



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Využití discrete event simulací v hodnocení zdravotnických  
technologií**

**Use of discrete event simulations in health technology  
assessment**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

**Bc. Helena Hřebcová**

---

**Kladno 2020**

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Hřebcová** Jméno: **Helena** Osobní číslo: **419010**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**  
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Využití discrete event simulací v hodnocení zdravotnických technologií**

Název diplomové práce anglicky:

**Use of discrete event simulations in health technology assessment**

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je použití Discrete Event Simulation (DES) v modelování pro hodnocení zdravotnických technologií. V rámci diplomové práce analyzujte současný stav použití metod DES v modelování pro hodnocení zdravotnických technologií a identifikujte výhody, nevýhody a limitace použití DES v HTA. V praktické části vytvořte DES model vybraného hodnocení a na základě vytvořeného modelu spočítejte nákladovou efektivitu. Výstupem práce bude dále i identifikace výhod, nevýhod a limitací použití DES v HTA.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Tappenden, Paul et al., Using whole disease modeling to inform resource allocation decisions: economic evaluation of a clinical guideline for colorectal cancer using a single model, Value in health, ročník 16, číslo 4, 2013
- [2] Clifford S. Goodman, Introduction to Health Technology Assessment, HTA 101, ed. 1.st, National Institute for Health, [Falls Church, Virginia, USA ], 2004, [Revidováno 2011]

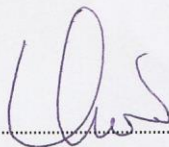
Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Vojtěch Kamenský**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**



prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc., dr.h.c.  
podpis vedoucí(ho) katedry



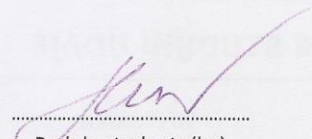
prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.  
podpis děkana(ky)

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

30.4.2020

Datum převzetí zadání



Podpis studenta(ky)

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Využití discrete event simulací v hodnocení zdravotnických technologií“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

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

V Kladně dne 20. 5. 2020

.....

Bc. Helena Hřebcová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu, Ing. Vojtěchu Kamenskému, za skvělé vedení mé diplomové práce i v době omezených podmínek ke studiu a za trpělivost, cenné rady a připomínky během celé tvorby práce. Díky patří také mé rodině a všem, kdo mě během studia podporovali.

## **ABSTRAKT**

**Název práce:** Využití discrete event simulací v hodnocení zdravotnických technologií

Diplomová práce se zabývá použitím discrete event simulací (DES) pro hodnocení zdravotnických technologií. V teoretické části se zabývá technikami modelování a zhodnocením výhod a nevýhod využití DES ve zdravotnictví. Také byl zpracován přehled studií, které DES pro zdravotnictví již využily. Cílem této diplomové práce bylo vytvořit DES model, který bude porovnávat dvě intervence pro léčbu karcinomu prsu: klasickou radioterapii (EBRT) a intraoperativní radioterapii (IORT). Tento model byl vytvořen v programu Witness Horizon 23. Do modelu vstupovala kohorta pacientek odpovídající výskytu karcinomu prsu v České republice. Jeho výstupy jsou průměrné náklady na léčbu a průměrné QALY pacientek, a pro každou pacientku také údaje o tom, jak dlouho strávila ve kterém stádiu onemocnění a kdy se do tohoto stadia dostala. Závěrem této práce je, že DES mají potenciál být ve zdravotnictví více využívány. Při porovnání EBRT a IORT nebylo prokázáno, že by za současných podmínek byla ekonomicky nebo alespoň klinicky výhodnější pro léčbu karcinomu prsu.

### **Klíčová slova**

Modelování, discrete event simulace, karcinom prsu, klasická radioterapie, intraoperativní radioterapie



## **ABSTRACT**

**The title of the Thesis:** Use of discrete event simulations in health technology assessment

The Master's Thesis deals with use of discrete event simulations (DES) in the field of health technology assessment. In the theoretical part it describes modeling techniques and evaluates advantages and disadvantages of using DES in health care. There is also an overview of studies which have already used DES in the health care field. The aim of this Master's Thesis was to create a DES model that will compare two interventions for breast carcinoma treatment: classical radiotherapy (EBRT) and intraoperative radiotherapy (IORT). This model was made in Witness Horizon 23 software. Input of the model was a cohort of patients corresponding with the epidemical situation in the Czech Republic. Its outputs are average costs and average QALYs per patient and also data describing time spent in every stage of the illness and when they entered each of this stages for every patient. In conclusion, there is a potential for DES to be used more often in the health care field. By comparing EBRT and IORT it was found out that under current conditions there are neither economical nor clinical benefits for using IORT as breast carcinoma treatment.

### **Keywords**

Modeling, discrete event simulation, breast carcinoma, classical radiotherapy, intraoperative radiotherapy

# Obsah

<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>10</b>
<b>Seznam tabulek</b> .....	<b>11</b>
<b>Seznam obrázků</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Přehled současného stavu</b> .....	<b>14</b>
2.1 Možnosti modelování v HTA.....	14
2.1.1 Rozhodovací stromy .....	14
2.1.2 Markovovy modely .....	15
2.1.3 Discrete event simulace .....	16
2.1.4 Dynamické modely.....	17
2.2 Výběr vhodného způsobu modelování.....	18
2.3 Studie využívající discrete event simulace.....	20
2.4 Karcinom prsu .....	24
2.5 Léčba karcinomu prsu .....	26
2.5.1 Klasická radioterapie .....	26
2.5.2 Intraoperativní radioterapie .....	27
<b>3 Cíle práce</b> .....	<b>29</b>
<b>4 Metody</b> .....	<b>30</b>
4.1 Discrete event simulace.....	30
4.2 Analýza nákladové efektivity.....	34
4.3 Analýza citlivosti.....	34
4.3.1 Deterministická (jednocestná) analýza.....	35
4.3.2 Analýza scénářů.....	35
4.3.3 Probabilistická analýza.....	35
<b>5 Výsledky</b> .....	<b>37</b>
5.1 Model .....	37
5.1.1 Vstupní data.....	39
5.1.2 Vstupní charakteristiky pacientek .....	43
5.1.3 Konstrukce modelu.....	44
5.1.4 Klinické výstupy modelu.....	47



5.2	Analýza nákladové efektivity.....	50
5.2.1	Náklady na EBRT.....	50
5.2.2	Náklady na IORT .....	50
5.2.3	Náklady na léčbu lokální rekurence .....	52
5.2.4	Výpočet CEA.....	52
5.3	Analýza citlivosti.....	53
5.3.1	EBRT v režimu 6,5 týdne.....	53
5.3.2	Optimistická varianta provozu přístroje Intrabeam .....	54
5.3.3	Pesimistická varianta provozu přístroje Intrabeam .....	54
<b>6</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>55</b>
6.1	Využití DES v HTA .....	55
6.2	Výstupy vytvořeného modelu .....	55
6.3	Porovnání výstupů vytvořeného modelu s existujícími studii.....	57
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>61</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>62</b>
	<b>Seznam příloh.....</b>	<b>70</b>
	<b>Příloha A: Tabulka časů úmrtí z jiného důvodu .....</b>	<b>71</b>

# Seznam zkratek

## Seznam zkratek

Zkratka	Význam
CEA	Cost-effectiveness analysis (Analýza nákladové efektivity)
CEAC	Cost-effectiveness acceptance curve (Graf přijatelnosti nákladové efektivity)
DES	Discrete event simulace
EBRT	External beam radiation therapy (Klasická radioterapie)
HTA	Health technology assessment (Hodnocení zdravotnických technologií)
IORT	Intraoperativní radioterapie
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (Poměr vzrůstajících nákladů a přínosů)
LYG	Life-years gained (Získané roky života)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QALY	Quality-adjusted life-year
WTP	Willigness to pay (Ochota platit)

## Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Výhody a nevýhody DES [13].....	17
Tabulka 2.2: Počty studií v databázích .....	21
Tabulka 2.3: Přehled studií využívajících DES .....	22
Tabulka 2.4: Přehled incidence a úmrtnosti na novotvary prsu u žen v roce 2016 [27] .....	25
Tabulka 5.1: Přechody mezi jednotlivými stavy a jejich vlastnosti .....	42
Tabulka 5.2: Kvalita života v jednotlivých stavech modelu [48] .....	43
Tabulka 5.3: Kritéria pro podstoupení intraoperativní radioterapie [51].....	43
Tabulka 5.4: Přehled věkového rozdělení pacientek pro incidenci karcinomu prsu .....	43
Tabulka 5.5: Náklady na EBRT v režimu 5 týdnů [48; 52].....	50
Tabulka 5.6: Náklady na materiál při IORT [48; 52] .....	51
Tabulka 5.7: Náklady na pracovníky pro IORT [48; 53] .....	51
Tabulka 5.8: Režijní náklady a provoz sálu pro IORT [48; 54] .....	51
Tabulka 5.9: Celkové náklady na IORT .....	52
Tabulka 5.10: Náklady na lumpektomii [52].....	52
Tabulka 5.11: Výpočet ICER pro základní variantu.....	52
Tabulka 5.12: Náklady na EBRT v režimu 6,5 týdne [48; 52].....	53
Tabulka 5.13: Výpočet ICER pro variantu s EBRT v režimu 6,5 týdne .....	53
Tabulka 5.14: Výpočet ICER pro optimistickou variantu provozu přístroje Intrabeam	54
Tabulka 5.15: Výpočet ICER pro pesimistickou variantu provozu přístroje Intrabeam	54

## Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Příklad rozhodovacího stromu [6].....	15
Obrázek 2.2: Příklad Markovova modelu [11] .....	16
Obrázek 2.3: Postup při výběru metody modelování [12].....	19
Obrázek 2.4: Vývoj incidence a mortality novotvarů prsu v ČR [29].....	25
Obrázek 2.5: Schéma zdroje rentgenového záření [38].....	28
Obrázek 4.1: Klíčové součásti DES modelu [40].....	33
Obrázek 4.2: Příklad tornádo diagramu [64] .....	35
Obrázek 5.1: Návrh modelu a přechodů mezi jednotlivými stavy .....	38
Obrázek 5.2: Kaplan-Meierovy křivky pro vznik lokální rekurence (vlevo) a metastáz [46].....	39
Obrázek 5.3: Rozdělení pro vznik lokální rekurence po IORT .....	40
Obrázek 5.4: Rozdělení pro vznik lokální rekurence po EBRT .....	40
Obrázek 5.5: Rozdělení pro vznik distální rekurence po EBRT.....	41
Obrázek 5.6: Rozdělení pro vznik distální rekurence po IORT .....	41
Obrázek 5.7: Model vytvořený v programu Witness.....	46
Obrázek 5.8: Model vytvořený v programu Witness se znázorněním toku pacientek ...	46
Obrázek 5.9: Příklad výstupu pacientky po průchodu modelem .....	47
Obrázek 5.10: Počty úmrtí pacientek v modelu a celkové průměrné QALY a náklady.	48
Obrázek 5.11: KM křivka úmrtí na karcinom prsu pro IORT a EBRT .....	48
Obrázek 5.12: KM křivka výskytu metastáz pro IORT a EBRT .....	49
Obrázek 5.13: KM křivka výskytu lokální rekurence pro IORT a EBRT .....	49

# 1 Úvod

Zdravotní péče se vlivem rozvoje vědy, techniky i medicínského vzdělání neustále zlepšuje a rozšiřuje. Spolu s tím ale stoupají i náklady na tuto péči, které musejí být zaplacený. Proto se klade důraz na to vyhodnotit, která péče je za jakou cenu akceptovatelná pro plátce, ať už je jím zdravotní pojišťovna, v zahraničí například zaměstnavatel, či pacient sám. Hodnocením nákladů a nákladové efektivity se zabývá obor zvaný Health technology assessment (HTA), česky hodnocení zdravotnických technologií.

HTA se snaží optimalizovat zdravotní péči tak, aby byl za co nejnižší náklady stvořen co nejvyšší užitek. V takovémto hodnocení je důležitou součástí modelování procesů ve zdravotnictví tak, abychom s pomocí dostupných dat byli schopni vyhodnotit různé možné scénáře. Modely zjednodušeně odrážejí realitu a jejich výstupy nám pomáhají v rozhodování, při zavádění nových technologií, umístování kapitálu a v mnoha a mnoha dalších oblastech.

Modelování není jeden standardizovaný postup, naopak možností, jaké modelovací techniky můžeme použít, je velmi mnoho, což je pro nás užitečné, jelikož i procesy a postupy ve zdravotnictví jsou velmi proměnlivé. Máme tedy možnost si dle našich potřeb zvolit takový model, jaký bude vyhovovat rozhodovacímu problému, jenž řešíme.

V diplomové práci se budu zabývat discrete event simulací vybraného onemocnění. Vybraným hodnocením je porovnání léčby karcinomu prsu pomocí klasické radioterapie a intraoperativní radioterapie přístrojem Intrabeam. Karcinom prsu je velmi častým, avšak také závažným onemocněním. Toto onemocnění a tyto metody byly zvoleny proto, že pro porovnání těchto dvou metod terapie již existují studie využívající Markovovy modely, bude tedy možné a zajímavé porovnat výstupy těchto studií a výstupy získané pomocí discrete event simulace. Dalším důvodem pro volbu tohoto onemocnění bylo také to, že vývoj situace v průběhu léčby může být velmi rychlý a discrete event simulace jsou schopny na toto reagovat.

## 2 Přehled současného stavu

Modely se využívají k hodnocení nákladových efektivit všude po světě. Modely jsou zjednodušenou prezentací reality. Vždy se od skutečnosti něčím liší, některé skutečnosti jsou zanedbávány a nereprezentují realitu zcela věrně. V tomto zjednodušení ale spočívá jejich výhoda. Je třeba brát v úvahu, že ne všechny modely jsou vhodné pro řešení všech rozhodovacích problémů. Typ modelovací techniky se volí na základě toho, jaký rozhodovací problém chceme řešit. [1; 2]

### 2.1 Možnosti modelování v HTA

V následujících odstavcích je stručně popsáno několik základních druhů modelovacích technik, které se v hodnocení zdravotnických technologií využívají. Podrobněji se práce zaměřuje na discrete event simulace (DES) a jejich využití v HTA, které budou blíže popsány také v kapitole 4.1.

#### 2.1.1 Rozhodovací stromy

Rozhodovací stromy (decision trees) jsou metodou, která analyzuje řešení nějakého problému ve zjednodušeném časovém pojetí. Jsou to jednoduché modely, v nichž se snadno orientujeme. Kroky rozhodovacích stromů následují jeden po druhém, první vždy končí před začátkem druhého. [3; 4; 5]

Při grafickém znázornění rozhodovacích stromů se používají tři typy uzlů:

- **Rozhodovací uzel** (znázorněný čtvercem)

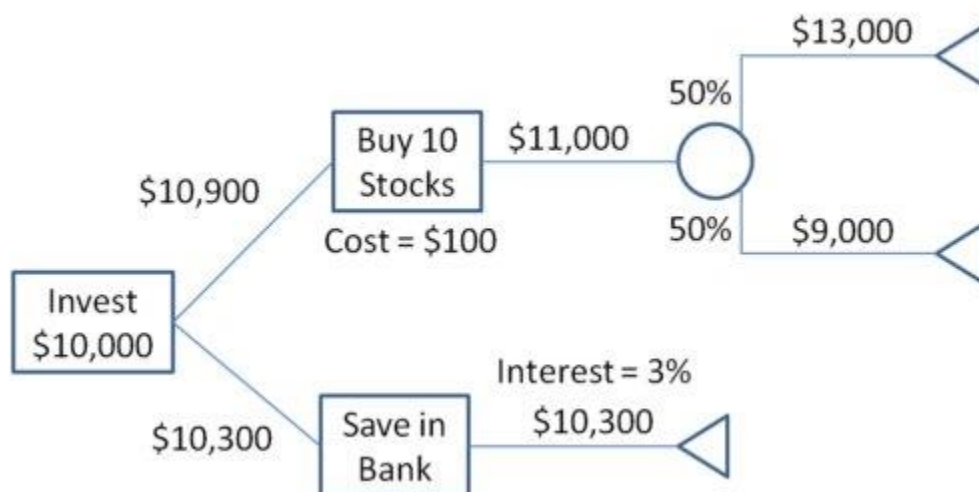
Tento uzel znázorňuje nutnost zvolit mezi dvěma alternativními událostmi. Z něj poté vede větve znázorňující možnosti, které by mohly nastat, a z nichž každá jedna vylučuje všechny ostatní (po zvolení jedné alternativy nelze již vybrat žádnou jinou).

- **Situační uzel** (znázorněný kružnicí)

Tento uzel oznamuje vznik určité události. Každá možnost má přiřazenou pravděpodobnost, se kterou vznikne.

- **Koncový uzel** (znázorněný trojúhelníkem)

V tomto uzlu je znázorněn souhrnný výsledek přechozích rozhodnutí.



Obrázek 2.1: Příklad rozhodovacího stromu [6]

Při tvorbě rozhodovacích stromů je důležité nejprve formulovat problém. To, jak je otázka položena, ovlivní celý průběh rozhodovacího stromu. Na každou otázku by měly navazovat nejméně dvě odpovědi a jeden důsledek s přiřazenou pravděpodobností. Každá varianta je znázorněna větvemi a průběh stromu znázorňují větve vedoucí zleva od otázky doprava k výsledkům. Rozhodovací stromy jsou také závislé na konstantních vstupních datech. Pokud dojde ke změně, ovlivní to celý průběh modelování. [4; 7]

Rozhodovací stromy předpokládají, že každá jednotlivá událost končí dříve, než nastane událost následující. Příklad rozhodovacího stromu lze vidět na obrázku 2.1.

