nejzávažnější)

1) Úspěšnost léčby (0= nejméně důležitá, 10= nejvíce důležitá)



2) Biochemický relaps po absolvování léčby (0= nejméně důležitý, 10= nejvíce důležitý)



3) Délka léčby (0= nejméně důležitá, 10= nejvíce důležitá)



4) Invazivita léčby (např. chirurgická operace) (0= nejméně důležitá, 10= nejvíce důležitá)



Nežádoucí účinky a jejich vliv na kvalitu života pacienta

(0= neovlivní kvalitu života, 10= nejvíce ovlivní kvalitu života)

5) Genitourinární obtíže (pozdní účinky dle RTOG ≥ 2), inkontinence



6) Gastrointestinální obtíže (pozdní účinky dle RTOG ≥ 2)



7) Erektální dysfunkce



Příloha C: Seznam veřejných zakázek

Veřejné zakázky na nákup CT přístroje:

508350 Dodávka počítačového tomografu pro Stodskou nemocnici, a.s. a Rokycanskou nemocnici, a.s., CT GE Optima v ceně 14 200 000 Kč.

105296 VYBAVENÍ NÁVAZNÉ PÉČE NEMOCNICE TÁBOR, a.s. – ZOBRAZOVACÍ TECHNIKA - číslo části 3 – název části Počítačový tomograf (CT), CT Aquilion Prime v ceně 13 273 700 Kč.

Z2017-025991 Dodávka a montáž CT přístroje, CT Siemens Somatom Perspective v ceně 11 426 635 Kč.

642887 Thomayerova nemocnice - diagnostické CT včetně příslušenství, CT Phillips Brilliance v ceně 18 960 700 Kč.

Veřejné zakázky na nákup MR přístroje:

495474 Obnova přístroje pro magnetickou rezonanci v SN Opava, MR Ingenia 1,5 T v ceně 32 549 000 Kč.

KS 16P0045 mezi smluvními stranami Siemens Healthcare s.r.o. a Nemocnicí Šumperk s.r.o., dodávka magnetické rezonance MAGNETOM Aera, v ceně 27 321 800 Kč.

Z2017-017229 Modernizace nemocnice Jindřichův Hradec, a.s. – Magnetická rezonance, Magnetická rezonance Ingenia 1,5T, v ceně 26 997 856 Kč.

7602011039116 Magnetická rezonance (MR 1,5T), zadavatel Městská nemocnice v Litoměřicích, Magnetická rezonance Toshiba 1,5T, v ceně 26 583 700 Kč.

Veřejné zakázky na nákup Lineárního urychlovače:

Z2017-006553 MOÚ Brno – obměna lineárních urychlovačů – 1. část: Dodávka lineárního urychlovače, Lineární urychlovač Linac True Beam, včetně příslušenství, v ceně 107 628 653 Kč.

510192 Modernizace a obnova přístrojového vybavení komplexní onkologické péče KNTB Zlín III, Lineární urychlovač Elekta Synergy XVI, včetně příslušenství v ceně 67 094 500 Kč.

507405 MOÚ Brno – Dodávka dvou lineárních urychlovačů s FFF svazky pro ozařovací techniky IMRT, VMAT, SBRT, včetně IGRT, 2x Lineární urychlovač Linac True Beam v ceně 199 925 901 Kč.

477914 MODERNIZACE A OBNOVA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ
KOMPLEXNÍHO ONKOLOGICKÉHO CENTRA NEMOCNICE ČESKÉ
BUDĚJOVICE a.s. II, Lineární urychlovač Linac True Beam, včetně příslušenství,
v ceně 109 296 880 Kč.

Z2016-001467 NEMOCNICE NA BULOVCE - OBNOVA LINEÁRNÍCH
URYCHLOVAČŮ VČETNĚ PŘÍSLUŠENSTVÍ, 2x Linac Elekta VersaHD včetně
příslušenství, v ceně 159 707 900 Kč.

