České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Květen 2016 Bc. Denisa Rejmontová

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Název diplomové práce:

Porovnání metod detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu pomocí metod HTA

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Denisa Rejmontová

Vedoucí diplomové práce: doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.

Konzultanti: doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D., MUDr. Taťána Soharová

Kladno 2016

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra biomedicínské techniky | Akademický rok: 2015/2016

Zadání diplomové práce

Student:	**Bc. Denisa Rejmontová**
Studijní obor:	Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma:	**Porovnání metod detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu pomocí metod HTA**
Téma anglicky:	Comparison of sentinel lymph node detection methods in breast cancer diagnosis using HTA methods

Zásady pro vypracování:

Cílem diplomové práce je zhodnocení klinické efektivity a nákladové efektivity moderních metod pro detekci sentinelové uzliny u karcinomu prsu. Uvažujte metodu detekce vitálním barvením patentní modří, peroperační detekci pomocí lymfoscintigrafie a pomocí magnetických nanočástic oxidu železa). Pro klinickou efektivitu využijte údaje ze systematické rešerše a srovnejte je s výsledky Masarykova onkologického ústavu. Nákladovou analýzu proveďte z pohledu poskytovatele péče a z pohledu pojišťovny a založte ji na datech zjištěných v MOU metodou co nejbližší micro-costingu (zdola nahoru).

Seznam odborné literatury:

[1] Brent, R.J., Cost-benefit Analysis and Health Care Evaluations, ed. 1st edition, Edward Elgar Publishing, 2003, ISBN 1-84064-844-9
[2] Goodman, Cliffort S. , HTA101. Introduction to Health Technology Assessment, The Lewin Group, Falls Church, Virginia, USA, 2014, Přístupné z: http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf

Vedoucí:	doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.
Konzultant:	MUDr. Tatana Soharová, doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

Zadání platné do: 20.08.2017

....

vedoucí katedry / pracoviště | děkan

V Kladně dne 30.11.2015

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Porovnání metod detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu pomocí metod HTA“ vypracovala samostatně. Veškerou použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v přiloženém seznamu literatury.

V Kladně 20.5.2016 …..……..……...

Bc. Denisa Rejmontová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala především vedoucímu mé diplomové práce doc. Vladimíru Rogalewiczovi, Ph.D. za čas, který věnoval vedení mé práce, dále mým konzultantům MUDr. Taťáně Soharové a doc. MUDr. Oldřichovi Coufalovi, Ph.D., díky kterým, jsem měla možnost vidět detekci sentinelové uzliny z blízka a zodpovídali všechny mé dotazy, a v neposlední řadě mé rodině, která mi byla oporou nejenom při psaní diplomové práce, ale během celého mého studia.

Název diplomové práce:

Porovnání metod detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu pomocí metod HTA

Abstrakt:

Diplomová práce se zabývá porovnáním nové metody detekce sentinelové uzliny, která využívá magnetické nanočástice oxidu železa (Sienna+®/SentiMag), s metodami standardně využívanými, kde detekční látkou je radionuklid a pro zvýraznění uzlin se v některých případech ještě používá vitální barvení patentní modří. Porovnávána byla klinická i nákladová efektivita, a to jak z pohledu zdravotní pojišťovny, tak poskytovatele zdravotní péče (v případě této diplomové práce Masarykova onkologického ústavu v Brně). Odhad vlivu jednotlivých parametrů na výsledky analýzy efektivity nákladů byl stanoven analýzou citlivosti.

Klinická efektivita úspěšnosti identifikace sentinelové uzliny metodou Sienna+®/SentiMag je dle rešerše téměř totožná (97,20 %) s klinickou efektivitou za použití standardní metody bez použití patentní modři (96,80 %) a téměř o 4 % vyšší než klinická efektivita při použití standardní metody v kombinaci s patentní modří (93,62 %).

Z pohledu zdravotní pojišťovny je nákladově nejefektivnější metoda izotop+patentní modř/gamasonda, standardní metoda (izotop/gamasonda) je 1,7 krát méně nákladově efektivní a nová metoda (Sienna/SentiMag) je 3,9 krát méně nákladově efektivní. Pro perspektivu poskytovatele zdravotní péče MOÚ byla nákladová efektivita vyjádřena pomocí ICER. Pro porovnání metody izotop/gamasonda a Sienna+®/SentiMag je ICER téměř patnáctkrát vyšší než hodnota CEA pro metodu izotop/gamasonda.