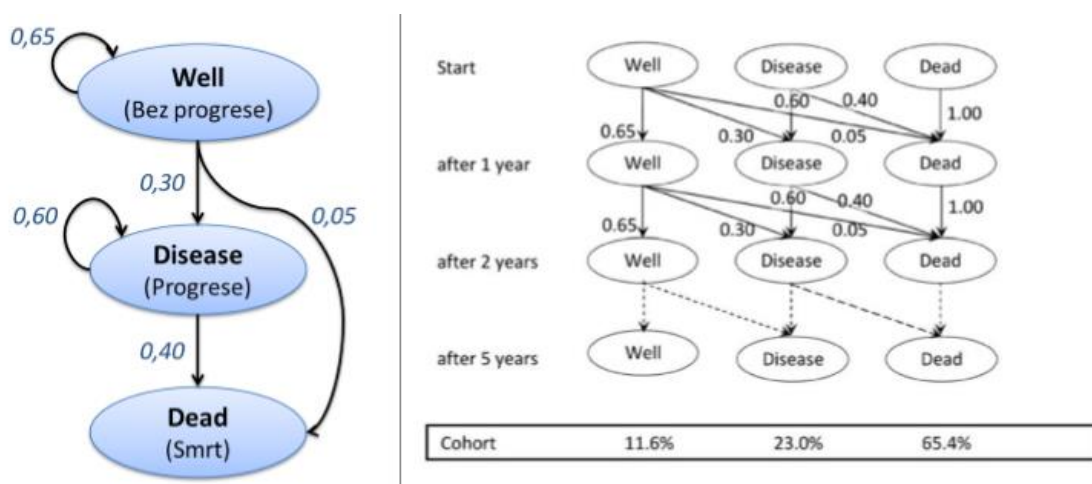
Mezi výhody rozhodovacích stromů patří, že jsou jednoduše sestavitelné i čitelné, jsou efektivní, mají jednoduchá pravidla a dají se použít i pro velké objemy dat. Všechna možná východiska jsou zpracována zvlášť, ve vlastních větvích. Nevýhody jsou, že je nelze použít pro všechny typy dat, například pro spojitá data a nelze je dobře sestavit, pokud nějaká data chybí. Také nelze počítat s korelací mezi jednotlivými možnostmi. [8; 9]

### 2.1.2 Markovovy modely

Markovovy modely, pojmenované po ruském matematikovi Andreji Andrejevoviči Markovovi, jsou modely využívané u událostí, které se opakují v čase. Ukazují, s jakou pravděpodobností dochází ke změně v daném procesu z jednoho stavu do druhého – je to tedy pravděpodobnostní model. Jedná se o pravděpodobně nejpoužívanější typ modelování ve zdravotnictví. Markovových modelů existuje několik typů, nejběžnější z nich je kohortový. [3; 10]



Průběh určitého procesu, ve zdravotnictví tedy nejčastěji onemocnění, se zjednoduší na několik zdravotních stavů, které mají své medicínské i ekonomické opodstatnění. Ve zjednodušené formě může jít například o stavy „zdraví“, „nemoc“ a „smrt“, ale ve skutečnosti se počet těchto stavů a o jaké konkrétně půjde liší onemocnění od onemocnění, dle jeho klinické komplexnosti a náročnosti a také ekonomické náročnosti. Jednotlivé stavy mají obvykle souhrnné časové trvání (cyklus trvajícím například týdnem či měsícem) a mají dané pravděpodobnosti přechodu mezi sebou. Tyto pravděpodobnosti přechodů mohou být v čase stále stejné, či se měnit. Suma pravděpodobností, vycházejících z jednoho stavu, ale musí být stále rovna jedné. Příklad Markovova modelu lze vidět níže na obrázku 2.2. [3; 10; 11]



Obrázek 2.2: Příklad Markovova modelu [11]

Výhodou Markovových modelů tedy je především jednoduchost a menší náročnost, také jsou díky omezenému počtu stavů snadno čitelné. Pro správnou funkci modelu je ale třeba dobře zvolit používané stavy, kterých nemůže být obrovské množství. Také nelze počítat s interakcí mezi jednotlivci. [12]

### 2.1.3 Discrete event simulace

Discrete event simulace jsou simulace operující s událostmi, které se objevují v určitých okamžicích a způsobují přeměnu jednoho stavu na druhý. Původně se DES využívaly od 60. let 20. století v průmyslu, ale postupem času rostla jejich popularita ve zdravotnické administrativě. Jsou schopny pracovat s událostmi, které se objevují nečekaně stejně jako s těmi předvídatelnými. Zvládají zahrnout do modelové struktury variabilitu, která je pro zdravotnictví typická. Jedná se pravděpodobně o jednu z

nejflexibilnějších modelovacích technik. Pro tvoření DES existují specializované softwary, ale pro jednoduché modely lze využít například i Microsoft Excel. [2; 13]

DES představuje vždy určité prostředí či systém, ve zdravotnictví se tedy může jednat o nemocnici, konkrétní onemocnění či konkrétní populaci osob trpící chorobou v geografické oblasti či demografické kategorii. Snahou je najít alternativní fungování daného systému a pak pomocí DES vyhodnotit jejich výhodnost. [14]

DES má mnoho výhod oproti ostatním modelovacím postupům, ale také samozřejmě své limity. Výhodou je především to, že je velmi variabilní, co se řešených problémů týče. Oproti Markovovým modelům umožňuje jemnější, detailnější přechody mezi jednotlivými stavy. Také umožňuje do výpočtu zahrnout například změny způsobu léčby v jejím průběhu. Následující událost také může ovlivnit nejen to, jaká událost jí předcházela, ale i to, jak dlouho v předcházejícím stavu entita setrvala. Je také možné započítat několik rizik najednou. Dobře se také vypořádá s odlišností jednotlivých subjektů (demografické vlastnosti, rizikové faktory, fyziologické vlastnosti). Dá se využít nejen v HTA, ale i při rozhodování v klinické praxi. [2; 13]

Problémem modelovací techniky DES je především to, že původně nebyla vytvořena pro zdravotnickou oblast, nýbrž pro průmysl, a je tedy původně přizpůsobena spíše pro modely obsahující budovy, stroje atd. Protože je DES velmi komplexní modelovací technika, občas také může být pro hodnotitele složité vidět, jak přesně simulace proběhla, a následně model verifikovat. S komplexností také souvisí vysoké nároky na vstupní data, ať už množství či kvalitu, na jejich statistické zpracování, a také na výpočetní výkon v průběhu samotné simulace. Jejich tvorba zabírá také více času. Výhody i nevýhody jsou shrnuty v následující tabulce 2.1: [2; 13]

Tabulka 2.1: Výhody a nevýhody DES [13]

Výhody	Nevýhody
Velká variabilita řešených problémů	Vytvořeno pro průmysl
Jemnější odchylky mezi stavy	Většina počítá s nekonečnými zdroji
Zohledňuje dobu v daném stavu	Složitější náhled „dovnitř“ analýzy
Počítá s více riziky najednou	Vysoká náročnost na vstupní data
Zohlednění heterogenity subjektů	Časová náročnost
Lze využít i v klinickém prostředí	Drahý a složitý specializovaný SW

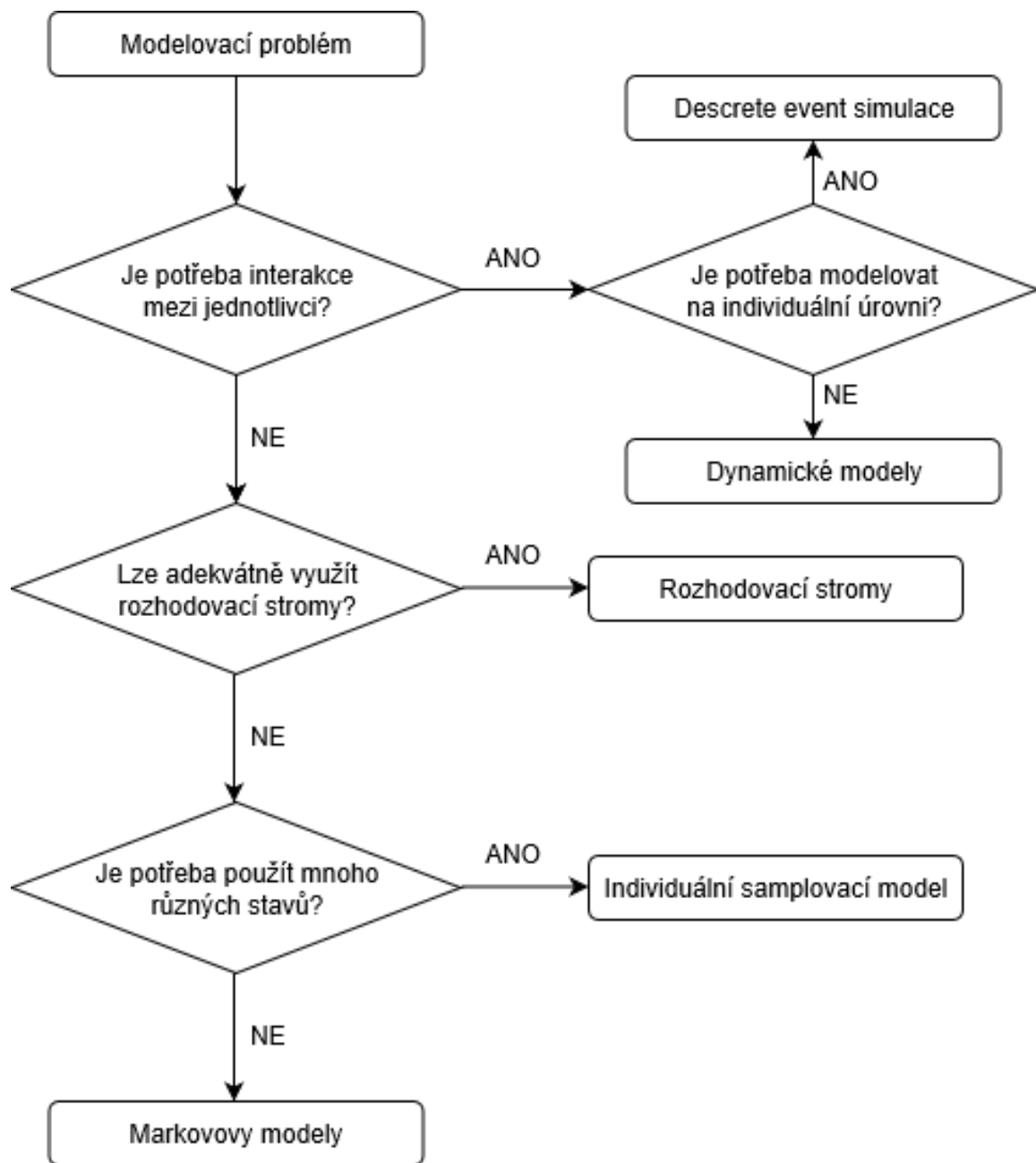
#### 2.1.4 Dynamické modely

Dynamické modely vyhodnocují události, které ovlivňují celé populace. Využívají se zejména při modelování epidemií infekčních chorob, jejich přenosu mezi obyvateli, vývoji imunity při očkování atd. Nehodnotí vývoj na úrovni jednotlivce, ale v rámci celých skupin (populací). [12]

## 2.2 Výběr vhodného způsobu modelování

Při výběru vhodného postupu při modelování je zásadní položit si základní otázky týkající se vlastností zkoumaných populací a požadovaných výsledků. Záleží, zda vyžadujeme interakci mezi jednotlivci, zda je potřeba se věnovat každému jednotlivci zvlášť, či ne. Také záleží, kolik různých stavů pro populaci potřebujeme. Důležité je vzít v úvahu i to, jaká data máme k dispozici, zda je k danému modelování vůbec lze využít. Zjednodušený postup výběru modelu je znázorněn na obrázku 2.3. [2; 12]

Celkově lze říci, že DES je vhodné využít pro případy, kdy ve skupinách hodnocených probandů dochází k jejich interakci nebo je třeba brát zřetel na každého jednotlivce zvlášť. V případě, že k interakcím dochází, ale není třeba uvažovat o každém jednotlivci, je vhodné zvolit dynamické modely, typicky pro hodnocení epidemií. V případě populací, kde nedochází k interakci, lze využít rozhodovací stromy či Markovovy modely. Jelikož rozhodovací stromy mají omezené využití vzhledem ke vstupním datům a jiným aspektům, záleží rozhodnutí o využití těchto dvou modelů zejména na typu dat. Pokud je potřeba zhodnotit velké množství stavů, přicházejí na řadu individuální smplovací modely.



Obrázek 2.3: Postup při výběru metody modelování [12]

## 2.3 Studie využívající discrete event simulace

Dle rešeršní studie Zhanga [15] lze studie využívající Discrete event simulace rozdělit do čtyř kategorií:

1. Provoz zdravotnických a pečovatelských systémů: nejobsáhlejší kategorie článků využívající DES, celkem 65 % článků uvedených Zhangem [15]. Ty lze dále rozdělit na podkategorie:
  - a. vyhodnocení účinků provozních změn,
  - b. diagnostika celého systému,
  - c. plánování provozu zaměstnanců,
  - d. plány kapacit a management,
  - e. alokace zdrojů,
  - f. rozvrh pacientů,
  - g. hodnocení zdravotnické ekonomiky.
2. Modelování vývoje onemocnění (28 %). Zabývají se průběhem onemocnění, jednotlivými zdravotními stavy, které mohou nastat v průběhu léčby aj. Slouží zejména lékařům. Z větší části jsou zaměřeny na hodnocení nákladové efektivity a z menší na hodnocení klinické efektivity. Mezi nejčastěji hodnocená onemocnění patří následující:
  - a. kardiovaskulární choroby,
  - b. nervová soustava,
  - c. novotvary,
  - d. opěrný systém.
3. Modelování screeningu onemocnění (5 %). V této kategorii se více než polovina článků zabývá screenigem karcinomů prsu. Další zkoumaná onemocnění byla kolorektální karcinom, tuberkulóza a diabetická retinopatie.
4. Modelování chování pacientů ve vztahu ke zdraví (2 %). Tato kategorie je vzhledem k velmi odlišnému chování jednotlivých pacientů velice obtížná na hodnocení. Ve velké míře převažují studie zabývající se kouřením, respektive jeho omezováním. Objevují se ale také články zkoumající vliv chování pacientů na výskyt karcinomu prsu.

Pro bližší prozkoumání byly vyhledány studie využívající discrete event simulace. Bylo provedeno vyhledávání v několika databázích. Konkrétně se jednalo o Web of Science, SpringerLink, IEEE a Scopus. Použitá klíčová slova byla: „Health technology assessment“ a „Discrete event simulation“ a jejich varianty.

Dále bylo vyhledávání omezeno podle roků a zjištěné počty odpovídajících studií jsou uvedeny v tabulce 2.2 níže. Z ní je patrné, že v databázích s vyšším počtem studií jich vždy více než polovina pochází z posledních 5 let.

Posléze byly vyřazeny studie, které obsahovaly „systematic review“. Ve zbylých studiích bylo zjišťováno, zda se skutečně zabývají reálným užitím DES v praxi. Většina studií pouze zmiňovala DES jako možný způsob modelování, avšak nevyužívala jej. Vhodné studie jsou uvedeny v tabulce 2.3 níže. Nakonec byly odstraněny duplicitní studie.

Tabulka 2.2: Počty studií v databázích

<b>Databáze</b>	<b>Celkem</b>	<b>2010 +</b>	<b>2015 +</b>	<b>Vybráno</b>
<b>Web of science</b>	32	28	15	1
<b>SpringerLink</b>	155	129	87	9
<b>IEEE</b>	2	1	0	0
<b>Scopus</b>	27	25	15	0

Tabulka 2.3: Přehled studií využívajících DES

Č.	Název	Autor	Rok	Analýza	Výsledky	Zdroj
1	Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm)	Sweeting, M. J. et al.	2018	CEA	Úmrtí způsobená AAA, délka života, QALY, náklady	[16]
2	A discrete event simulation model of clinical and operating room efficiency outcomes of sugammadex versus neostigmine for neuromuscular block reversal in Canada	Insinga, R. P. et al	2016		Čas na operačním sále, zbytková neuromuskulární blokáda	[17]
3	Cost effectiveness of personalized treatment in women with early breast cancer: the application of OncotypeDX and Adjuvant! Online to guide adjuvant chemotherapy in Austria	Jahn, B. et al.	2015	CEA	Life-years gained, QALY, náklady, nákladová efektivita	[18]
4	Ribociclib with an Aromatase Inhibitor for Previously Untreated, HR-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Büyükkaramikli, N. C. et al.	2018		Přežití bez progresu, celkové přežití	[19]
5	Unmet Needs and Waiting List Prioritization for Knee Arthroplasty	Comas, M. et al.	2009		Ušetřená čekací doba	[20]
6	An economic evaluation of adaptive e-learning devices to promote weight loss via dietary change for people with obesity	Miners, A. et al.	2012	CEA	QALY, BMI	[21]
7	Abiraterone Acetate for the Treatment of Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal	Ramaekers, B. L. T. et al	2016	CEA	QALY, doba přežití, ICER	[22]
8	Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Ren, S. et al.	2018	CEA	QALY, ICER	[23]
9	Innovations in major system reconfiguration in England: a study of the effectiveness, acceptability and processes of implementation of two models of stroke care	Fulop, N. et al.	2013	CEA	90denní úmrtnost, QALY, ICER	[24]
10	Centralising and optimising decentralised stroke care systems: a simulation study on short-term costs and effects	Lahr M. et al.	2017	CEA	ICER, čas ve zdraví	[25]



Sweeting et al. [16] se zabývají hodnocením screeningu výdutě břišní aorty u žen. DES byla využita k potvrzení či vyvrácení hypotézy, zda současné metody screeningu, dohledu a léčby využívané u mužů mohou snížit počet úmrtí na toto onemocnění také u žen a zda je to výhodné i z hlediska nákladů. Původně pro tuto simulaci využívali Markovovy modely, ale později změnili způsob modelování právě na DES, aby byly ihned vidět změny výstupů při změnách vstupů a průběžných procesů. Model hodnotil 10 milionů žen po dobu od screeningu do smrti a uvažoval množství parametrů, jako je věk, průměr aorty či možnost úmrtí na jiné onemocnění.

Insinga et al. [17] se zabývali porovnáním vlivu použití sugammadexu versus neostigminu při inhibici nervosvalové blokády během chirurgických zákroků. Vstupy do simulace zahrnovaly typ chirurgického zákroku, časy zákroků, nařízení daných zdravotnických zařízení pro práci přesčas a komplikace při využití sugammadexu. Výstupem modelu byl počet provedených zákroků, počty zákroků zrušených kvůli překročení času na sále, hodiny, které personál strávil prací přesčas, ušetřený čas při operacích a snížený počet reziduální nervosvalové blokády po operacích.

Jahn et al. [18] ve své studii hodnotí nákladovou efektivitu individuálních přístupů při léčbě ranných stádií rakoviny prsu v Rakousku. DES byla použita pro modelování hypotetické skupiny žen od jejich 50 let po zbytek života. Porovnávala využití různých možností léčby a jejich vzájemných kombinací. Výstupy tohoto výzkumu byly QALY, LYG, náklady a nákladová efektivita.

Tématem studie autora Büyükkaramikli et al. [19] byla léčba rakoviny prsu v pokročilém stádiu či s metastázemi. DES byla využita pro hodnocení účinnosti a nákladové efektivity léčiva ribociclib pro dříve neléčené nádory. Pacienti postupně procházeli do různých skupin dle fáze jejich onemocnění, včetně smrti. Výsledkem byla spočtená nákladová efektivita, celkové přežití a přežití bez progresu.

Ve studii Comase et al. [20] bylo pomocí DES simulován proces náhrady kolenního kloubu. Porovnávány byly dopady na progresi onemocnění při standardní době na čekací listině a při využití systému priorit v čekací listině. Hodnotila se ušetřená čekací doba.

Miners et al. [21] ve studii porovnává přínos využití e-learningových adaptivních zařízení a konvenční péče pro snižování hmotnosti pacientů s obezitou. Srovnávala se v literatuře dostupná data a dopad na BMI.

Ramaekers et al. [22] se ve své studii zabývá hodnocením nákladové efektivity léčby rakoviny prostaty. Sledováni byli pacienti do 100 let věku. Při vstupu do simulace jim byl přiřazen jeden ze způsobů léčby. Ty se v průběhu mohou měnit. Různé způsoby léčby se vzájemně vylučují, což bylo také zahrnuto. Výstupem je doba přežití, QALY a ICER.