Příloha D: TOPSIS

Varianta 1 (váhy kritérií od pacientů)

Tabulka 1: Počáteční rozhodovací matice

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	21,80	19,75	26,55	11,05	0,00	35,00	0,00
PT	15,13	8,31	22,88	6,91	0,00	13,00	0,00
CHO RRP	20,25	4,68	59,11	22,80	27,17	5,00	1,00
CHO RALP	12,65	0,70	45,68	17,54	18,93	3,00	1,00
Min/max	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN
Váhy kritérií	0,143196102	0,133641632	0,131295345	0,193508246	0,185215035	0,100453545	0,112690096

Tabulka 2: Rozhodovací matice - umocnění

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	475,05	390,19	705,02	122,02	0,00	1225,00	0,00
PT	228,87	69,07	523,32	47,74	0,00	169,00	0,00
CHO RRP	410,23	21,90	3493,43	519,79	738,13	25,00	1,00
CHO RALP	160,00	0,49	2086,54	307,59	358,46	9,00	1,00
Min/max	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN
Suma sloupce	1274,15	481,65	6808,31	997,13	1096,59	1428,00	2,00
Odmocnění	35,69519404	21,9465552	82,51250988	31,57737356	33,11479187	37,78888726	1,414213562

Tabulka 3: Normalizovaná rozhodovací matice

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	0,08743605	0,12028504	0,04225047	0,06769183	0,00000000	0,09303989	0,00000000
PT	0,06068929	0,05060893	0,03640108	0,04234003	0,00000000	0,03455768	0,00000000
CHO RRP	0,08125237	0,02849845	0,09404931	0,13971320	0,15195692	0,01329141	0,07968393
CHO RALP	0,05074370	0,00426259	0,07268462	0,10747466	0,10589478	0,00797485	0,07968393
Min/max	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN

Tabulka 4: Vážená normalizovaná rozhodovací matice – převedení na maximalizační kritéria

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	-0,08743605	-0,12028504	-0,04225047	-0,06769183	0,00000000	-0,09303989	0,00000000
PT	-0,06068929	-0,05060893	-0,03640108	-0,04234003	0,00000000	-0,03455768	0,00000000
CHO RRP	-0,08125237	-0,02849845	-0,09404931	-0,13971320	-0,15195692	-0,01329141	-0,07968393
CHO RALP	-0,05074370	-0,00426259	-0,07268462	-0,10747466	-0,10589478	-0,00797485	-0,07968393
Bazální D	-0,08743605	-0,12028504	-0,09404931	-0,13971320	-0,15195692	-0,09303989	-0,07968393
Ideální H	-0,05074370	-0,00426259	-0,03640108	-0,04234003	0,00000000	-0,00797485	0,00000000

Tabulka 5: Vzdálenost od bazální varianty

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochem. relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)	Suma řádku	D-
FT IMRT	0,00071539	0,00485476	0,00332332	0,00948153	0,02309091	0,00342017	0,00634953	0,05123561	0,22635284
PT	0,00003824	0,00842478	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00635982	0,00000000	0,01482284	0,12174907
CHO RRP	0,00134633	0,01346121	0,00045645	0,00103932	0,00212172	0,00723606	0,00000000	0,02566109	0,16019081
CHO RALP	0,00071539	0,00485476	0,00332332	0,00948153	0,02309091	0,00342017	0,00634953	0,05123561	0,22635284

Tabulka 6: Vzdálenost od ideální varianty

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochem. relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)	Suma řádku	D+
FT IMRT	0,00134633	0,01346121	0,00003422	0,00064271	0,00000000	0,00723606	0,00000000	0,02272053	0,15073330
PT	0,00009891	0,00214798	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00070665	0,00000000	0,00295355	0,05434653
CHO RRP	0,00093078	0,00058738	0,00332332	0,00948153	0,02309091	0,00002827	0,00634953	0,04379171	0,20926469
CHO RALP	0,00000000	0,00000000	0,00131650	0,00424252	0,01121370	0,00000000	0,00634953	0,02312225	0,15206002

Tabulka 6: Výsledné pořadí variant

FT IMRT	0,561685333	69,65%	2.
PT	0,806388846	100,00%	1.
CHO RRP	0,367806673	45,61%	4.
CHO RALP	0,513019646	63,62%	3.