Klíčová slova:

Rakovina prsu, sentinelová uzlina, detekce, SentiMag, Sienna, CEA

Master´s Thesis title:

Comparison of sentinel lymph node detection methods in breast cancer diagnosis using HTA methods

Abstract:

This master thesis deals with comparing the new method of sentinel lymph node detection, which uses magnetic nanoparticles of iron oxide (Sienna+®/SentiMag), with standardly used methods, in which the detection agent is radionuclide and in some cases one uses patent blue vital dye for node highlighting. The clinical efficacy and cost effectiveness were compared, both in terms of an insurance company and a health care provider (in the case of this thesis it is the Masaryk Memorial Cancer Institute in Brno). The effect of estimating of influence of each individual parameter on the results of cost-effectiveness analysis was determined by a sensitivity analysis.

According to the research clinical efficacy of success of the identification of the sentinel lymph node for method Sienna+®/SentiMag is almost identical (97.20 %) with clinical efficacy when using standard method without use of the patent blue dye (96.80 %) and almost four times higher than clinical efficacy with use of the standard method in combination with the patent blue dye (93.62 %).

From the point of view of the insurance company the most cost-effective method is isotope+blue dye/gamaprobe, the standard method (isotope/gamaprobe) is 1.7 times less cost-effective, and the new method (Sienna/SentiMag) is 3.9 times less cost-effective. Cost-effectiveness from the perspective of the health care provider (the MMCI) has been represented by ICER. For the comparison of the new method and isotope/gamaprobe, the ICER is almost 15 times higher than CEA for the method of isotope/gamaprobe.

Key words:

Breast cancer, sentinel lymph node, detection, SentiMag, Sienna, CEA

Obsah

Seznam symbolů a zkratek 1
Úvod 2
1 Karcinom prsu 3
1.1 Epidemiologie a etiologie 3
1.2 Prevence 4
1.3 Diagnostika 4
1.4 Klasifikace karcinomu prsu 5
1.5 Léčba 7
1.5.1 Operace prsu 7
1.5.2 Hormonální léčba 8
1.5.3 Chemoterapie 8
1.5.4 Radioterapie 8
2 Význam sentinelové uzliny 9
3 Metody detekce sentinelové uzliny 10
3.1 Lymfoscintigrafie 10
3.2 Vitální barvení patentní modří 11
3.3 Magnetické nanočástice oxidu železa 12
4 HTA 15
5 Současný stav v ČR a v zahraničí 17
6 Metody 25
6.1 Multikriteriální rozhodování 25
6.1.1 Praktické získání vah kritérií 25
6.1.2 Metody odhadu vah kritérií 25
6.1.3 Metody hodnocení vah kritérií 26
6.1.4 CDA 27
6.2 Perspektiva zdravotní pojišťovny 28
6.3 Analýza nákladové efektivity 29
6.4 Analýza citlivosti 29
7 Výsledky 30
7.1 Klinická efektivita 30
7.2 Multikriteriální hodnocení 31
7.3 Perspektiva zdravotní pojišťovny 39
7.4 Perspektiva poskytovatele zdravotní péče 44

7.5 Analýza nákladové efektivity 46
7.6 Analýza citlivosti 47
7.6.1 Perspektiva zdravotní pojišťovny 48
7.6.2 Perspektiva poskytovatele zdravotní péče 49
Diskuze 51
Seznam použité literatury 54
Seznam obrázků 57
Seznam tabulek 58
Seznam grafů 59

Seznam symbolů a zkratek

^{57}Co	kobalt-57
^{99m}Tc	technecium
AHP	analytic hierarchy process
BIA	budget impact analysis (analýza dopadu na rozpočet)
CBA	cost-benefit analysis (analýza nákladů a přínosů)
CCA	cost-consequence analysis (analýza důsledků nákladů)
CDA	concordance discordance analysis (metoda shody a neshody)
CEA	cost-effectiveness analysis (analýza nákladové efektivity)
CMA	cost-minimalization analysis (analýza minimalizace nákladů)
COI	cost-of-illness analysis (analýza nákladů na onemocnění)
CUA	cost-utility analysis (analýza nákladů a užitku)
DPH	daň z přidané hodnoty
HTA	health technology assessment
ICER	incremental cost effectiveness ratio (přírůstkový poměr nákladů a efektivnosti)
MBq	megabecquerel
mCi	milicurie
ml	mililitr
MOÚ	Masarykův onkologický ústav v Brně
PHV	průměrný hodinový výdělek
QALY	quality-adjusted life year
SPIO	superparamagnetic iron oxide (magnetické nanočástice oxidu železa)
TNM	tumor-nodus-metastasis – mezinárodní klasifikace nádorů
TOPSIS	technique for order preference by similarity to ideal solution
TPD	týdenní pracovní doba
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
WSA	weight sum approach
ZP	zdravotní pojišťovna
ZPSZ	zdravotnický pracovník, lékař s odbornou a specializovanou způsobilostí
ZULP	zvlášť účtovaná léčivý prostředek
ZUM	zvlášť účtovaný zdravotnický materiál