Ve studii autorů Rena et al. [23] se srovnávaly účinky léčiva na revmatoidní artritidu lehkého a závažného průběhu po dřívější neúspěšné léčbě. Modeloval se průběh léčby a

každý pacient procházel buď zásadním, mírným nebo žádným zlepšením během 24 týdnů. Progrese byla zaznamenávána pomocí dotazníků. Výstupem bylo QALY a ICER.

Studie od Fulopa et al. [24] hodnotila rozdíly mezi dvěma přístupy při léčbě mozkové mrtvice a jejich náklady, přijatelnost a postupy při zavádění těchto přístupů. Do analýzy byly zahrnuty vstupy jako morbidita, mortalita a náklady (například záchranná služba, diagnostika, trombolýza, délka hospitalizace). Výstupy byly porovnávány po 30 a 90 dnech a dále po 10 letech. Po 90 dnech byly hodnocené náklady na ušetřenou smrt a po 10 letech náklady na QALY. Jako porovnání mezi dvěma metodami byla vypočítána hodnota ICER.

V poslední studii se Lahr et al. [25] zabývá také léčbou mozkové mrtvice, konkrétně centralizací jejich léčebných procesů a vlivem na náklady a efekty. Porovnávaly se tři různé scénáře: zlepšování léčby v 9 nemocnicích a zlepšování a zároveň centralizace do 4, respektive 2 nemocnic. Zahrnuty byly různé časové prodlevy od vzniku mrtvice, diagnostické procesy v přednemocniční i nemocniční péči a náklady na ně. Výstupem byl ICER a čas ve zdraví navíc.

Všechny studie byly samozřejmě na poli zdravotnictví a HTA, nicméně obsahově se poměrně lišily. Nebyly v nich analyzovány pouze přímé náklady a klinické efekty, ale například také čekací doba. Výstupy tedy nejsou pouze ekonomické. Všechny studie jsou z posledních 10 let a většina z posledních 5 let. I z tohoto lze tedy pozorovat, že se jedná o poměrně nově využívanou techniku modelování, která bude nejspíše nabývat na významu v budoucnosti.

## 2.4 Karcinom prsu

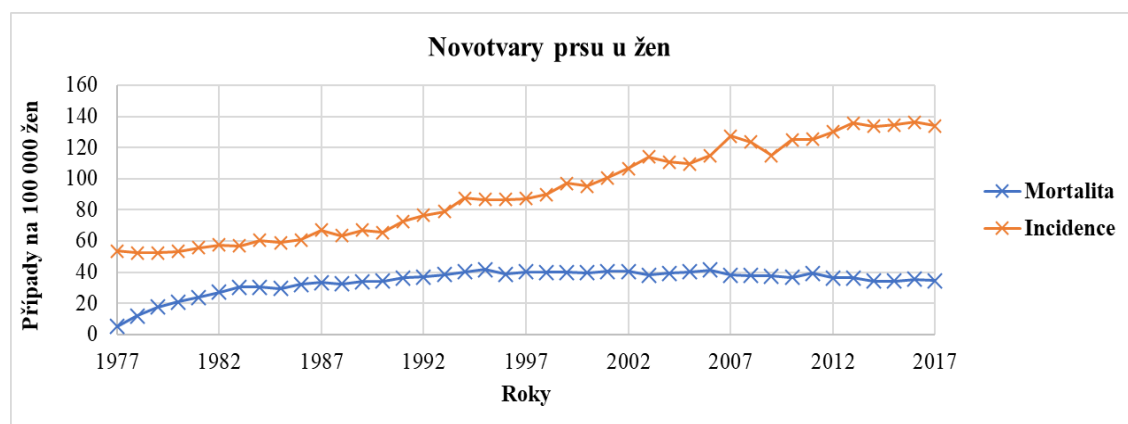
Karcinom prsu je velmi závažné onemocnění, které ročně postihne přes 2 miliony žen na celém světě. V roce 2018 v jeho důsledku celosvětově zemřelo 627 000 žen, což z něj dělá nejčastější příčinu úmrtí v kategorii nádorových onemocnění mezi ženami. Počty onemocnění stále stoupají a pro úspěšnou léčbu je zásadní včasná diagnostika [26]. V České republice je situace ještě horší, než je průměrný celosvětový stav. [27]

V roce 2016 byla v České republice incidence novotvarů prsu (diagnóza C50) 7 220 mezi ženami. 1 685 žen na toto onemocnění v roce 2016 zemřelo. To znamená nárůst oproti minulým letům. V tabulce 2.4 můžeme vidět porovnání incidence a úmrtnosti ve světě a v České republice [27]. Ač se toto onemocnění z drtivé většiny týká žen, mužům se nevyhýbá. V roce 2016 bylo v ČR nově zaznamenáno onemocnění u 76 mužů a 12 mužů na něj zemřelo. [27; 28]

Tabulka 2.4: Přehled incidence a úmrtnosti na novotvary prsu u žen v roce 2016 [27]

		ČR	Celosvětově
<b>Incidence</b>	Absolutní	7220	-
	Na 100 000 žen	134,4	70,5
<b>Úmrtnost</b>	Absolutní	1685	-
	Na 100 000 žen	31,4	12,9

Ačkoli se incidence v průběhu let zvyšuje, mortalita se drží na stejné úrovni až se lehce snižuje, což můžeme vidět na obrázku 2.4 znázorňujícím vývoj incidence a mortality v České republice v letech 1977–2017. [29]



Obrázek 2.4: Vývoj incidence a mortality novotvarů prsu v ČR [29]

Karcinomy jsou maligní nádory epitelového původu. Malignitu nádoru určuje několik hledisek, mezi něž patří ztráta diferenciací na úrovni buňky i tkáně, infiltrativní až invazivní růst a s ním související absence opouzďení, rychlý růst a tvorba metastáz. Mikroskopicky existuje mnoho typů karcinomů prsu, mezi ty nejčastější patří invazivní duktální karcinom, vznikající ve vývodech mléčné žlázy, a invazivní lobulární karcinom, který vzniká v lalůčcích mléčné žlázy. Velká většina karcinomů prsu se vyskytuje sporadicky náhodnými mutacemi, pouze okolo 5 % jsou predispozice dědičné, kdy dochází k autosomální dědičnosti genů BRCA1 a BRCA2. [28; 30]

K dalšímu postupu léčby nádorů je třeba znát jeho stav. K tomu se používá klasifikace nádorů: typing, grading a staging. Typing je vlastní mikroskopická povaha nádoru, zahrnuje tedy benignitu/malignitu nádoru z hlediska chování a dále dělení z hlediska histogeneze, tkáně původu. Grading, udávaný v hodnotách G<sub>1</sub>–G<sub>4</sub>, prezentuje stupeň malignity ve formě diferenciací od nejlepší k nediferencovanému nádoru, v případě nemožnosti určení se udává stupeň G<sub>x</sub>. [31; 32]

Rozsah a stupeň rozvoje choroby určuje staging. Ke stanovení stagingu se využívá mnoho způsobů, z nichž nejčastějším je TNM systém. Ten zahrnuje posouzení primárního tumoru, regionálních mízních uzlin a vzdálených metastáz. [31; 32]

**T** (tumor) nabývá hodnot T1–T4 dle velikosti primárního tumoru od nejmenšího po největší. T4 lze dále rozdělit ještě na T4a pro tumory s propagací do hrudní stěny, T4b s propagací do kůže, T4c s propagací jak do kůže, tak do hrudní stěny, a T4d pro karcinom se zánětem. Jako pomocné se ještě využívají hodnoty T0 (neprokázaný primární tumor), TX (neurčený primární tumor) a Tis (karcinom *in situ*). [31; 32]

**N** (node) se dělí na N1–N3 dle počtu a velikosti postižených mízních uzlin, případně analogicky s označením tumoru na NX a N0. **M** (metastasis) může nabývat tří hodnot, a to M0 (pro nepřítomné vzdálené metastázy), M1 (vzdálené metastázy jsou přítomny) a MX (nehodnotitelné). [31; 32]

Karcinom *in situ* patří mezi takzvané prekancerózy, nezhoubné rizikové oblasti v postižené tkáni, u nichž se očekává, že může dojít ke zvratu v maligní tumor. [30]

## 2.5 Léčba karcinomu prsu

Možností léčby karcinomu prsu je mnoho. Patří mezi ně operativní řešení, ať už v podobě mastektomie či pouze konzervativní forma zákroku, kdy se odstraňuje pouze postižená tkáň (lumpektomie). Dále pak cytostatická léčba (chemoterapie), hormonální léčba a radioterapie, jejímiž dvěma možnými podobami se bude práce zabývat v následujících odstavcích. [33]

### 2.5.1 Klasická radioterapie

Radioterapie patří mezi základní kameny léčby maligních tumorů. Reakce nádoru na léčbu radioterapií je závislá na jeho histologické skladbě, ale i na velikosti, jelikož velké nádory obsahují více buněk s nedostatkem kyslíku, které na ozáření reagují špatně. [33]

Indikace radioterapie může být radikální či paliativní (k odstranění příznaků a zlepšení kvality života). Radikální radioterapie může být využita po mastektomii, či po konzervativním zákroku (zachování prsu), kdy je indikována vždy. Dle Kubecové [34] se po mastektomii radioterapie doporučuje pouze v případech, kdy nádor dosáhl klasifikace T3 či T4, byly zasaženy alespoň 4 mízní uzliny anebo pokud se v uzlině nádor šířil i mimo pouzdro, či pokud byl chirurgický řez veden příliš blízko nádoru.

Při klasické radioterapii po konzervativním zákroku se obvykle ozařuje celý prs a stěna hrudní. Využívají se různá ozařovací schémata. V tom standardním je oblast prsu ozařována celkem 5x za týden dávkou 5 Gy, celkově 46–50 Gy. [34; 35]

Po ozařování oblasti prsu může docházet ke komplikacím, ať už v průběhu ozařování, kdy dochází k zánětlivým kožním změnám, anebo i v dlouhodobějším

horizontu. Pozdní komplikace většinou již neodezní a patří mezi ně barevné změny na kůži, suchá a citlivá kůže, vzácně také například lymfedém, podkožní či kožní fibróza nebo postradiační plicní fibróza. [34]

### **2.5.2 Intraoperativní radioterapie**

Jednou z možností radioterapie při léčbě nádorových onemocnění je IORT, intraoperativní radioterapie. Spočívá v jednorázové vysoké dávce záření přímo v operačním poli během chirurgického zákroku v celkové anestezii. Dávka může být v rozmezí 10–30 Gy, což je ale stále méně, než je celková dávka aplikována po menších částech během klasické radioterapie. Výhodou je také minimální poškození okolních tkání. První zmínky o IORT jsou již ze začátku 20. století, nicméně časem klesal zájem o využití této techniky. Od 80. let se ale opět stává součástí léčby a dnes se běžně využívá v mnoha nemocnicích po celém světě. [36]

IORT se kromě léčby karcinomů prsu může využívat v mnoha dalších případech, jako jsou nádory mozku, gastrointestinálního traktu (kolorektální karcinom), gynekologické nádory, nádory kůže, hlavy, krku či metastáze v páteři. [37]

Intraoperativní radioterapii lze provádět například pomocí přístroje Intrabeam od firmy CARL ZEISS, který bude hodnocen v praktické části práce. Skládá se z ovládací konzole, terminálu a zdroje rentgenového záření. Zdroj rentgenového záření znázorněný na obrázku 2.5 emituje elektrony a urychluje v miniaturním lineárním urychlovači je až do napětí 50 kV. Nízkoenergetické rentgenové záření je vedeno trubicí ke špičce na zlatý terčík, distribuováno je do kroužku. Záření je zaměřeno přesně na oblast zájmu k ochraně zdravé tkáně. [38]



Obrázek 2.5: Schéma zdroje rentgenového záření [38]

Tento přístroj je typem přístroje s elektronovým svazkem lineárního urychlovače. Dále lze využít ortovoltážní RTG ozařovače či přístroje s vysokým dávkovým příkonem pro brachyterapii. [36]

Místo tumoru je nejprve lokalizováno pomocí CT, poté je nádor odoperován a podle jeho rozměrů je zvolena správná velikost aplikátoru. Ten je umístěn do rány po tumoru a zajištěn na místě suturou. Stále v anestezii je provedeno ozařování, které trvá přibližně 20–45 minut. Záření proniká do hloubky zhruba 1–2 cm. Celková dávka záření je okolo 20 Gy. Všechny tyto parametry závisí především na vlastnostech konkrétního nádoru. Poté je sutura uvolněna, aplikátor vyjmut a rána zašita, čímž je operace dokončena. [39]

### 3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je použití discrete event situace v modelování pro hodnocení zdravotnických technologií.

Dílčími body k dosažení tohoto cíle bude nejprve sběr dat ze zahraničních studií, které se problematice těchto typů léčby karcinomu prsu již věnovaly. Budou sbírána data pro pacientky podstupující klasickou radioterapii a pro pacientky podstupující intraoperativní radioterapii pomocí přístroje Intrabeam.

Dále bude tato data nutná zpracovat pro využití v DES tak, abychom mohli modelovat časy, ve kterých u pacientek dochází ke změnám zdravotního stavu.

V neposlední řadě je cílem tvorba samotného modelu, ve kterém budeme zjišťovat průběh zdravotního stavu pacientek po EBRT a IORT, na základě jejich stavu počítat QALY a náklady na léčbu. Nakonec na základě těchto informací analyzujeme nákladovou efektivitu a provedeme analýzu citlivosti pro různé scénáře.

Na závěr praktické části práce budou analyzované výhody, nevýhody a limitace využití DES.



## 4 Metody

Metodami, které budou v diplomové práci využity pro naplnění jejích cílů, budou discrete event simulace pro vytvoření modelu, dále pak analýza nákladové efektivity pro porovnání dvou možných způsobů terapie karcinomu prsu, a poté analýzy citlivosti pro zhodnocení vlivu vybraných vstupních parametrů na celý model. V následujících podkapitolách se věnuji stručnému popisu těchto metod.

### 4.1 Discrete event simulace

Jak bylo uvedeno v teoretické části práce, discrete event simulace umožňují simulovat mnoho různých scénářů s odlišnými proměnnými, testovat vliv proměnných na celkový výsledek, porovnávat jednotlivé možnosti a hledat tak optimální variantu. Simulují dynamiku chování komplexních systémů, interakcí mezi jednotlivci i populacemi a prostředími, v nichž se vyskytují. Umožňují současně modelovat jak jednotlivce a jejich interakce, tak systém zdravotní péče a celkové prostředí, ve kterém modelovaný subjekt působí. [14]

Popisují vývoj jedinců, kteří jsou ovlivňováni určitými procesy, které mění jejich vlastnosti, výstupy. Jednotlivé události se dějí buď v aktuálním čase, nebo v čase budoucím, nelze se v čase vracet. Časy jsou diskrétní a jednotlivé události se tedy dějí jedna za druhou. V průběhu simulací se vlivem událostí mohou nové události vytvářet. [2; 40; 15]

Cílem je najít optimální strategii, která bude nejefektivnější. Na rozdíl od Markovových modelů či rozhodovacích stromů jsou DES vhodné pro modelování individuálních pacientů, nikoli kohort. Stejně jako jiné modelovací techniky umožňují měnit parametry, vytvářet různé scénáře a zkoumat tak dopady těchto změn na výsledky. [2; 40; 15]

Autoři [2; 40; 15] uvádí, že při modelování pomocí DES je potřeba zahrnout tyto základní prvky:

- **Subjekt (Entity)**  
Co či koho přesně analyzujeme v simulaci, například pacienti, vzorky, materiál, poskytovatelé zdravotních služeb. Důležité jsou jejich parametry jako například věk, pohlaví, anamnéza, diagnóza, demografické údaje a další, které mohou ovlivnit další průběh analýzy.
- **Vstupní hodnoty (Arrival rates)**  
V jakém množství subjekt vstupuje do simulace, mohou vycházet z historických dat či různých plánů a rozvrhů. Jedná se tedy o množství pacientů, materiálů, objemy vzorků a jiné.

- **Umístění (Location)**  
Skutečné fyzické umístění subjektů, rozměry a umístění místností, přístrojů a další. Získává se ze projektových dokumentací a plánů areálů a budov.
- **Zdroje (Resource)**  
Jak se subjekt v simulaci pohybuje a zpracovává (lidské zdroje, přístrojová technika, vybavení...), získávají se z personálních plánů a inventářů. Mezi lidské zdroje patří lékaři, sestry, sanitáři a další pracovníci, do techniky zahrnout například i vozy zdravotnické záchranné služby a jiné.
- **Servisní čas (Service time):**  
Délka trvání procesů, zjišťuje se například pozorováním.

Karnon [14] alternativně navrhuje rozdělení základních součástí DES na následující:

- **Subjekty (Entities)**  
Jako subjekty Karnon popisuje objekty vstupující do simulace, které mají vlastnosti, absolvují události, spotřebovávají zdroje, vstupují do front, to celé v čase. Subjekty ve zdravotnictví bývají většinou pacienti, ale mohou jimi být například lékaři a jiní pracovníci, poskytovatelé péče, předměty zdravotnická technika, orgány), nebo dokonce informace. Důležité je, aby mohly reagovat s ostatními subjekty a systémem jako celkem. Subjekty mohou vznikat až v průběhu simulace, nemusí být přítomny od začátku.
- **Vlastnosti (Attributes)**  
Vlastnosti specifikují subjekty vstupující do modelu, nesou informaci, které je definují (u pacientů jde o pohlaví, věk, rasu, *status praesens*, anamnézu, současné náklady na léčbu atd.). Určují, jak daný subjekt reaguje na události. Vlastnosti se v průběhu simulace mohou měnit. Při sbírání těchto dat je také vhodné si ujasnit, zda je opravdu třeba modelovat na individuální úrovni a využít DES, zdali nelze využít jednodušší způsob modelování.
- **Události (Events)**  
Události jsou dle autora definovány jako vše, co se může přihodit určenému subjektu. Příkladem může být změna zdravotního stavu pacienta, nežádoucí účinky léku, změna medikace a mnoho dalšího.
- **Zdroje (Resources)**  
Karnon zdroje definuje podobně jako výše uvedení autoři, zahrnují zdroje finanční, lidské, budovy, zdravotnickou techniku aj. Zdroj je vše, co poskytuje službu subjektu.
- **Fronty (Queues)**  
Fronty vznikají, pokud je zdroj, který subjekt vyžaduje, momentálně využíván jiným subjektem. První subjekt tak musí čekat, až se zdroj uvolní. Fronty mohou mít omezenou kapacitu, také lze definovat, v jakém pořadí jsou subjekty z front pouštěny ke zdrojům (zda je první na řadě první čekající, vybírá se dle závažnosti stavu subjektů ve frontě atd.).