Varianta 2 (váhy kritérií od expertů)

Tabulka 1: Počáteční rozhodovací matice

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	21,80	19,75	26,55	11,05	0,00	35,00	0,00
PT	15,13	8,31	22,88	6,91	0,00	13,00	0,00
CHO RRP	20,25	4,68	59,11	22,80	27,17	5,00	1,00
CHO RALP	12,65	0,70	45,68	17,54	18,93	3,00	1,00
Min/max	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN
Váhy kritérií	0,159090909	0,134469697	0,125	0,164772727	0,185606061	0,075757576	0,15530303

Tabulka 2: Rozhodovací matice - umocnění

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	475,05	390,19	705,02	122,02	0,00	1225,00	0,00
PT	228,87	69,07	523,32	47,74	0,00	169,00	0,00
CHO RRP	410,23	21,90	3493,43	519,79	738,13	25,00	1,00
CHO RALP	160,00	0,49	2086,54	307,59	358,46	9,00	1,00
Min/max	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN
Suma sloupce	1274,15	481,65	6808,31	997,13	1096,59	1428,00	2,00
Odmocnění	35,69519404	21,9465552	82,51250988	31,57737356	33,11479187	37,78888726	1,414213562

Tabulka 3: Normalizovaná rozhodovací matice

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	0,6106036	0,9000566	0,3217972	0,3498137	0,0000000	0,9261982	0,0000000
PT	0,4238195	0,3786914	0,2772457	0,2188022	0,0000000	0,3440165	0,0000000
CHO RRP	0,5674202	0,2132453	0,7163187	0,7220013	0,8204351	0,1323140	0,7071068
CHO RALP	0,3543651	0,0318957	0,5535963	0,5554009	0,5717396	0,0793884	0,7071068
Min/max	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN

Tabulka 4: Vážená normalizovaná rozhodovací matice – převedení na maximalizační kritéria

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochemický relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)
FT IMRT	-0,09714148	-0,12103034	-0,04022465	-0,05763975	0,00000000	-0,07016653	0,00000000
PT	-0,06742582	-0,05092251	-0,03465572	-0,03605263	0,00000000	-0,02606185	0,00000000
CHO RRP	-0,09027140	-0,02867503	-0,08953984	-0,11896612	-0,15227773	-0,01002379	-0,10981583
CHO RALP	-0,05637626	-0,00428900	-0,06919954	-0,09151493	-0,10611834	-0,00601427	-0,10981583
Bazální D	-0,09714148	-0,12103034	-0,08953984	-0,11896612	-0,15227773	-0,07016653	-0,10981583
Ideální H	-0,05637626	-0,00428900	-0,03465572	-0,03605263	0,00000000	-0,00601427	0,00000000

Tabulka 5: Vzdálenost od bazální varianty

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochem. relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)	Suma řádku	D-
FT IMRT	0,0008830	0,0049151	0,0030123	0,0068746	0,0231885	0,0019452	0,0120595	0,0528783	0,2299528
PT	0,0000472	0,0085295	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0036171	0,0000000	0,0121939	0,1104258
CHO RRP	0,0016618	0,0136285	0,0004137	0,0007536	0,0021307	0,0041155	0,0000000	0,0227038	0,1506779
CHO RALP	0,0008830	0,0049151	0,0030123	0,0068746	0,0231885	0,0019452	0,0120595	0,0528783	0,2299528

Tabulka 6: Vzdálenost od ideální varianty

	GU (%)	GI (%)	Erektilní dysfunkce (%)	Biochem. relaps (%)	Pozitivní okraje (%)	Délka léčby (dny)	Invazivita (ano/ne)	Suma řádku	D+
FT IMRT	0,00166180	0,01362854	0,00003101	0,00046600	0,00000000	0,00411551	0,00000000	0,01990287	0,14107754
PT	0,00012209	0,00217468	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00040191	0,00000000	0,00269868	0,05194885
CHO RRP	0,00114888	0,00059468	0,00301227	0,00687465	0,02318851	0,00001608	0,01205952	0,04689457	0,21655154
CHO RALP	0,00000000	0,00000000	0,00119328	0,00307607	0,01126110	0,00000000	0,01205952	0,02758996	0,16610226

Tabulka 6: Výsledné pořadí variant

FT IMRT	FT IMRT	0,590661952	72,41%
PT	PT	0,815719952	100,00%
CHO RRP	CHO RRP	0,337716918	41,40%
CHO RALP	CHO RALP	0,475654543	58,31%

Příloha E: Obsah přiloženého CD

Klíčová slova v AJ, ČJ

Abstrakt ČJ

Abstrakt AJ

Naskenované zadání diplomové práce

Kompletní diplomová práce