Úvod

Rakovina prsu je nečastějším karcinomem postihujícím ženy nejenom u nás, ale i ve světě. Incidence tohoto typu karcinomu stoupá, mortalita se však s postupem času snižuje a to především díky screeningovým programům, s jejichž pomocí lze rakovinu zachytit v raném stádiu, a zahájit dříve jeho léčbu.

Tato diplomová práce se zabývá porovnáním třech metod detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu. První metodou je zlatý standard v diagnostice karcinomu prsu a to využití lymfoscintigrafie, pro kterou je potřeba aplikovat radiofarmakum a prvotní detekce probíhá na oddělení nukleární medicíny gamakamerou a následně na operačním sále gamasondou. Při druhé metodě je navíc využito vitálnílního barvení patentní modří, která uzliny modře obarví a ty jsou následně pro chirurga lépe viditelné. Poslední srovnávanou metodou je metoda nová, u které není potřeba součinnost oddělení nukleární medicíny, protože detekční látkou jsou supraparamagnetické nanočástice oxidu železa, kterou aplikuje chirurg na ambulanci a detekce na operačním sále probíhá pomocí magnetometru. Tato detekční látka uzliny zbarví hnědě, takže jsou pro chirurga viditelné i bez použití sondy.

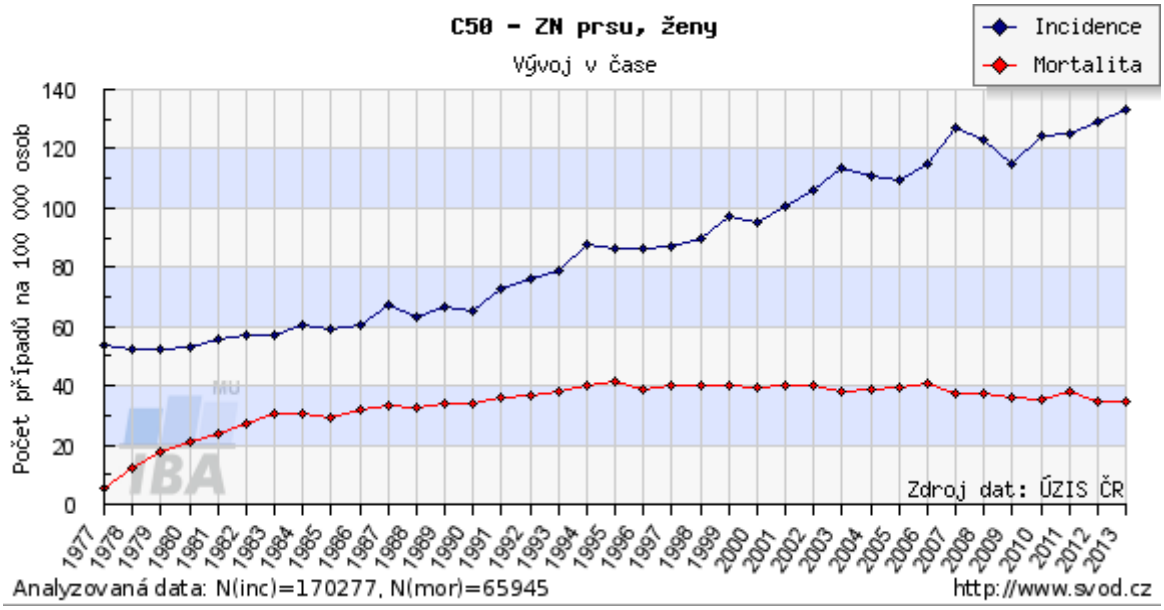
První kapitola této diplomové práce se zaobírá obecně karcinomem prsu, prevencí, diagnostikou, klasifikací nádorů a jejich léčbou. Další kapitola pojednává o významu sentinelové uzliny, tedy její důležitosti pro zjištění metastazování nádoru. Třetí kapitola popisuje všechny tři porovnávané metody, tedy lymfoscintigrafii, vitální barvení patentní modří a detekci pomocí magnetických nanočástic oxidu železa. V kapitole čtyři je obecně popsáno hodnocení zdravotnických technologií, následuje současný stav problematiky, kde je nastíněn výběr studií pro rešerši a následně popis všech vybraných studií. Šestá kapitola popisuje metody použité v diplomové práci – multikriteriální rozhodování, výpočet bodové hodnoty zdravotního výkonu, analýzu efektivnosti nákladů a analýzu citlivosti. Poslední kapitolou jsou výsledky, v první řadě jsou zde popsány výsledky klinické efektivity, které byly zjištěny pomocí rešerše, následně výsledky multikriteriálního rozhodování, pro které byla použita metoda CDA, dále jsou vyčísleny náklady jak z perspektivy poskytovatele zdravotní péče, tak zdravotní pojišťovny. Z doposud zjištěných hodnot je vypočítána analýza efektivnosti nákladů, kterou z pohledu poskytovatele zdravotní péče reprezentuje ICER. Jako poslední je provedena analýza citlivosti, abychom zjistili, zda jsou výsledky nezávislé na vstupních parametrech.