- **Čas (Time)**

Čas a vztahování jednotlivých událostí k časové ose definované před začátkem modelování je zcela zásadní. Může zahrnovat například délku pobytu v nemocnici, délku trvání symptomů, délku přežití, délku pracovní neschopnosti. Události se objevují v nepravidelných časových intervalech, DES tedy nabízí velkou časovou flexibilitu.

DES lze také rozšířit o modelování závislé na „agentovi“ – subjektu, který má předdefinované logické postupy, jak má reagovat v určitých podmínkách. Pomáhá například při modelování přenosu nakažlivých nemocí. [14]

Dle Caie [40] tvorba DES obvykle zahrnuje následující kroky, shrnuté níže také ve schématu (obrázek 4.1):

- **Definování cílů**

Určení, čeho chceme simulací dosáhnout. Cíle musí být jasně definované. Příkladem cíle může být, zda je vymezený prostor dostatečně veliký k dosažení požadované efektivity procesu a zda uspořádání tohoto prostoru neovlivní pohyb pacientů a pracovní postupy.

- **Sběr a analýza využívaných dat**

Dalším zásadním krokem při DES je sběr vhodných a přesných dat. Nejčastěji se využívají elektronická data, ale pokud jsou tato data inkompletní či nepřesná, lze je doplnit ručním sběrem dat. Příkladem dat může být čas příjmu pacienta, čas strávený vyšetřením či rozvrh služeb personálu. Vstupní data mohou být dána teoreticky pomocí rozdělení pravděpodobnosti (například Poissonovo rozdělení pro časy příjmu pacientů), ale také empiricky, pokud není žádné teoretické rozdělení vhodné k prezentaci daných dat.

- **Mapování procesů**

Obrazové znázornění pracovních postupů v nemocnici tak, aby se všichni zúčastnění v procesu modelování zvládli dobře orientovat.

- **Základní model**

Základní model obvykle vychází z již vzniklého, validovaného modelu, případně z analýzy současného stavu. K tvorbě modelu slouží několik na trhu dostupných softwarů, které data uspořádají do DES. Takto vzniklý model musí být ověřen, zda je správně vypočítán, a také potvrzen s reálnými daty.

- **Citlivostní analýza a simulace scénářů**

Změnou vstupních dat lze otestovat mnoho různých scénářů. Probíhá takzvané testování „co když“. Ověřujeme, co se stane, pokud se nějaký vstupní parametr daného modelovaného scénáře změní. Lze zkoumat například změny kapacit při změně prostoru, množství potřebných zdrojů, vhodné plánování směn pracovníků atd.

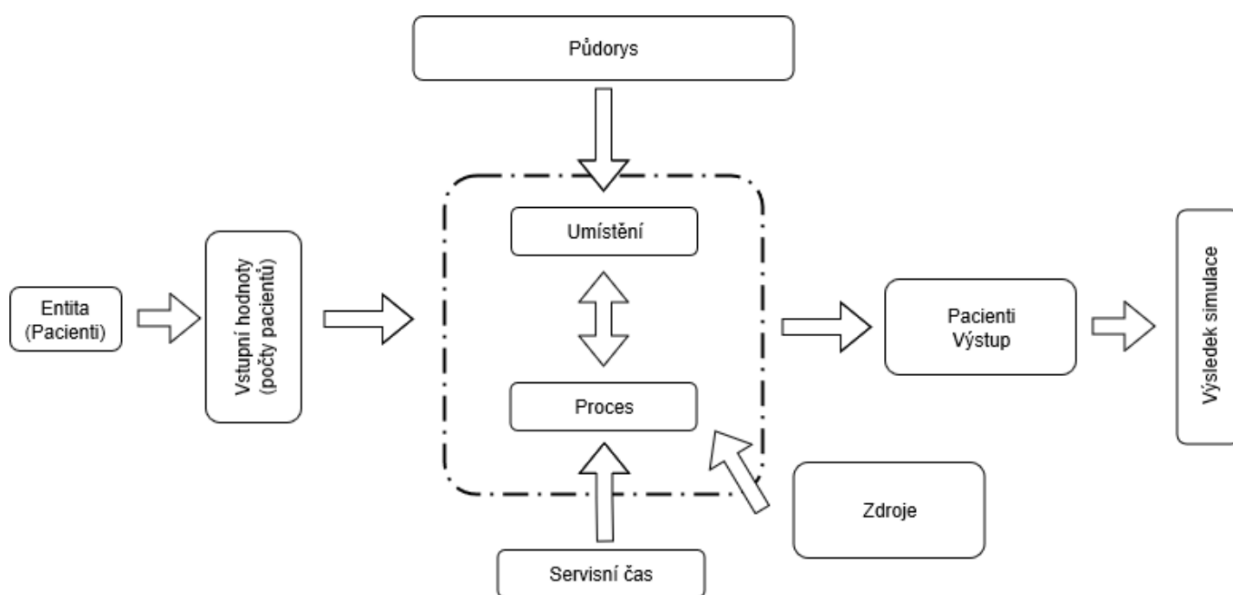
- **Výsledky analýzy**

Výsledky simulací se zpracují pomocí statistických nástrojů, jako je například analýza rozptylu, či mnoho dalších technik dle potřeb řešeného problému. Určují se vztahy mezi sledovanými parametry. Výstupem může být počet ošetřených pacientů, délka hospitalizace či vyšetření, vytíženost personálu, prevalence onemocnění, QALY, LYG a mnoho dalšího. Samozřejmě jsou výstupem také ekonomické ukazatele, jako náklady či spotřeba zdrojů.

- **Návrhy a plánování rozhodnutí**

Výsledky analýzy se dále využívají při důležitých rozhodnutích, jaká bude například kapacita pracoviště, rozměry místností, rozvrh směn pracovníků a další. Výsledky jednotlivých scénářů se porovnávají mezi sebou a také s původním řešením za účelem nalezení nejvhodnější varianty.

Popis implementace modelu dle Karnona [14] zahrnuje načtení dat, vytvoření subjektů, hlavní část (pod hlavní částí rozumí způsob vzniku událostí, spotřebu zdrojů, typ tvoření a postup front a vznik a průběh všeho, co může nastat), odstranění subjektů a výklad výsledků. Ve větších modelech je také vhodné užití submodelů pro zjednodušení (například při modelování fungování celé nemocnice lze užít submodely jednotlivých oddělení, nebo pro modelování stejné situace pro různé země s jinými zdravotními systémy). Výstupem modelu mohou být jak průměrné hodnoty, tak rozložení hodnot. Průměrné hodnoty se častěji využívají v HTA, kde je účelem zjistit průměrné náklady a počítat nákladovou efektivitu, rozložení hodnot pak v situacích, kdy jsou výstupy klinické.



Obrázek 4.1: Klíčové součásti DES modelu [40]

## 4.2 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity (CEA, cost-effectiveness analysis) patří mezi nákladové analýzy, které jsou základním kamenem HTA. Zjišťujeme, jaké jsou vynaložené náklady na výstupy, kterými jsou v případě CEA přirozené jednotky, nikoli peněžní. Analýza může být prováděna z různé perspektivy. Nejčastěji se jedná o perspektivu plátce zdravotní péče (u nás především zdravotní pojišťovna). Většinou se srovnává nová technologie vzhledem k nějaké již zavedené, té se říká komparátor. Efektivita se počítá v určitém časovém horizontu, většinou jeden rok.

Nákladovou efektivitu můžeme vyjádřit jako náklady na jednotku výstupů

$$\frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B}, \quad (2.1)$$

kde  $C_A$  jsou náklady na technologii A,  $E_A$  nepeněžní efekt technologie A,  $C_B$  náklady na technologii B a  $E_B$  nepeněžní efekt technologie B. [3]

Alternativně lze nákladovou efektivitu vyjádřit jako efekt na jednotku nákladů

$$\frac{E_A}{C_A} > \frac{E_B}{C_B}, \quad (2.2)$$

kde uvedené veličiny jsou stejné jako v předchozí rovnici. [3]

Pro rozhodování o efektivitě technologie je vhodné využití ICER (Incremental cost-effectiveness ratio, poměr vzrůstajících nákladů a přínosů) koeficientu, který uvádí poměr přírůstku nákladů na technologii k přírůstku efektů této nové technologie dle vzorce

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}, \quad (2.3)$$

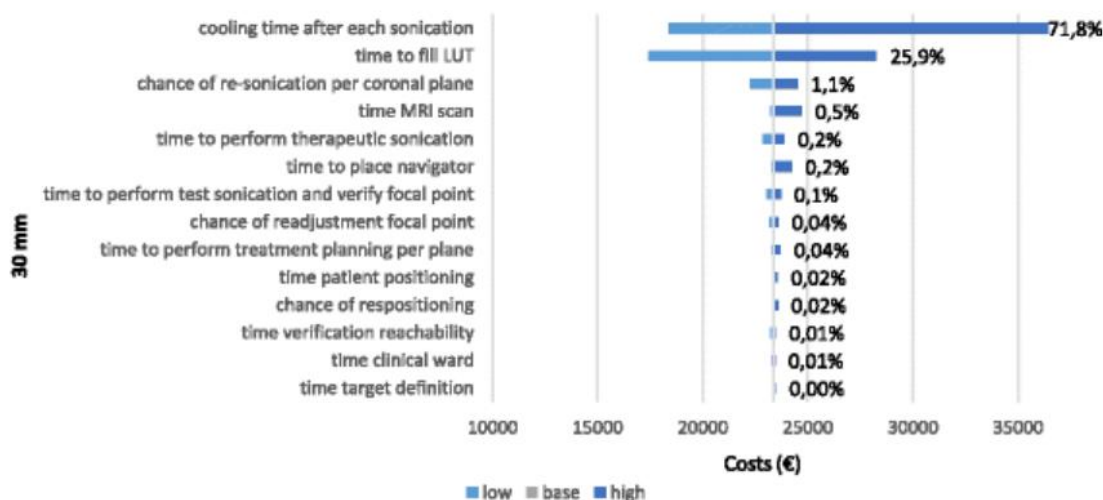
kde  $C_1$  jsou náklady na původní technologii,  $C_2$  náklady na novou technologii,  $E_1$  efekty původní technologie a  $E_2$  efekty nové technologie. [3]

## 4.3 Analýza citlivosti

Analýzy citlivosti se využívají ke zhodnocení vlivu změny vstupujících proměnných do modelu. Zjišťujeme pomocí nich, které vstupní parametry a jak mohou ovlivnit výstupy. Existuje několik poddruhů dle toho, kolik vstupních parametrů posuzujeme a z jakého hlediska. Nazývají se také „what-if“, co když analýzy.

### 4.3.1 Deterministická (jednocestná) analýza

Jednocestná analýza je nejjednodušším typem analýzy citlivosti. V tomto případě proměňujeme pouze jeden parametr a sledujeme jeho vliv na vystupující efekty, na celý model. Parametrů můžeme samozřejmě testovat více, ale vždy jen jeden naráz. Vstupním hodnotám se přiřazují přesné hodnoty a zkoumá se vliv změny jednoho parametru, zatímco všechny ostatní zůstávají nezměněné. Při testování více parametrů získáme mnoho údajů, které se pak dají graficky znázornit pomocí tzv. tornádo diagramu (obrázek 4.2). Ten znázorňuje, jaký vliv na výstup má změna každého jednoho parametru. [41; 42]



Obrázek 4.2: Příklad tornádo diagramu [64]

### 4.3.2 Analýza scénářů

Analýzy scénářů jsou v podstatě rozšířením jednocestných deterministických analýz. Navrhují se různé možnosti situace a testují se. Počítá tedy s několika možnými průběhy – scénáři. Obvykle se testuje pesimistická a optimistická varianta. [42]

### 4.3.3 Probabilistická analýza

Probabilistická (pravděpodobnostní) citlivostní analýza (PSA) je komplexnější než deterministická. Používá se, pokud je třeba pracovat s nejistotami v rozhodování. Pokud se posuzuje více parametrů, může se celková nejistota stát velice významnou. Probabilistická analýza poskytne lepší náhled na řešený problém než série jednoduchých deterministických jednocestných analýz zaměřených na dané parametry postupně. Lze se tím vyhnout tomu nepřesnému výsledku analýzy citlivosti, pokud každý jeden parametr při své změně o samotě výstup neovlivní, ale v kombinaci se změnou jiného už velmi významně, což nelze jednocestnou analýzou postihnout. K jejímu zpracování je nutné využít programů, nepočítají se ručně. [41; 43]

Jedna z metod provádění PSA využívá takzvané CEACs, grafy přijatelnosti nákladové efektivity. Ty shrnují dopad nejistoty, že intervence je efektivnější než její

možná alternativa, jako omezení se používá WTP pro QALY (ochota platit za přidanou jednotku QALY). Problém však nastává při snaze interpretovat více než dvě porovnávané alternativy. [43; 44; 42]

## 5 Výsledky

V praktické části diplomové práce byla zpracována data pro tvorbu DES modelu a pro ekonomickou analýzu. Byl vytvořen model pro znázornění průběhu onemocnění karcinomem prsu po operaci a následnou léčbu pomocí IORT nebo EBRT. Poté byla provedena analýza citlivosti.

### 5.1 Model

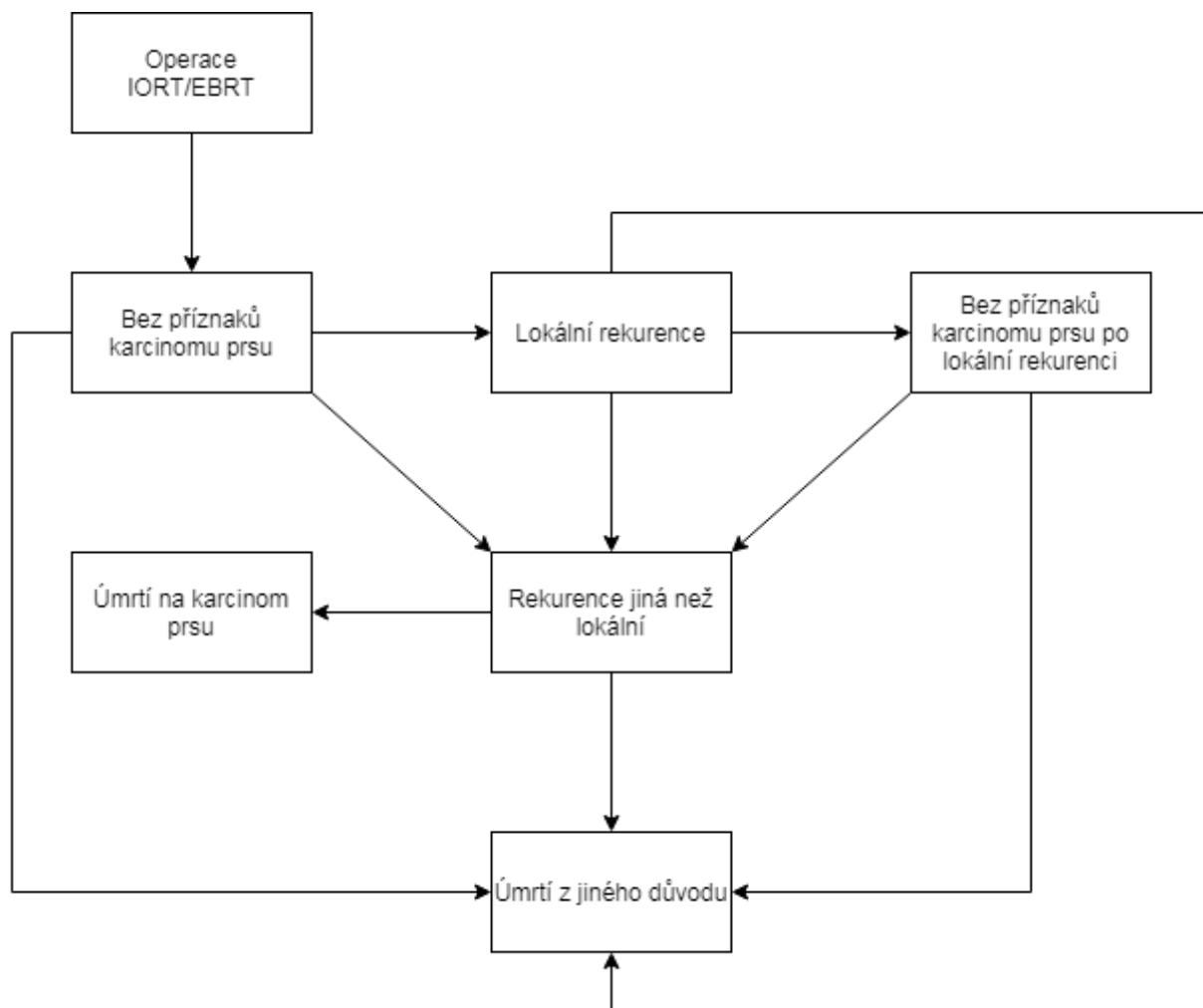
Model byl vytvořen v programu Witness Horizon 23 od společnosti Lanner Group. Je kombinací discrete event simulace a Markovova modelu (pro některé části modelu nebylo možné najít data potřebná pro DES). Ekonomická data vstupující do modelu jsou popsána v samostatné části práci v kapitole 5.2.

Základní stavy modelu vycházejí ze studie Picotové et al. [45] a jsou následující:

- bez příznaků karcinomu prsu,
- lokální rekurence,
- bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci,
- rekurence jiná než lokální (metastázy),
- úmrtí na karcinom prsu,
- úmrtí z jiného důvodu.

Návrh modelu, jeho stavy a pohyby pacientek mezi jednotlivými stavy lze vidět na obrázku 5.1:





Obrázek 5.1: Návrh modelu a přechodů mezi jednotlivými stavy

Základní časovou jednotkou uvažovanou v DES části modelu a zároveň délkou jednoho cyklu pro část, která funguje jako Markovův model, je jeden měsíc.

Předpoklady modelu jsou uvažovány stejně jako u modelu Picotové et al. [45]:

- Pacientky vstupují do modelu bezprostředně po operaci a intervenci (IORT/EBRT) bez příznaků onemocnění.
- Na karcinom prsu lze zemřít pouze ve stadiu jakékoli jiné rekurence (metastáz).
- Pokud pacientka prodělá lokální rekurenci, nemůže ji již prodělat znovu.
- Lokální rekurence je dočasná a trvá jeden měsíc (jako terapie je zvolena jednorázová chirurgie).
- Ze stavu s metastázami se pacientka již nemůže vyléčit, může pouze zemřít z příčin karcinomu prsu nebo z jiných příčin.
- Časy úmrtí jsou nezávislé na časech vzniku jakýchkoli rekurencí.

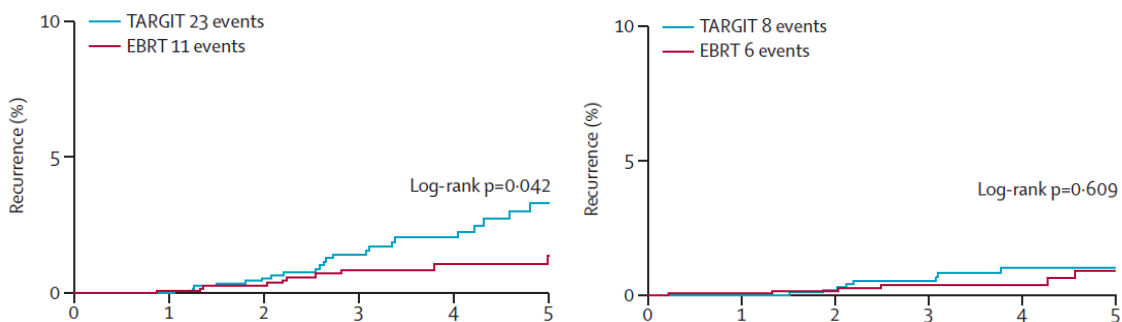
### 5.1.1 Vstupní data

Data pro vytvoření modelu byla získávána z dostupných, již provedených studií. Hlavní zdrojovou studií byla mezinárodní studie TARGIT-A [46], která porovnává intraoperativní radioterapii pomocí přístroje Intrabeam a EBRT. Dalším významným zdrojem dat byla studie od Picotové et al. [45], která se zabývá přímo ekonomickým porovnáním přístroje Intrabeam s EBRT. Tato studie také částečně čerpá svá data ze studie TARGIT-A.

Pro přechody mezi stavy bylo využito několik způsobů přechodů:

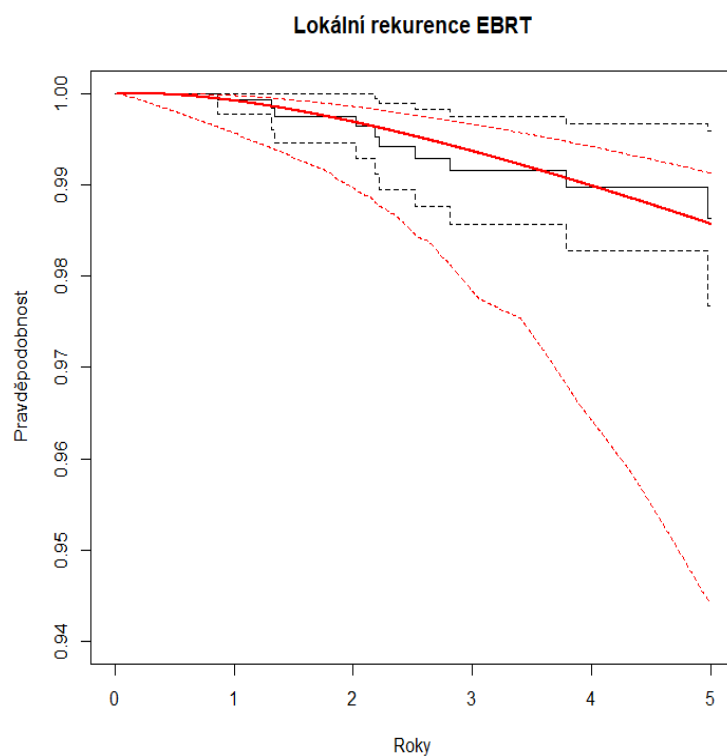
- čas vzniku události od začátku modelu,
- pravděpodobnost přechodu,
- konstantní čas přechodu.

Tam, kde byly k dispozici informace vhodné pro definování časů vzniku jednotlivých událostí byl modelován čas vzniku události. Pro tyto potřeby byly analyzovány Kaplan-Meierovy křivky pro vznik události (obrázek 5.2), bylo z nich v programovacím jazyce R zjištěno jejich rozložení. Tato jsou zobrazena na obrázcích 5.3, 5.4, 5.5 a 5.6. Tyto časy vzniku událostí pak byly náhodně přidělovány pacientkám dle tohoto rozdělení. Tento způsob byl použit pro čas vzniku lokální rekurence a pro čas vzniku metastáz (jiné než lokální rekurence). [46]

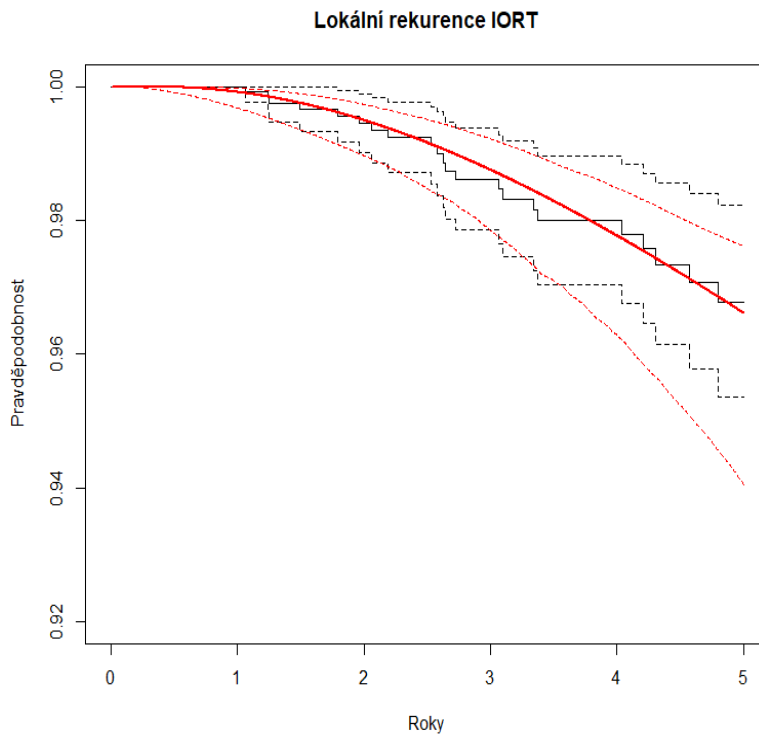


Obrázek 5.2: Kaplan-Meierovy křivky pro vznik lokální rekurence (vlevo) a metastáz [46]

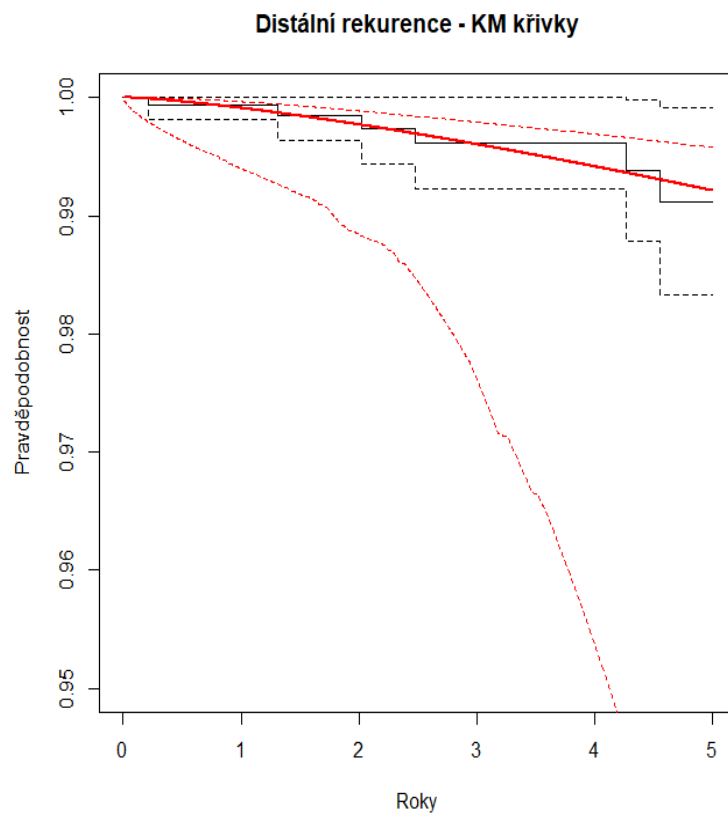
Rozdělení pravděpodobnosti bylo určeno na základě log-likelihood ukazatele. Na grafech je pro přehlednost zobrazen čas v rocích, avšak pro modelování bylo rozdělení pravděpodobnosti určeno na datech přepočtených na měsíce.



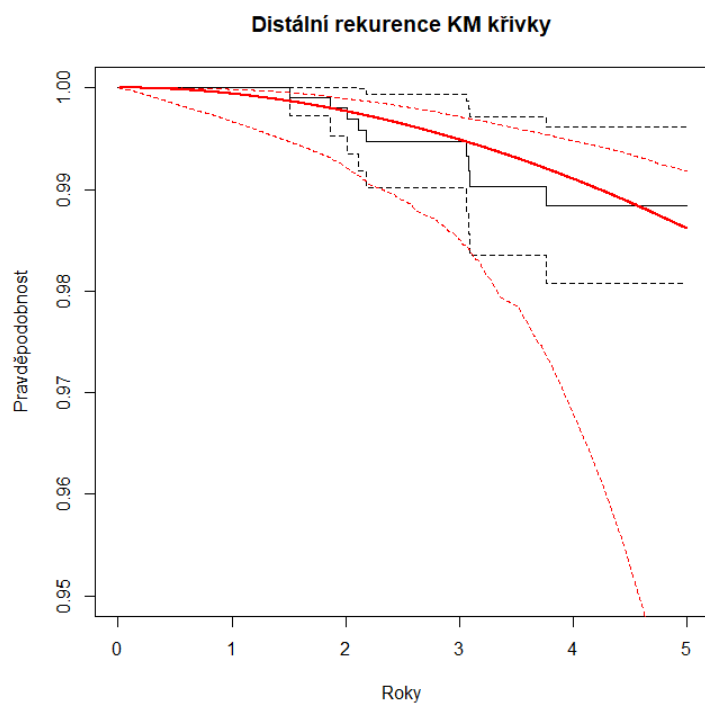
Obrázek 5.3: Rozdělení pro vznik lokální rekurence po EBRT



Obrázek 5.4: Rozdělení pro vznik lokální rekurence po IORT



Obrázek 5.5: Rozdělení pro vznik distální rekurence po EBRT



Obrázek 5.6: Rozdělení pro vznik distální rekurence po IORT

Přechod ze stavu lokální rekurence do stavu bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci byl zvolen jako konstantní interval. Tato skutečnost byla určena na základě předpokladu, že lokální rekurence je řešená jednorázově operačním výkonem. Přechod byl proto určen jako nejménší časová jednotka modelu: 1 měsíc.

Pro přechod ze stavu bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci do metastáz a pro úmrtí na karcinom prsu ze stavu metastáz nebyly nalezeny vhodné vhodné Kaplan-Meierovy křivky, byly proto využity pravděpodobnosti pro přechod z Markových modelů přepočtené na jednoměsíční interval [45]. Veškeré použité přechody jsou shrnuté v tabulce 5.1 níže.

Tabulka 5.1: Přechody mezi jednotlivými stavy a jejich vlastnosti

Přechod	Typ přechodu	EBRT	IORT	Zdroj
Přechod ze stavu bez příznaků do stavu lokální rekurence	Čas vzniku události	Logaritmicke-normální rozdělení ( $\mu=10080,52$ ; $\sigma=40741,89$ )	Logaritmicke-normální rozdělení ( $\mu=1215,22$ ; $\sigma=2289,993$ )	[46]
Přechod ze stavu bez příznaků do stavu metastáz	Čas vzniku události	Weibullovo rozdělení ( $\beta=1,35$ ; $\Theta=2190,00$ )	Weibullovo rozdělení ( $\beta=1,96$ ; $\Theta=540,537$ )	[46]
Přechod ze stavu lokální rekurence do stavu bez příznaků po lokální rekurenci	Po konstantní době	1 měsíc	1 měsíc	
Přechod ze stavu lokální rekurence do stavu metastáz	Čas vzniku události	Weibullovo rozdělení ( $\beta=1,35$ ; $\Theta=2190,00$ )	Weibullovo rozdělení ( $\beta=1,96$ ; $\Theta=540,537$ )	[46]
Přechod ze stavu bez příznaků po lokální rekurenci do stavu metastáz	Pravděpodobnost	0,43 %	0,43 %	[45]
Úmrtí na karcinom prsu	Pravděpodobnost	6,79 %	9,19 %	[45]
Úmrtí z jakéhokoli jiného důvodu	Čas vzniku události	Mění se dle věku pacientky (Příloha A)		[47]

Dále byly v modelu potřeba hodnoty kvality života pro jednotlivé stavy. Tyto hodnoty byly také převzaty z již dostupných studií [48] a jsou uvedeny v tabulce 5.2.

Tabulka 5.2: Kvalita života v jednotlivých stavech modelu [48]

Zdravotní stav	EQ-5D	Zdroj
Bez příznaků v prvním roce	0,7728	[49]
Bez příznaků po prvním roce	0,8112	[49]
Lokální rekurence	0,8112	[49]
Bez příznaků po lokální rekurenci	0,8112	[49]
Jakákoli jiná rekurence (metastázy)	0,6850	[50]

### 5.1.2 Vstupní charakteristiky pacientek

Dále bylo potřeba určit, jaké pacientky budou do modelu vstupovat. Ne všechny typy karcinomů jsou pro podstoupení IORT vhodné. V úvahu byly brány jen ty parametry, jejichž hodnotu bylo možné zjistit z epidemiologických dat pro ČR. Dle TNM klasifikace se jedná o pacientky, které dosud netrpěly metastázami a ani neměly postiženy mízní uzliny. Z hlediska T klasifikace je ideální T1, ale T0 a T2 jsou také možné [51]. Pro využití v modelu byly zvoleny pacientky, které jsou vhodné i hraniční. Podmínky vstupu do modelu jsou shrnuty v tabulce 5.3:

Tabulka 5.3: Kritéria pro podstoupení intraoperativní radioterapie [51]

Kritérium	Vhodné	Hraniční	Nevhodné
Věk	≥60 let	50–59 let	<50 let
T (primární tumor)	T1	T0, T2	T3, T4
N (postižení mízních uzlin)	N0	N0	N1, N2
M (vzdálené metastázy)	M0	M0	M1

Simulování konkrétních pacientek bylo provedeno dle informací o současné epidemiologické situaci v České republice [29]. Jejich počty a rozložení jsou uvedeny v tabulce 5.4.

Tabulka 5.4: Přehled věkového rozdělení pacientek pro incidenci karcinomu prsu

Věk	TNM klasifikace			Celkem	Podíl (%)
	T0 N0 M0	T1 N0 M0	T2 N0 M0		
50–54	13	305	39	357	10,18
55–59	8	275	54	337	9,61
60–64	10	460	65	535	15,25
65–69	8	597	101	706	20,13
70–74	9	591	140	740	21,09
75–79	1	357	83	441	12,57
80–84	1	173	68	242	6,90
85 +	0	87	63	150	4,28
<b>Celkem</b>	50	2845	613	<b>3508</b>	

### 5.1.3 Konstrukce modelu

Do modelu vstupují pacientky v množství 3 508, což je incidence českých pacientek s karcinomem prsu, který má TNM klasifikaci vhodnou pro indikaci IORT. Na počátku jsou jim přiřazeny základní atributy. Věk, který mají při vstupu do modelu vychází ze skutečného rozdělení věku pacientek s karcinomem prsu v České republice v roce 2017.

Dále jim je přiřazen čas, ve kterém v modelu zemřou z přirozených příčin. Ten vychází z úmrtnostních tabulek pro ČR a liší se podle věku pacientky při vstupu do modelu. Tento čas může být jakýkoli od nuly do předpokládaného věku dožití se stejnou pravděpodobností. Oba tyto atributy jsou udávány v měsících.

V prvním kroku jsou pacientkám ještě přidána počítadla, která zaznamenávají, jak dlouhou dobu v modelu a jednotlivých stavech stráví. Počítá se zvlášť celková doba strávená v modelu, a dále pak doba, kterou pacientka stráví ve stavu bez příznaků, ve stavu lokální rekurence, ve stavu bez příznaků po lokální rekurenci a ve stavu s metastázami.

Dále jsou pacientky duplikovány, čímž vzniknou dvě identické skupiny pacientek. První z nich je přiřazena léčba a tím i atribut IORT, druhé EBRT. V tomto kroku jsou také přiřazeny atributy, které se pro obě skupiny liší: čas vzniku lokální rekurence, čas vzniku metastázy a čas úmrtí na karcinom. Rozdělení těchto časů je blíže popsáno v kapitole 5.1.1. Kromě časů jsou každé skupině přiděleny vstupní náklady: náklady na intervenci IORT či EBRT.

Poté všechny pacientky vstupují do prvního stavu: stav bez příznaků karcinomu prsu. V tomto stavu pacientky setrvávají, dokud nenastane čas, ve kterém má pacientka přejít do dalšího stavu. Pacientka poté přechází buď do stavu lokální rekurence, do stavu metastáz, nebo umírá z jiných příčin, než je karcinom prsu.

Ve stavu lokální rekurence pacientky setrvávají pouze měsíc a poté přecházejí do stavu bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci, pokud ovšem nenastane čas, ve kterém pacientce vzniknou metastázy, či zemře z jiných příčin, než je karcinom prsu. Pak přechází do jednoho z těchto stavů. Když pacientka projde stavem lokální rekurence, přičtou se ke vstupním nákladům na IORT/EBRT náklady na léčbu lokální rekurence. Jako léčba byla zvolena pro všechny pacientky lumpektomie.

Ve stavu bez příznaků po lokální rekurenci mohou pacientky zemřít z jiných příčin, než je karcinom prsu, pokud nastane čas této události. Pokud tento čas nenastal, mohou přecházet do stavu s metastázami. Do tohoto stavu se již dostávají podle pravděpodobnosti (zde model začíná fungovat částečně jako Markovův). Buď přejdou do stavu metastáz, nebo setrvávají ve stavu bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci a další měsíc opět buď nastane čas úmrtí z jiných příčin, nebo dle pravděpodobnosti přejde do stavu metastáz či setrvá ve stavu bez příznaků po lokální rekurenci. Pravděpodobnost přechodu do stavu metastáz je stejná pro pacientky s IORT i s EBRT.

Pacientky, které jsou ve stavu metastáz, mohou ve stavu setrvat, nebo zemřít. Zemřít mohou z jiných příčin, než je karcinom prsu, pokud nastane čas této události. Pokud nenastane, s určitou pravděpodobností mohou zemřít z příčin karcinomu prsu, nebo setrvat ve stavu metastáz další měsíc. Pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu se liší pro pacientky po IORT a pro pacientky po EBRT.

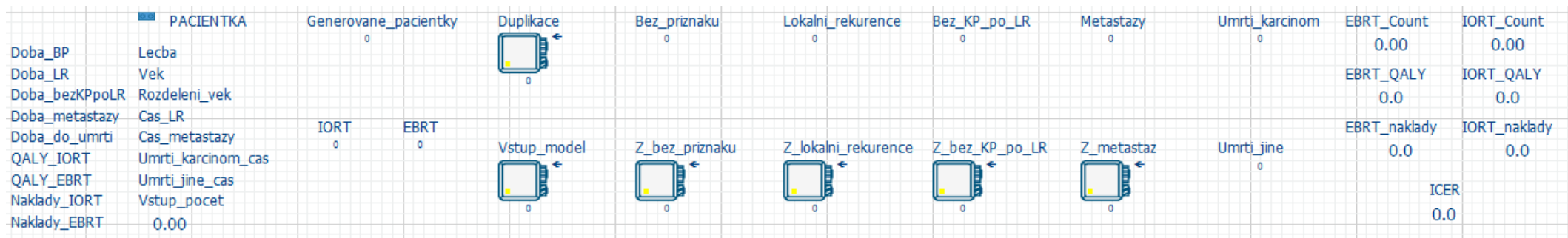
Pro přehlednost analýzy jsou na konci modelu pacientky tříděny do dvou skupin podle příčin úmrtí. Data z těchto skupin jsou dále exportována do Excelu a zpracována.