1 Karcinom prsu

Karcinomem prsu označujeme různé histologické formy zhoubných novotvarů vznikajících z epiteliálních buněk částí mléčné žlázy, které mají schopnost se šířit do okolních struktur a tvořit metastázy [1].

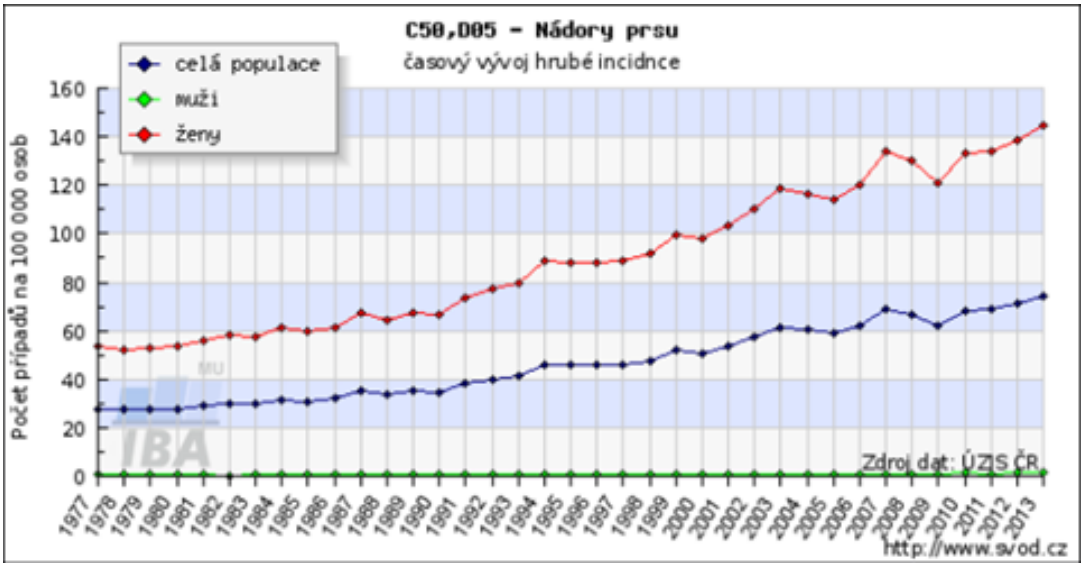
1.1 Epidemiologie a etiologie

Karcinom prsu je považován za celospolečenský problém, protože jeho incidence je vysoká. V roce 2011 se jednalo o nejčastější zhoubný karcinom u žen, bylo zjištěno 6620 nových případů, nárůst oproti roku 2010 je 0,5 %. Mezi ostatními karcinomy je karcinom prsu zastoupen z 16,2 %. Incidence karcinomu prsu stoupá, ale mortalita zároveň klesá (obrázek 1). Stoupající incidence je nejspíše následkem zavedení screeningového programu, díky kterému se daří diagnostikovat zhoubný nádor prsu v ranějším stádiu rakoviny [2][3].