V modelu se také počítá celkové průměrné QALY. Když pacientka projde celým modelem, podle doby strávené v každém stavu se vypočítá její celkové QALY. Na konci modelu se sčítá celkové QALY pacientek zvlášť s EBRT a zvlášť s IORT a poté, co projdou modelem všechny pacientky, spočítá se QALY průměrné. Totéž platí o nákladech na celkovou léčbu.

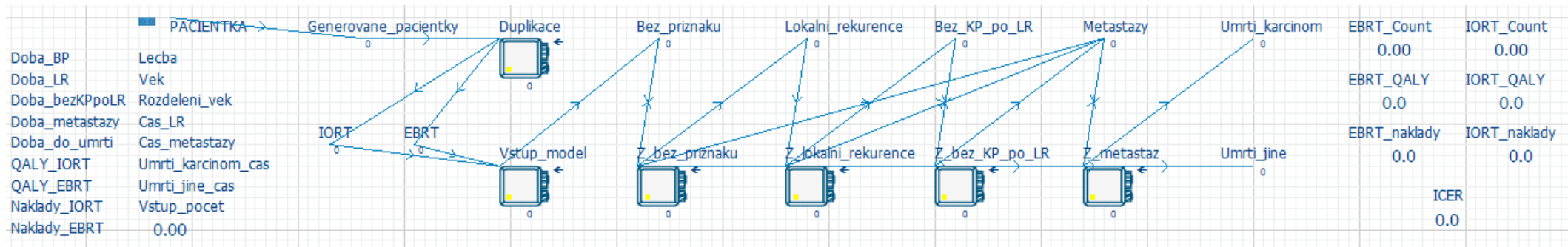
Časový horizont modelu nebyl omezen konkrétním časem, ale trval do doby, než všechny pacientky prošly modelem až na konec: zemřely.

Celkový vzhled modelu lze vidět na obrázku 5.7. Obrázek 5.8 představuje tentýž model s přidaným znázorněním toku pacientek mezi jednotlivými elementy modelu.





Obrázek 5.7: Model vytvořený v programu Witness



Obrázek 5.8: Model vytvořený v programu Witness se znázorněním toku pacientek

### 5.1.4 Klinické výstupy modelu

Výstupy z modelu byly exportovány pro celou kohortu pacientek a dále zpracovávány. Podoba dat z modelu je vidět na obrázku 5.9. U každé pacientky lze vyčíst podrobnosti o jejím průchodu modelem.

Je udáný věk, ve kterém do modelu vstoupila. Dále jaké časy jí byly vygenerovány na počátku modelu pro výskyt událostí lokální rekurence, metastáz a časy pro úmrtí z příčin karcinomu prsu a jiných. To, z jakých příčin pacientka zemřela se zde neuvádí, jelikož tento údaj je patrný z toho, kde v modelu skončila.

Dále je z těchto údajů možno vyčíst, jaký typ léčby podstoupila, a jak dlouhou dobu strávila ve kterém ze stavů bez příznaků, lokální rekurence, bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci, metastáz, a jakou dobu strávila v modelu celkem. Všechny tyto časy a doby jsou uvedeny v měsících. Pro kontrolu lze vidět, že sečtou-li se časy ve veškerých stavech, rovná se tato hodnota času strávenému v celém modelu.

Lze zde číst také ekonomická data: celkové náklady na léčbu a celkové QALY pacientky. Tyto dvě hodnoty jsou vypsané pro obě formy léčby, avšak jinou, než nulovou hodnotu mají jen pro ten typ léčby, který pacientka podstoupila.

190	PACIENTKA	Vek	695.18
		Umrți_jine_cas	211.61
		Doba_BP	134.00
		Doba_LR	0.00
		Doba_bezKppoLR	0.00
		Doba_metastazy	4.00
		Umrți_karcinom_cas	1569.05
		Cas_LR	1470.86
		QALY_IORT	9.25
		Cas_metastazy	134.01
		Lecba	IORT
		QALY_EBRT	0.00
		Naklady_IORT	42300.79
		Naklady_EBRT	0.00
		Doba_do_umrti	138.00

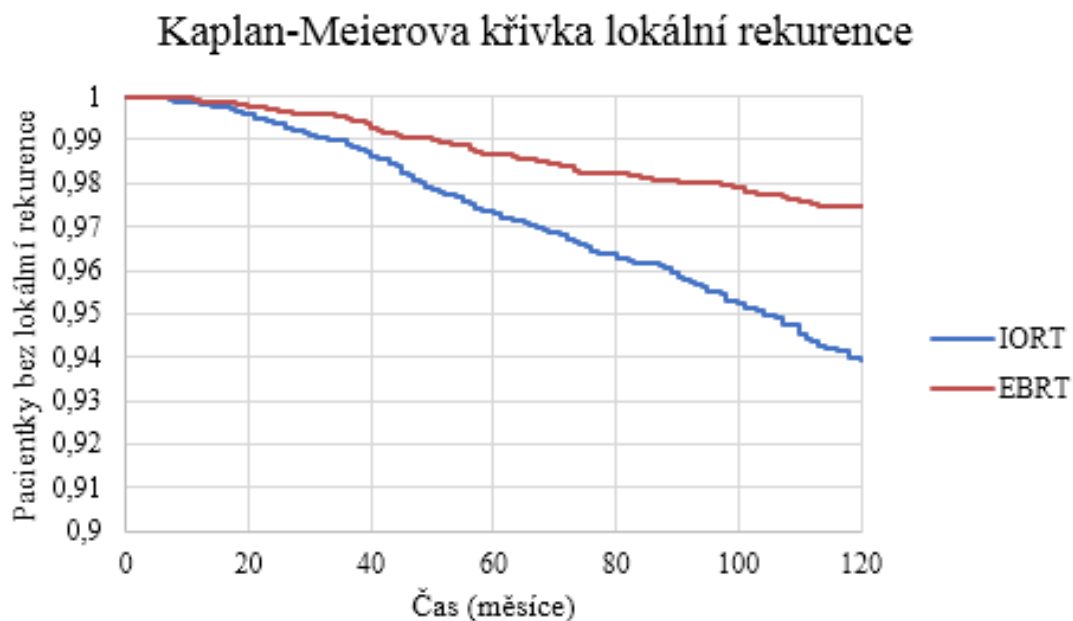
Obrázek 5.9: Příklad výstupu pacientky po průchodu modelem

Ze 7 016 pacientek vstupujících do modelu jich 308 zemřelo z příčin karcinomu prsu a 6 709 z jiných příčin, což znamená, že přibližně 4,4 % pacientek s karcinomem na něj také zemřelo. Průměrné QALY pro EBRT bylo 7,0, zatímco pro IORT 6,8. Na obrázku 5.10 je náhled výstupu modelu po průchodu všech pacientek modelem.

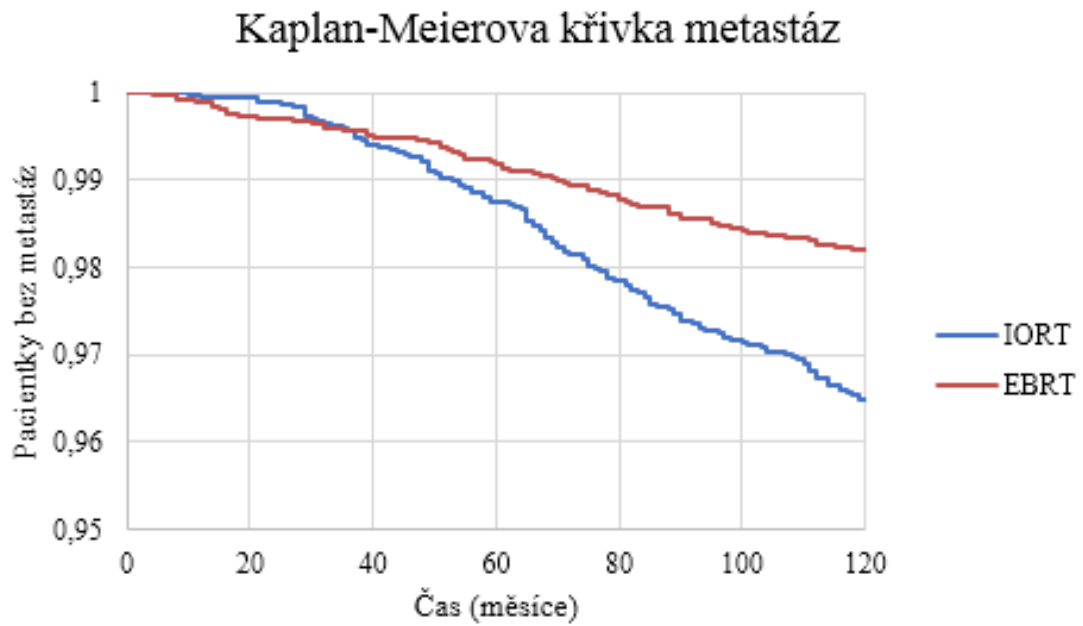
Umrti_karcinom 308	EBRT_Count 3508.00	IORT_Count 3508.00
	EBRT_QALY 7.0	IORT_QALY 6.8
Umrti_jine 6708	EBRT_naklady 32630.3	IORT_naklady 42008.5
	ICER -50617.6	

Obrázek 5.10: Počty úmrtí pacientek v modelu a celkové průměrné QALY a náklady

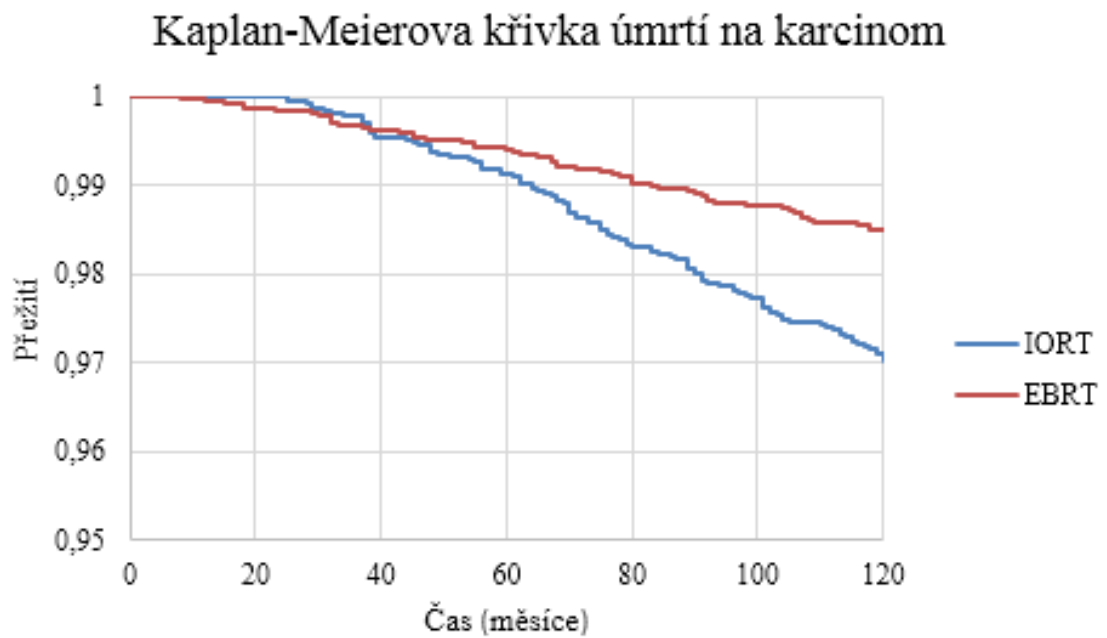
Veškerá data byla nadále zpracována v Excelu a jako výstup byly vytvořeny Kaplan-Meierovy křivky. Ty znázorňují porovnání IORT a EBRT pro úmrtí na karcinom prsu (obrázek 5.11), pro výskyt metastáz (obrázek 5.12) a pro výskyt lokální rekurence (obrázek 5.13). V křivkách pro výskyt metastáz a lokální rekurence jsou uvedeny pacientky bez ohledu na to, z jaké příčiny nakonec zemřely.



Obrázek 5.11: KM křivka úmrtí na karcinom prsu pro IORT a EBRT



Obrázek 5.12: KM křivka výskytu metastáz pro IORT a EBRT



Obrázek 5.13: KM křivka výskytu lokální rekurence pro IORT a EBRT

## 5.2 Analýza nákladové efektivity

Pro analýzu bylo třeba nejprve třeba určit náklady na jednotlivé intervence. Základ pro ekonomická data byl převzat ze studie Kamenského et al. [48] a tyto údaje byly aktualizovány podle současných údajů o nákladech na intervenci, materiál, práci či přístroje [52].

### 5.2.1 Náklady na EBRT

EBRT lze provádět ve 2 různých režimech. První z nich je o délce 5 týdnů, druhý o délce 6,5 týdne [35]. V základní variantě byla použita běžná varianta léčby s délkou 5 týdnů. Souhrn jejích nákladů lze vidět v tabulce 5.5.

Tabulka 5.5: Náklady na EBRT v režimu 5 týdnů [48; 52]

Výkon	Kód	Body	Frekvence	Body celkem	Cena za bod (Kč)	Cena (Kč)
Plánování radioterapie co 60 nebo urychlovačem s použitím tps	43219	1251	1	1251	1,06	1326,06
Lokalizace cílového objemu, nebo simulace ozařovacího plánu	43621	1954	2	3908	1,06	4142,48
Radioterapie lineárním urychlovačem s použitím fixačních pomůcek, bloků, kompensátorů apod.	43315	716	50	35 800	0,7	25060
Cílené vyšetření radiačním onkologem	43022	360	2	720	1,06	763,2
Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	43023	180	3	540	1,06	572,4
Verifikační snímek na ozařovači (ověření 1 pole)	43619	131	5	655	1,06	694,3
<b>Celkem</b>						<b>32558,4</b>

### 5.2.2 Náklady na IORT

Jelikož IORT se pro diagnózu karcinomu prsu v České republice dosud nepoužívá, náklady na tuto intervenci bylo nutné počítat detailněji. Délka této intervence je uvažována 45 minut a níže jsou rozepsány jednotlivé položky pro tento zákrok. Zvlášť byly počítány náklady na spotřebovaný materiál (tabulka 5.6), náklady na lidské zdroje (tabulka 5.7), náklady na provoz sálu a režijní náklady (tabulka 5.8) a samozřejmě také náklady na samotný přístroj. Celkové náklady jsou pak shrnuty v tabulce 5.9.

Tabulka 5.6: Náklady na materiál při IORT [48; 52]

Materiál	Množství	Cena za jednotku (Kč)	Cena (Kč)
Sterilní krytí ramene drapes	0,2	4 410,45	882,09
Tungstenové podložky (radiační štít plochý)	0,01	90 678,91	906,79
Aplikátor kulový	0,01	27 7241	2772,41
Sterilní radiační štít sférický	0,1	33 034,21	3303,42
Kontejner pro sterilizaci kulových aplikátorů	0,00125	102 939,54	128,67
Rukavice sterilní	4	6,81	27,24
Sterilní plášť/oděv, čepice atd.	4	60,84	243,36
Rouška	4	1,2	4,80
<b>Celkem</b>			<b>8268,78</b>

Tabulka 5.7: Náklady na pracovníky pro IORT [48; 53]

Pozice	F (základní minutová sazba)	G (mzdový index)	H (čas (min))	Celkem (Kč)
Radioterapeut	2,216	3,5	45	349,02
Operatér	2,216	3,5	45	349,02
Asistent	2,216	1,8	45	179,50
Anesteziolog	2,216	3,5	45	349,02
Sálová sestra	1,320	2,25	45	133,65
Radiologický asistent	2,216	2,5	45	249,30
Fyzik	2,216	2,5	45	249,30
<b>Celkem</b>				<b>1 858,51</b>

Tabulka 5.8: Režijní náklady a provoz sálu pro IORT [48; 54]

	Odbornost	Minutová sazba (Kč)	Čas (min)	Celkem (Kč)
Provoz sálu	511	5,74	45	258,30
Radioterapie	403	3,19	45	143,55
<b>Celkem</b>				<b>401,85</b>

K nákladům je nutné připočítat ještě pořizovací cenu přístroje, která je dle VZP 22 239 945 Kč [52]. Je počítáno se životností přístroje 10 let a průměrným počtem 126 výkonů za rok. Připočítává se ještě roční servis ve výši 10 % z pořizovací ceny [48].

Tabulka 5.9: Celkové náklady na IORT

	Celkem (Kč)
Náklady na přístroj	31 771,35
Náklady na materiál	8 268,78
Náklady na lidské zdroje	1 858,51
Náklady na režii a provoz	401,85
<b>Celkem</b>	<b>41 898,94</b>

### 5.2.3 Náklady na léčbu lokální rekurence

Pacientky, u kterých se objevila lokální rekurence, musejí podstoupit dodatečnou léčbu. Tato léčba byla pro všechny pacientky zvolena jednotně jako lumpetkomie a náklady na ni jsou uvedeny v tabulce 5.10.

Tabulka 5.10: Náklady na lumpektomii [52]

Výkon	Kód	Body	Cena za bod (Kč)	Cena (Kč)
Parciální nebo klínovitá resekce mammy s biopsií nebo bez nebo mastektomie jednoduchá	51235	2 000	1,06	2 120,00
<b>Celkem</b>				<b>2 120,00</b>

### 5.2.4 Výpočet CEA

Ekonomická analýza byla počítána z údajů vzniklých v modelu. V úvahu byly brány průměrné náklady na 1 pacientku pro průchodu celým modelem a stejně tak průměrné QALY na 1 pacientku po průchodu celým modelem. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.11.

Tabulka 5.11: Výpočet ICER pro základní variantu

Intervence	Náklady (Kč)	QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICER
<b>EBRT</b>	32 630,3	7,0	-	-	-
<b>IORT</b>	42 087,5	6,8	9 457,2	-0,2	- 47 286

V této variantě je nová intervence dražší a poskytuje méně QALY, konkrétně vykazuje náklady vyšší o 47 286 Kč na jedno ztracené QALY.

## 5.3 Analýza citlivosti

Byla provedena analýza tří různých scénářů. V prvním byla změna v léčbě EBRT, v dalších dvou v IORT, kde byla analyzována optimistická a pesimistická varianta nákladů na přístroj.

### 5.3.1 EBRT v režimu 6,5 týdne

V prvním scénáři byla změněna varianta léčby EBRT ze základní varianty o délce 5 týdnů na prodlouženou variantu 6,5 týdne. Náklady na tuto léčbu lze vidět v tabulce 5.12 a výsledné ICER v tabulce 5.13.