Obrázek 1: Incidence a mortalita zhoubného nádoru prsu [3]

Jak lze vidět na obrázku 2, karcinom prsu je především dominantou žen. Vyskytovat se však může i u mužů [3].



Obrázek 2: Incidence nádoru prsu [3]

Příčinu vzniku karcinomu prsu nelze přímo určit. Lze však identifikovat rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost onemocnění. Těmito faktory jsou [4]:

- Věk – pravděpodobnost onemocnění roste s vyšším věkem
- Dědičnost – rodinná či genová mutace
- Existence nemaligních lézí – hyperplazie mléčné žlázy
- Prvotní výskyt karcinomu prsu – zvýšení rizika v druhém prsu
- Hormonální působení – pozdní menopauza, krátká laktace, nuliparita
- Stravovací návyky – zvýšený příjem alkoholu a tuků, nedostatek fyzické aktivity
- Vliv prostředí – ionizující záření

1.2 Prevence

Prevence karcinomu prsu spočívá v primární, sekundární a terciální prevenci. Součástí primární prevence je omezení působení rizikových faktorů. Sekundární prevencí je včasný záchyt, tedy screeningové programy a samovyšetřování. Terciální prevence zahrnuje sledování léčených pacientů [1].

1.3 Diagnostika

Diagnostiku můžeme obecně rozdělit na klinickou, neinvazivní a invazivní [4][5][6]:

- **Klinická diagnostika**

Velký důraz se v klinické diagnostice klade na anamnézu a fyzikální vyšetření. Již na pohled lze většinou zjistit změny na bradavce či kůži prsu. Spádové mízní uzliny nadklíčkové, krční a laterální hrudní se vyšetřují pohmatem.

- **Neinvazivní diagnostické metody**
    - **Mammografie –** základní radiodiagnostická vyšetřovací metoda u žen s klinickými příznaky onemocnění prsu i u asymptomatických žen.
    - **Ultrasonografie –** metoda doplňující mammografii. U mladých, těhotných nebo kojících žen je první volbou. Je subjektivní, protože výsledek závisí na zkušenostech vyšetřujícího lékaře.
    - **Duktografie –** doplňující metoda v případě patologické sekrece z bradavky. Do rozšířeného mlékovodu je aplikována kontrastní látka a je proveden rentgenový snímek.
    - **Magnetická rezonance prsu (mammoscintigrafie) –** vyšetřovací metoda s nejvyšší senzitivitou pro zachycení invazivního karcinomu prsu. Jedná se o doplňující vyšetření mammografie a ultrasonografie, které nezobrazuje axilární uzliny.
    - **CT –** indikována pouze k posouzení vztahu nádoru k hrudní stěně.
    - **RTG plic, tomografie jater, scintigrafie kostí –** použití pro vyloučení postižení vzdálených orgánů metastázami.
- **Invazivní diagnostické metody**
    - **Tenkojehlová aspirační cytologie –** buněčný nátěr pro cytologické vyšetření
    - **Tkáňová punkční biopsie (core cut) –** odběr tkáně prsu pro histologické vyšetření je dnes zlatým standardem.

1.4 Klasifikace karcinomu prsu

Karcinom prsu můžeme podle invazivity dělit na karcinomy invazivní a neinvazivní [4][6]:

- **Neinvazivní karcinom**

Neinvazivní karcinomy nemetastazují a patří mezi ně neinvazivní nádory, duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ.

    - **Duktální karcinom in situ** - dále se dělí na dalších 6 klasifikací a to podle ukazatelů prognóz, kterými je rozsah nekróz a jizvení. Každá z klasifikací udává tři stupně malignity.
    - **Lobulární karcinom in situ** - nemá klinický projev a je ve většině případů nalezen náhodou při operacích nebo biopsii prsu.
- **Invazivní karcinom**
    - **Duktální karcinom** – odvození z maligní proliferace epitelu vývodového systému prsní žlázy.
    - **Lobulární karcinom** – vychází z maligní proliferace epitelu terminální duktulolobulární jednotky.
    - **Medulární karcinom** – atypické pleomorfní buňky, vysoká mitotická aktivita a nepřítomnost intraduktálních komponent.
    - **Papilární karcinom** – vznik maligní transformací intraduktálního papilomu.