Tabulka 5.12: Náklady na EBRT v režimu 6,5 týdne [48; 52]

Výkon	Kód	Body	Frekvence	Body celkem	Cena za bod (Kč)	Cena (Kč)
Plánování radioterapie co 60 nebo urychlovačem s použitím tps	43219	1251	2	2502	1,06	2652,12
Lokalizace cílového objemu, nebo simulace ozařovacího plánu	43621	1954	4	7816	1,06	8284,96
Radioterapie lineárním urychlovačem s použitím fixačních pomůcek, bloků, kompensátorů apod.	43315	716	66	47256	0,70	33079,2
Cílené vyšetření radiačním onkologem	43022	360	2	720	1,06	763,2
Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	43023	180	5	900	1,06	954
Verifikační snímek na ozařovači (ověření 1 pole)	43619	131	6	786	1,06	833,16
<b>Celkem</b>						<b>46566,64</b>

Tabulka 5.13: Výpočet ICER pro variantu s EBRT v režimu 6,5 týdne

Intervence	Náklady (Kč)	QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICER
<b>EBRT</b>	46 638,5	7,0	-	-	-
<b>IORT</b>	42 087,5	6,8	-4 551,0	-0,2	22 755,0



V této variantě je nová intervence levnější a zároveň poskytuje nižší QALY. Hodnota ICER udává 22 755 ušetřených Kč na jedno ztracené QALY. Hranice ICER pro přijetí nové intervence se může uvažovat jako trojnásobek HDP na hlavu dle WHO [48]. HDP pro 3. čtvrtletí roku 2019 bylo 5,647 mld. Kč a počet obyvatel byl 10 693 939 [55]. HDP na hlavu je tedy přibližně 528 tisíc Kč a jeho trojnásobek pak 1,6 mil. Kč. Zjištěná hodnota ICER se této hranici ani neblíží.

### 5.3.2 Optimistická varianta provozu přístroje Intrabeam

Druhým možným scénářem je optimistická varianta provozu přístroje Intrabeam. Cena za pořízení přístroje zůstává stejná, ale uvažujeme, že servisní náklady budou nižší, pouze 8 % z pořizovací ceny, a zároveň se za rok provede na přístroji 150 zákroků. Náklady pro tuto variantu jsou shrnuty v tabulce 5.14.

Tabulka 5.14: Výpočet ICER pro optimistickou variantu provozu přístroje Intrabeam

Intervence	Náklady (Kč)	QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICER
<b>EBRT</b>	32 630,3	7,0	-	-	-
<b>IORT</b>	34 631,9	6,8	2 001,6	-0,2	-10 008,0

V optimistické variantě je také nová intervence dražší a poskytuje nižší QALY. Na jedno ztracené QALY je dražší o 10 008 Kč.

### 5.3.3 Pesimistická varianta provozu přístroje Intrabeam

Posledním uvažovaným scénářem je pesimistická varianta provozu přístroje Intrabeam. Zde byla uvažována nižší životnost (pouze 7 let) a pouze 100 provedených zákroků za rok. Náklady pro tuto variantu jsou shrnuty v tabulce 5.15.

Tabulka 5.15: Výpočet ICER pro pesimistickou variantu provozu přístroje Intrabeam

Intervence	Náklady (Kč)	QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICER
<b>EBRT</b>	32 630,3	7,0	-	-	-
<b>IORT</b>	57 973,2	6,8	25 342,9	-0,2	-126 714,5

V tomto případě je nová intervence výrazně dražší než původní a také poskytuje méně QALY. Na 1 ztracené QALY je dražší o 126 714,5 Kč.

## 6 Diskuse

V práci bylo řešeno více oblastí, proto byla diskuse rozdělena do podkapitol dle řešeného tématu.

### 6.1 Využití DES v HTA

Discrete event simulace jsou velice komplexní simulace, které zatím ve zdravotnictví nemají příliš široké uplatnění. Jejich uplatnění je původně v průmyslu, a tedy nedostatek softwarů určených pro využití DES ve zdravotnictví může být jedním z důvodů, proč se zatím tolik nevyužívají. Zrovna tak jako potřeba detailních vstupních dat, která nemusí být vždy k dispozici. Obsáhlejší data také znamenají vyšší nároky na výpočetní výkon a tím i na nákladnost hardwaru potřebného k modelování.

Na druhou stranu mohou poskytnout velmi podrobná data, a především umožňují modelovat pacienty individuálně, což je ve zdravotnictví, kde může být velmi variabilní počet například predispozic k onemocnění či rizikových faktorů, výrazná výhoda.

Pokud by se DES pro využití v HTA více rozšířilo, mohly by se softwary, které budou uzpůsobeny pro využití ve zdravotnictví, stát dostupnějšími, přehlednějšími, přístupnějšími. To by mohlo rozšiřování tohoto způsobu dále podpořit.

V dnešní době s vysokými výpočetními kapacitami by už pak nemusel být problém cíleně sbírat detailní data, která jsou pro DES potřeba, a tím by se otevřela možnost tvorby velmi podrobných modelů, které by mohly poskytnout užitečné výstupy přizpůsobené konkrétním onemocněním, zadavatelům, zdravotnickým zařízením či celým zdravotnickým systémům.

### 6.2 Výstupy vytvořeného modelu

DES model vytvořený v programu Witness Horizon 23 se zabýval porovnáním dvou metod léčby pro pacientky s karcinomem prsu. První byla klasická radioterapie (EBRT) a druhou intraoperativní radioterapie přístrojem Intrabeam (IORT).

Prvním výstupem byly počty pacientek, které zemřou z příčin karcinomu prsu, a které z jiných příčin. Na karcinom prsu zemřelo 308 pacientek z 7 016 modelovaných, co představuje přibližně 4,4 %. Z epidemiologických údajů vyplývá, že v loňském roce zemřelo na karcinom prsu stejné TNM klasifikace 524 pacientek a incidence byla 3 508 pacientek, tím se dostáváme k hodnotě úmrtnosti na karcinom prsu 14,9 % [29].

Zásadním faktorem pro to, proč se počty pacientek zemřelých z příčin karcinomu prsu tolik liší je to, že časy pro jiné úmrtí byly voleny tak, že pacientky zemřely nejpozději v čas dožití z úmrtností tabulek. V realitě by ovšem pacientky samozřejmě mohly žít déle, než je průměrné dožití. Také časy úmrtí do průměrného dožití mohly nabývat jakékoli

hodnoty od nuly se stejnou pravděpodobností. Ve skutečnosti by se rozložení těchto časů spíše blížilo k průměrnému dožití a časy kratší by byly vzácnější.

Další výstupy, jako časy výskytu lokální rekurence, metastáz a časy úmrtí na karcinom prsu byly pro velké množství dat zpracovány v podobě Kaplan-Meierových křivek.

Z Kaplan-Meierovy křivky pro úmrtí na karcinom, získané z vytvořeného modelu lze vyčíst, že v dlouhodobějším hledisku je úmrtí na karcinom prsu nižší pro EBRT. Pro první tři roky mají ovšem nižší úmrtnost pacientky, které podstoupily IORT. V horizontu 10 let by na karcinom prsu zemřely 3 % patientek po IORT, ale pouze 1,5 % patientek, které podstoupily EBRT.

Podobný trend lze pozorovat i u křivky s výskytem metastáz bez ohledu na příčinu úmrtí. Metastázy se po 10 letech vyskytly u 3,5 % patientek léčených pomocí IORT a u necelých 2 % patientek po EBRT. Tato podobnost je očekávaná, většina patientek s metastázami na ně také umírá, a v modelu se vychází z předpokladu, že na karcinom může pacientka zemřít pouze, pokud se u ní metastáza vyskytne. Rozdíl mezi těmito dvěma křivkami je pak dán počtem patientek, které sice metastázy měly, ale zemřely z jiných příčin.

U Kaplan-Meierovy křivky výskytu lokální rekurence je pak rozdíl mezi IORT a EBRT patrný již od počátku. Po intervenci EBRT se lokální rekurence vyskytuje méně a v čase se tento rozdíl ještě zvyšuje. Po 10 letech se lokální rekurence objevila u 6 % patientek, které podstoupily IORT, zatímco u patientek po EBRT se ve stejném časovém horizontu projevila lokální rekurence pouze u 2,5 % patientek.

Pro pacientky tedy může být IORT příjemnější tím, že se jedná o jednorázový zákrok, a nemusí tak absolvovat 5, potažmo 6,5 týdne dlouhou EBRT, ale z dlouhodobějšího hlediska mají vyšší rizik jak výskytu lokální či jiné rekurence, tak také úmrtí.

Větší rozdíl ve výskytu lze pozorovat u lokální rekurence. To může být dáno například tím, že intraoperativní radioterapie soustřeďuje sice menší radiační zátěž, ale do velmi malé oblasti, proto zde může být větší riziko poškození tkání radiací a tím opětovný vznik neoplazie. U klasické radioterapie může být toto riziko rozprostřeno do větší oblasti a tím je výskyt lokální rekurence oproti IORT relativně větší vzhledem k rozdílu výskytu metastáz mezi oběma intervencemi.

Aby byl model přesnější, bylo by třeba znát další data. Především ta, jaké typy léčby pacientky postupují při lokální rekurenci. Ne všechny pacientky podstupují stejný typ léčby, a náklady na tyto léčby se samozřejmě liší. Také se bude lišit poměr patientek, podstupující jednotlivé typy léčby lokální rekurence po IORT a po EBRT. To může výrazně ovlivnit celkové náklady na léčbu. Tato data ovšem nejsou dostupná.

Dalším faktorem, který ovlivnil celkové výstupy modelu je ten, že nebylo počítáno s další léčbou patientek, které byly postiženy metastázami. Nicméně vzhledem k tomu,

že pacientek s metastázami bylo více po IORT, a tato intervence se ukázala být dražší, pravděpodobně by zahrnutí těchto nákladů pouze zvětšilo rozdíl mezi EBRT a IORT.

Další velká oblast dat, které nebyly v tomto modelu zpracovány, byly bližší údaje o karcinomu, jako je jeho histologická stavba, přesné rozměry, genetické predispozice, nebo také další komorbidity. Tyto údaje jsou velmi podrobné a liší se pro každou pacientku. Tato data by pak mohla také výsledky ovlivnit, především co se průběhu jednotlivých pacientek modelem týče.

Je třeba také mít na paměti to, že některé z v modelu využitých údajů nebyly k dispozici v dostatečně obsáhlém časovém horizontu. V modelu vytvořeném v této práci se tedy jednalo pouze o predikci získanou proložením již dostupných, krátkodobých dat, což je dalším významným zdrojem nejistoty.

Další data, která mohla výsledky modelu zkreslit, byly hodnoty kvality života. Studie, ze kterých bylo vycházeno, jsou již starší a pro většinu stavů byla kvalita života velice podobná, což ve skutečném případě nebude.

Ekonomická data vystupující z modelu ukazují shodně ve všech scénářích, že IORT v současné době nemůže být považováno za výhodnou intervenci k nahrazení klasické radioterapie. Přináší pacientkám menší kvalitu života, a ve většině scénářů je také nákladnější. Jediný scénář, kde je IORT oproti EBRT méně nákladné, je v případě, kdy je EBRT provedena v režimu 6,5 týdne. Nicméně tento rozdíl je příliš malý. Na jedno ztracené QALY je levnější o 22 755 Kč. To se ani zdaleka nepřibližuje hranici ICER pro přijetí nové intervence. Ta lze být dle WHO brána jako trojnásobek HDP na hlavu [48], což pro Českou republiku a loňský rok odpovídá 1,6 mil. Kč [55].

Vzhledem k tomu, že IORT neposkytuje lepší kvalitu života, je potřeba prokázat výrazně lepší ekonomickou náročnost, což z modelu nevyplývá, a proto pro potřeby této diplomové práce nemůže být uvažováno o IORT jako o náhradě za EBRT pro diagnózu karcinomu prsu. Kde by ale mohlo být uvažováno o využití této intervence jsou pracoviště, která již přístroj Intrabeam vlastní a využívají jej pro jiné diagnózy. Náklady na pořízení a údržbu přístroje jsou velice významnou položkou a v tomto případě by tedy výsledné hodnoty analýzy nákladové efektivity mohly být výrazně příznivější.

### **6.3 Porovnání výstupů vytvořeného modelu s existujícími studii**

Studii, ze které vycházelo velkém množství dat, je studie od Picotové et al. [45], která porovnávala IORT pomocí přístroje Intrabeam s EBRT. V této studii vychází Intrabeam levnější, ale s nižším QALY. V základním scénáři se ušetřené náklady na jedno QALY rovnají 1596 £. Ani v této studii není v základním scénáři není Intrabeam považován za nákladově efektivní alternativu, protože NICE uvádí potřebné ICER alespoň 20 000 ušetřených £ na 1 QALY.

V jednocestné analýze pak studie zjišťovala vliv 7 parametrů, z nichž se s parametry měněnými v modelu vytvořeném v diplomové práci shoduje životnost přístroje. Nicméně už v základní variantě, a to jak v modelu Picotové, i v modelu z diplomové práce, je Intrabeam neefektivní. V obou modelech se v analýze citlivosti životnost pouze snižuje, a proto je jasné, že ke zlepšení výsledku pro Intrabeam nedošlo ani v jednom modelu.

Ze této studie tedy vyplývá, stejně jako z modelu vytvořeného v diplomové práci, že IORT pomocí přístroje Intrabeam není v současné době efektivní alternativou k EBRT.

Picotová ve své studii vychází také ze studie Welzela et al. [56]. V této studii se zabývají především vedlejšími efekty léčby. Zjišťovali, jaký vliv má typ zvolené léčby na bolest, otok a přecitlivělost v oblasti postiženého prsu, také postižení kůže v této oblasti, bolest a otok ramene a paže na postižené straně a pohyblivost této paže.

Výsledky studie ukazují, že pacientky po intervenci IORT vykazují tyto vedlejší efekty ve snížené míře. Pro IORT byla snížena celková bolestivost na  $29,3 \pm 32,8$  % ze  $42,5 \pm 33,0$  % pro EBRT. Komplikace přímo na prsu byly pro IORT  $17,0 \pm 20,8$  % a pro EBRT  $18,1 \pm 20,2$  %, a na rameni a paži pro IORT  $24,4 \pm 26,7$  % a pro EBRT  $31,1 \pm 27,9$  % [56]. IORT se tedy jeví výhodnější vzhledem k výskytu nerakovinných komplikací a vedlejších efektů týkajících se oblasti kolem prsu a v malé míře i pro oblast primárního tumoru. V této studii se ale nezabývali výskytem lokální rekurence karcinomu a metastáz. Také množství pacientek bylo nízké: 200 žen [56].

Největší studie, která se zabývá intraoperativní a klasickou radioterapií je TARGIT-A zpracovaná Vaidyou et al. [46]. Popisují zde celkem 3 451 pacientek, z nichž 1 721 podstoupilo IORT a 1 730 EBRT. Poměr je tedy podobný, jako v našem modelu. Výstupem jejich studie byly také Kaplan-Meierovy křivky. Při pohledu na ně lze zjistit, že u lokálních rekurencí mají velice podobné výsledky. Uváděné jsou křivky pouze po dobu 5 let, nicméně i v tomto horizontu jsou lokální rekurence zhruba 2x vyšší po IORT než po EBRT. To může podpořit domněnku, že intraoperativní radioterapie způsobuje větší radiační poškození i zdravé tkáně přímo v místě původního tumoru.

Co se týká nelokálních rekurencí a úmrtí z příčin karcinomu, v této studii jsou výskyty po 5 letech srovnatelné pro IORT i EBRT. Z Kaplan-Meierových křivek modelu v diplomové práci lze ale pozorovat, že v prvních letech se hodnoty výskytu v prvních letech lišily méně a až po čtvrtém roce začal být rozdíl více patrný, proto by bylo pro porovnání zajímavější mít k dispozici ze studie TARGIT-A také delší časový horizont.

Na toto upozorňují i další autoři (Bartelink [57] a Thompson et al. [58]): shodně poukazují na to, že období sledované v TARGIT-A je příliš krátké na to, aby bylo možné vyvozovat validní závěry ohledně výskytu rekurencí. Bartelink navíc vyzdvihuje, že jedním z hlavních argumentů ve studii TARGIT-A je to, že léčba Intrabeamem je kratší (45 minut vs. 5–6,5 týdne), což může být v té chvíli výrazně komfortnější pro pacientky z hlediska cestování či čekání, nicméně s pozdním postupem onemocnění pohodlí pacientek nemá mnoho společného.

Souhlasí také s tím, že vysoká dávka záření koncentrována na malé místo během IORT může sice snížit celkové vedlejší účinky, ale v místě působení se naopak mohou výrazně zhoršit [57]. I toto koreluje s výsledky v této diplomové práci, tedy že v dlouhodobějším časovém horizontu výskyt lokálních rekurencí hovoří výrazně v neprospěch IORT. Také Thompson et al. [58] podporuje myšlenku, že u IORT dochází sice k nárůstu lokálních rekurencí, ale celkové přežití může být lepší.

Podobný závěr uvádějí také Veronesi et al. [59] ve své studii ELIOT. Z té vyplývá, že po 9 letech, po které byly pacientky sledovány, byl výskyt lokální rekurence u pacientek po IORT násobně vyšší než po EBRT. Celkové přežití se po 9 letech mezi těmito dvěma intervencemi příliš nelišilo.

Ve studii provedené na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT Kamenským et al. [48] byly vytvořeny Markovovy modely zabývající se stejnou problematikou: porovnání přístroje Intrabeam s klasickou radioterapií a vycházející z dat od Picotové et al. [45] a Vaidyi et al. [46]. Shodně s výstupy této práce docházejí k závěru, že v této podobě není IORT uvažovatelnou alternativou k EBRT, přestože v jejich studii vycházela ekonomická analýza pro IORT o něco příznivěji. IORT zde vycházela levnější než EBRT již v základním scénáři (47 275 Kč oproti 61 923 Kč), ale poskytovala také méně QALY (9,960 oproti 10,106) a výsledná hodnota ICER (100 443) se také neblížila hranici pro přijetí nové intervence.

Markovův model pro porovnání nákladové efektivity IORT a EBRT ve své studii vytvořili také Alvarado et al. [60]. Říkají, že IORT sice může být levnější a zároveň poskytovat lepší kvalitu života, ale je třeba pečlivě volit pacientky, které ji podstoupí. Zároveň vycházejí z dat podobných těm ve studii TARGIT-A, která se podle některých dalších studií zdá být příliš optimistická.

Z těchto studií a z modelu vytvořeného v diplomové práci tedy vyplývá, že IORT může poskytnout jistý komfort pro pacientky, protože se jedná o zásadně kratší intervenci, navíc prováděnou při zákroku, který by byl proveden v každém případě. Také může vykazovat některé vedlejší účinky (jako je bolestivost a otok v místě aplikace) v nižší míře než EBRT. Neexistuje zatím ale žádný důkaz pro to, že by se tento trend vyskytoval i vzhledem k lokálním rekurencím, metastázám a přežití. Naopak dostupná data ukazují, že nejspíše zejména vznik lokální rekurence bude po IORT spíše horší, než jak je tomu po EBRT.

I přesto ale nemusí být pro některé skupiny pacientek IORT špatnou volbou. Například Keshtgar et al. [61] ve své studii uvádějí, že pro IORT byly vybírány pacientky, pro které EBRT nebyla vhodná z klinických důvodů, například kvůli onemocněním lupus erythematosus či závažným respiračním onemocněním. Také Kraus-Tiefenbacher et al. [62] ve své studii navrhuje využití IORT jako alternativu pro speciální skupinu pacientek: pro pacientky s karcinomem prsu či non-Hodgkinovským lymfomem, které již jednou EBRT hrudní oblasti podstoupily, tumor se opět projevil a je jim tedy indikovaná

mastektomie, jelikož druhý cyklus EBRT již není možný. Tato studie také pacientky sledovala pouze po krátký čas, ale studie Tahangarajaha et al. [63] s těmito závěry souhlasí, a v této studii byly pacientky sledovány po dobu 10 let.

A právě v tomto ohledu by mohly být discrete event simulace do budoucna významným nástrojem, protože mohou pomoci podobně zmapovat veškeré variability mezi pacientkami a tím přesněji určit, pro jaké indikace je IORT vhodná či naopak kontraindikovaná.

## 7 Závěr

V této diplomové práci byl zpracován význam DES simulací v HTA. Tyto simulace představují velký potenciál v modelování velkých skupin pacientů s individuálními charakteristikami, momentálně ale nejsou ve zdravotnictví příliš využívány.

V praktické části byl zpracován model pro konkrétní onemocnění: karcinom prsu. Tento model porovnává dvě metody léčby, klasickou a intraoperativní terapii. V něm modeluje kohortu 3508 pacientek ve věku od 50 let s tumory TNM klasifikace T0–2, N0, M0, která vychází z incidence těchto karcinomů v ČR.

V modelu je predikován průběh onemocnění s ohledem na výskyt lokálních rekurencí a metastáz, a také vzhledem k nákladům. Jeho výstupem jsou dvě skupiny pacientek rozdělené dle příčiny úmrtí, které nesou údaje o podrobnějším postupu modelem. Další výstup jsou průměrné náklady na léčbu jedné pacientky pro každou intervenci a také průměrné QALY na pacientku pro obě intervence.

Závěrem vyplývajícím z tohoto modelu je, že IORT pomocí přístroje Intrabeam není momentálně ani ekonomicky, ani klinicky výhodné v porovnání s klasickou radioterapií. Tento závěr potvrzují i některé zahraniční studie.



## Seznam použité literatury

- [1] PELÁNEK, Radek. Modelování: obecné principy. In: *Fakulta informatiky Masarykovy univerzity v Brně* [online]. 2015 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.fi.muni.cz/~xpelane/IV109/slidy/modelovani.pdf>
- [2] BRENNAN, Alan, Stephen. CHISK a Ruth DAVIES. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *HEALTH ECONOMICS* [online]. 2006 [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941543>
- [3] GOODMAN, Clifford. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment* [online]. b.r. [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html>
- [4] KRISTENSEN, Finn a Helga SIGMUND. PŘÍRUČKA PRO HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ 2007. *Dánské centrum pro hodnocení zdravotnických technologií* [online]. 2007 [cit. 2019-04-18].
- [5] MRÁZOVÁ, Iveta. *Rozhodovací stromy* [online]. MFF UK, b.r. [cit. 2019-05-11]. Dostupné z: [https://ksvi.mff.cuni.cz/~mrz/datamining/lecture/Dobyvani\\_Znalosti\\_Prednaska\\_Rozhodovaci\\_stromy.pdf](https://ksvi.mff.cuni.cz/~mrz/datamining/lecture/Dobyvani_Znalosti_Prednaska_Rozhodovaci_stromy.pdf)
- [6] *The decision making tree - A simple to way to visualize a decision* [online]. Decision Innovation, b.r. [cit. 2019-04-18].
- [7] EDLIN, Richard, Christopher MCCABE, Claire HULME, Peter HALL a Judy WRIGHT. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course*. b.r. ISBN 978-3-319-15743-3.
- [8] MRÁZOVÁ, Iveta. *Rozhodovací stromy* [online]. MFF UK, b.r. [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: Iveta Mrázová
- [9] NAYAB, N. *A Review of Decision Tree Analysis Advantages* [online]. b.r. [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <https://www.brighthubpm.com/project-planning/106000-advantages-of-decision-tree-analysis/>
- [10] *Markov Model* [online]. York: York Health Economics Consortium, 2016 [cit. 2019-04-18].
- [11] KLIMEŠ, Jiří. *Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotních technologií v České republice*. Hradec Králové, 2014..

Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.

- [12] BARTON, Pelham a Stirling BRYAN. *Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach* [online]. b.r. [cit. 2019-05-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099459>
- [13] MÖLLER, Jörgen. *Advantages and disadvantages of discrete-event simulation for health economic analyses* [online]. 2016, **16**(3), 327-329 [cit. 2019-05-11]. DOI: 10.1586/14737167.2016.1165608. ISSN 1473-7167. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2016.1165608>
- [14] KARNON, Jonathan, James STAHL, Alan BRENNAN, J. CARO, Javier MAR a Jörgen MÖLLER. Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Value in Health* [online]. 2012, **15**(6), 821-827 [cit. 2019-11-28]. DOI: 10.1016/j.jval.2012.04.013. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512016580>
- [15] ZHANG, Xiang. Application of discrete event simulation in health care: a systematic review. *BMC Health Services Research* [online]. 2018, **18**(1), 11 [cit. 2019-11-28]. DOI: 10.1186/s12913-018-3456-4. ISSN 1472-6963. Dostupné z: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3456-4>
- [16] SWEETING, Michael, Katya MASCONI, Edmund JONES et al. *Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm* [online]. b.r. [cit. 2019-05-11]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618312224>
- [17] INSIGNIA, Ralph, Cédric JOYAL, Alexandra GOYETTE a André GALARNEAU. *A discrete event simulation model of clinical and operating room efficiency outcomes of sugammadex versus neostigmine for neuromuscular block reversal in Canada* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12871-016-0281-3>
- [18] JAHN, B., U. ROCHAU, C. KURZTHALER et al. *Cost effectiveness of personalized treatment in women with early breast cancer: the application of OncotypeDX and Adjuvant! Online to guide adjuvant chemotherapy in Austria* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40064-015-1440-6>
- [19] BÜYÜKKARAMIKLI, Nasuh, Saskia DE GROOT, Rob RIEMSMA et al. *Ribociclib with an Aromatase Inhibitor for Previously Untreated, HR-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: An Evidence*

- Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-018-0708-4>
- [20] COMAS, Mercè, Rubén ROMÁN, José QUINTANA a Xavier CASTELLS. *Unmet Needs and Waiting List Prioritization for Knee Arthroplasty* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11999-009-1163-5>
- [21] MINERS, Alec, Jody HARRIS, Labert FELIX, Elizabeth MURRAY, Susan MICHIE a Phil EDWARDS. *An economic evaluation of adaptive e-learning devices to promote weight loss via dietary change for people with obesity* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6963-12-190>
- [22] RAMAEKERS, Bram, Rob RIEMSMA, Florian TOMINI et al. *Abiraterone Acetate for the Treatment of Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-016-0445-5>
- [23] REN, Shijie, Iñigo BERMEJO, Emma SIMPSON, Ruth WONG, David SCOTT a Matt STEVENSON. *Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-018-0616-7>
- [24] FULOP, Naomi, Ruth BOADEN, Rachael HUNTER et al. *Innovations in major system reconfiguration in England: a study of the effectiveness, acceptability and processes of implementation of two models of stroke care* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/1748-5908-8-5>
- [25] LAHR, Maarten, Durk-Jouke VAN DER ZEE, Gert-Jan LUIJCKX a Patrick VROOMEN. *Centralising and optimising decentralised stroke care systems: a simulation study on short-term costs and effects* [online]. b.r. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12874-016-0275-3>
- [26] WHO: *Breast Cancer* [online]. b.r. [cit. 2019-11-18]. Dostupné z: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- [27] Novotvary. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. b.r. [cit. 2019-11-18].
- [28] POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Speciální patologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-807-2624-942.

- [29] DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan ŽALOUDÍK a Rostislav VYZULA. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005 [cit. 2019-11-18].
- [30] POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Obecná patologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 9788072627738.
- [31] CITTERBART, Karel. *Gynekologie*. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-726-2094-0.
- [32] HALOUZKA, Roman, Jiří KRINKE a František JELÍNEK. *Veterinární patologie: I. Obecná patologie*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 2009.
- [33] BUREŠ, Jan, Jiří HORÁČEK a Jaroslav MALÝ. *Vnitřní lékařství*. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, 2014. ISBN 978-80-7492-145-2.
- [34] KUBECOVÁ, Martina. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. 2009, 3(1), 28-31 [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/01/05.pdf>
- [35] ŠLAMPA, Pavel, Petr BURKOŇ, Petr ČOUPEK, Denis PRINC a Marek SLÁVIK. STANDARDY A NOVINKY V RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU. *Linkos* [online]. 2013 [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/standardy-a-novinky-v-radioterapii-karcinomu-prsu/>
- [36] Intraoperační radioterapie, tradiční metoda s budoucností. *Medical tribune: tribuna lékařů a zdravotníků* [online]. b.r. [cit. 2019-11-28]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/17469-intraoperacni-radioterapie-tradicni-metoda-s-budoucnosti>
- [37] Intraoperative Radiation Therapy (IORT). *CARL ZEISS* [online]. b.r. [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://www.zeiss.com/meditec/int/specialties/intraoperative-radiotherapy-iort.html>
- [38] INTRABEAM System from ZEISS. *CARL ZEISS* [online]. b.r. [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://www.zeiss.com/meditec/int/specialties/intraoperative-radiotherapy-iort/intrabeam-system.html>
- [39] Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Breast Cancer. *CARL ZEISS* [online]. b.r. [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://www.zeiss.com/meditec/int/specialties/intraoperative-radiotherapy-iort/breast-cancer-iort.html>

- [40] CAI, Hui. *Using Discrete Event Simulation (DES) To Support Performance-Driven Healthcare design* [online]. b.r., , 18 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30251549>
- [41] NOVÁK, Ondřej. *Využití citlivostních analýz v rámci hodnocení zdravotnické techniky*. Kladno, 2016.. Diplomová práce. Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT v Praze. Vedoucí práce Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.
- [42] ANDRONIS, L, P BARTON a S BRYAN. Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. *Health Technology Assessment* [online]. 2009, **13**(29) [cit. 2019-11-25]. DOI: 10.3310/hta13290. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13290/>
- [43] CLAXTON, Karl, Mark SCUPLHER, Andrew MCCABE, Andrew AKEHURST, Ron AKEHURST, Martin BUXTON a BRAZIER. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics* [online]. 2005, **14**(4), 9 [cit. 2019-11-25]. DOI: 10.1002/hec.985. ISSN 1057-9230. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hec.985>
- [44] Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC). *York Health Economics Consortium* [online]. York, 2016 [cit. 2019-11-25]. Dostupné z: <https://yhec.co.uk/glossary/cost-effectiveness-acceptability-curve-ceac/>
- [45] PICOT, Jo, Vicky COPLEY, Jill L COLQUITT, Neelam KALITA, Debbie HARTWELL a Jackie BRYANT. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015, **19**(69), 1-190. DOI: 10.3310/hta19690. ISSN 1366-5278. Dostupné také z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19690/>
- [46] VAIDYA, Jayant S, Frederik WENZ, Max BULSARA et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet*. 2014, **383**(9917), 603-613. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9. ISSN 01406736. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613619509>
- [47] Úmrtnostní tabulky. *Český statistický úřad* [online]. b.r. [cit. 2020-05-16]. Dostupné z: [https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni\\_tabulky](https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni_tabulky)
- [48] KAMENSKÝ, Vojtěch, Gleb DONIN, Ondřej GAJDOŠ, Jakub VACEK, Silvie JEŘÁBKOVÁ, Vladimír ROGALEWICZ, Ivana KUBÁTOVÁ a Peter KNEPPO. *Studie č. 35/110/2015: Intraoperativní radioterapie pomoci přístroje Intrabeam v*

rané fázi rakoviny prsu: HTA studie. Kladno: CzechHTA, ČVUT v Praze – FBMI, 2016.

- [49] TURNBULL, LW, SR BROWN, C OLIVIER et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technology Assessment*. 2010, **14**(1). DOI: 10.3310/hta14010. ISSN 1366-5278. Dostupné také z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta14010/>
- [50] LIDGREN, Mathias, Nils WILKING, Bengt JÖNSSON a Clas REHNBERG. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of Life Research*. 2007, **16**(6), 1073-1081. DOI: 10.1007/s11136-007-9202-8. ISSN 0962-9343. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-007-9202-8>
- [51] DENEVE, Jeremiah L., Richard A. HOEFER, Eleanor E. R. HARRIS a Christine LARONGA. Accelerated Partial Breast Irradiation: A Review and Description of an Early North American Surgical Experience with the Intrabeam Delivery System. *Cancer Control*. 2012, **19**(4), 295-308. DOI: 10.1177/107327481201900406. ISSN 1073-2748. Dostupné také z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/107327481201900406>
- [52] Zdravotní výkony a jejich bodové hodnoty. *VEŘEJNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA* [online]. b.r. [cit. 2020-05-14]. Dostupné z: <http://vzp.cz/poskytovatele/ciselniky>
- [53] Kalkulační vzorec pro výpočet bodové hodnoty výkonů v seznamu zdravotních výkonů. *Ministerstvo zdravotnictví ČR* [online]. b.r. [cit. 2020-05-14]. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/kalkulacni-vzorec-pro-vypocet-bodove-hodnoty-vykonu-v-seznamu-zdravotnich-vykonu\\_11252\\_998\\_3.html](http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/kalkulacni-vzorec-pro-vypocet-bodove-hodnoty-vykonu-v-seznamu-zdravotnich-vykonu_11252_998_3.html)
- [54] Databáze zdravotních výkonů. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. b.r. [cit. 2020-05-17]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/>
- [55] *Český statistický úřad* [online]. b.r. [cit. 2020-05-18]. Dostupné z: [czso.cz](http://czso.cz)
- [56] WELZEL, Grit, Angela BOCH, Elena SPERK, Frank HOFMANN, Uta KRAUS-TIEFENBACHER, Axel GERHARDT, Marc SUETTERLIN a Frederik WENZ. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiation Oncology*. 2013, **8**(1). DOI: 10.1186/1748-717X-8-9. ISSN 1748-717X. Dostupné také z: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-8-9>
- [57] BARTELINK, Harry. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: tail wagging the dog?. *The Lancet Oncology*. 2004, **5**(4), 207-208. DOI: 10.1016/S1470-

2045(04)01423-8. ISSN 14702045. Dostupné také z:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204504014238>

- [58] THOMPSON, Alastair M. a John YARNOLD. Intraoperative Radiotherapy: Is it Ready for Prime Time?. *Current Breast Cancer Reports*. 2015, **7**(1), 15-21. DOI: 10.1007/s12609-014-0174-8. ISSN 1943-4588. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12609-014-0174-8>
- [59] VERONESI, Umberto, Roberto ORECCHIA, Patrick MAISONNEUVE et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2013, **14**(13), 1269-1277. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2. ISSN 14702045. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513704972>
- [60] ALVARADO, Michael D., Aron J. MOHAN, Laura J. ESSERMAN, Catherine C. PARK, Brittany L. HARRISON, Rebecca J. HOWE, Cristina THORSEN a Elissa M. OZANNE. Cost-Effectiveness Analysis of Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2013, **20**(9), 2873-2880. DOI: 10.1245/s10434-013-2997-3. ISSN 1068-9265. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-013-2997-3>
- [61] KESHTGAR, Mohammed R.S., Jayant S. VAIDYA, Jeffrey S. TOBIAS et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer in Patients in Whom External Beam Radiation Is Not Possible. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2011, **80**(1), 31-38. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.045. ISSN 03603016. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610001458>
- [62] KRAUS-TIEFENBACHER, Uta, Lelia BAUER, Antonella SCHEDA, Carola SCHOEBER, Joerg SCHAEFER, Volker STEIL a Frederik WENZ. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007, **7**(1). DOI: 10.1186/1471-2407-7-178. ISSN 1471-2407. Dostupné také z: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-7-178>
- [63] THANGARAJAH, F., J. HEILMANN, W. MALTER, S. KUNZE, S. MARNITZ, P. MALLMANN, F. WENZ a E. SPERK. Breast conserving surgery in combination with intraoperative radiotherapy after previous external beam therapy: an option to avoid mastectomy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018, **168**(3), 739-744. DOI: 10.1007/s10549-017-4657-y. ISSN 0167-6806. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-017-4657-y>
- [64] KNUTTEL, Floortje, Sèvrin HUIJSSE, FEENSTRA, Chrit MOONEN, Maurice VAN DEN BOSCH, Erik BUSKENS a Marcel GREUTER. Early health

technology assessment of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound ablation for the treatment of early-stage breast cancer. *Journal of Therapeutic Ultrasound* [online]. 2017, **5**(1), 10 [cit. 2019-11-25]. DOI: 10.1186/s40349-017-0101-3. ISSN 2050-5736. Dostupné z: <https://jtuultrasound.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40349-017-0101-3>



# Seznam příloh

Příloha A: Tabulka časů úmrtí z jiného důvodu .....	71
---	----

## Příloha A: Tabulka časů úmrtí z jiného důvodu

Věk	Úmrtí za (roky)	Úmrtí za (měsíce)	Věk	Úmrtí za (roky)	Úmrtí za (měsíce)
50	33,05	396,55	78	9,93	119,22
51	32,11	385,34	79	9,28	111,32
52	31,18	374,17	80	8,64	103,67
53	30,25	363,03	81	8,02	96,30
54	29,33	351,94	82	7,44	89,24
55	28,41	340,92	83	6,88	82,51
56	27,50	329,97	84	6,35	76,16
57	26,59	319,12	85	5,85	70,21
58	25,70	308,39	86	5,39	64,67
59	24,81	297,77	87	4,96	59,53
60	23,94	287,28	88	4,57	54,80
61	23,08	276,91	89	4,21	50,46
62	22,22	266,66	90	3,87	46,49
63	21,38	256,51	91	3,57	42,86
64	20,54	246,46	92	3,29	39,52
65	19,71	236,51	93	3,04	36,43
66	18,89	226,66	94	2,80	33,60
67	18,08	216,91	95	2,59	31,03
68	17,27	207,26	96	2,39	28,72
69	16,48	197,73	97	2,22	26,65
70	15,69	188,33	98	2,07	24,79
71	14,93	179,10	99	1,93	23,10
72	14,17	170,05	100	1,80	21,60
73	13,43	161,18	101	1,69	20,34
74	12,71	152,49	102	1,60	19,25
75	12,00	143,96	103	1,53	18,34
76	11,30	135,57	104	1,47	17,63
77	10,61	127,31	105	1,43	17,19