- **Tubulární karcinom** – dobře diferencovaný, obsahuje minimálně 90 % tubulárních formací.
- **Pagetova choroba bradavky** – svědění, pálení, eroze či ulcerace. Mikroskopicky jsou přítomny Pagetovy buňky (velké světlé buňky, velké množství cytoplazmy a velké jádro), které jsou nádorové a pocházejí z duktálního karcinomu.
- **Inflamatorní karcinom** – nejmalignější typ nádoru. Nádorové buňky prostupují kožními lymfatickými cévami, což se projevuje zarudnutím a edémem kůže prsu.

Pro dělení nádorů na základě anatomického rozsahu lze využít mezinárodní TNM (tumor-nodus-metastasis) klasifikaci (tabulka 1). Tato klasifikace slouží k posouzení primárního nádoru a uzlinových či vzdálených metastáz [4][6]:

Tabulka 1: Klasifikace karcinomu prsu [4]

T – primární nádor	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ
Tis (DCIS)	Duktální karcinom in situ
Tis (LCIS)	Lobulární karcinom in situ
Tis (Paget)	Pagetova choroba bradavky bez jiného nádoru
T1	Nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1mic	Mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru
T1a	Větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	Větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	Větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	Nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	Nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	Nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže
T4a	Šíření na stěnu hrudní
T4b	Edém, ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	Kritéria 4a a 4b dohromady
T4d	Zánětlivý (inflamatorní) karcinom
N – regionální mízní uzliny	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách)
N2	Metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách), které jsou fixované navzájem nebo k jiným strukturám
N3	Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél a. mammaria interna

M – vzdálené metastázy	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy
pN – regionální mízní uzliny	
pNX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit (nebyly odebrány k vyšetření nebo byly odstraněny dříve)
pN0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
pN1	Metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární uzlině (uzlinách)
pN1a	Pouze mikrometastázy (žádná větší než 0,2 cm)
pN1b	Metastázy v mízní uzlině (uzlinách), alespoň jedna větší než 0,2 cm
pN1b1	Metastázy v 1-3 mízních uzlinách, alespoň jedna větší než 0,2 cm, ale všechny menší než 2 cm
pN1b2	Metastázy ve 4 a více mízních uzlinách, alespoň jedna větší než 0,2 cm, ale všechny menší než 2 cm
pN1b3	Šíření nádoru přes pouzdro mízní uzliny, ne větší než 2 cm v největším rozměru
pN1b4	Metastázy v mízních uzlinách 2 cm nebo více v největším rozměru
pN2	Metastázy ve stejnostranných axilárních mízních uzlinách, fixované navzájem nebo k jiným strukturám
pN3	Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél a. mammaria interna

1.5 Léčba

Způsob léčby rakoviny prsu je individuální a na sestavení léčebného plánu se podílí klinický onkolog, chirurg, rentgenolog, radiační onkolog, patolog a další odborníci. Nejvýznamnějším faktorem při výběru způsobu léčby je rozsah nádoru a jeho biologické vlastnosti, věk pacientky a její životní stadium ve vztahu k menopauze [7].

Využívá se především metod lokálně regionálních nebo systémových. Lokálně regionální léčbou je chirurgie a radioterapie, do systémové léčby patří chemoterapie, hormonální a biologická léčba. Pokud se jedná o lokalizované onemocnění (nejsou detekovatelné vzdálené metastázy), tak probíhá kurativní léčba, která si klade za cíl pacientku vyléčit. Paliativní léčba se používá u metastatických onemocnění. Jejím cílem je pozastavit nebo alespoň omezit růst a šíření nádoru [4].

1.5.1 Operace prsu

Chirurgická léčba karcinomu prsu se skládá z operačního výkonu na prsu a operačního výkonu na regionálních mízních uzlinách.

Rozsah operace na prsu rozdělujeme na parciální a totální mastektomii. Při parciální mastektomii dochází k odnětí jen části prsu, zatímco u totální mastektomie je odebrán celý prs. Rozsah operace určuje velikost a umístění nádoru, velikost a tvar prsu, možnost

radioterapie, stav mammárního parenchymu, potenciální riziko vzniku dalšího karcinomu prsu a preference pacientky [4].

Operační výkon na regionálních mízních uzlinách má dva cíle, stagingový a kurativní. Stav uzlin je silným prognostickým faktorem. Pokud jsou uzliny postiženy nádorem (metastázami), jejich odstranění pacientku nádoru zbaví. Pomoct může i radioterapie. Výkon na regionálních mízních uzlinách dělíme na biopsii sentinelové uzliny a disekci axily. Při biopsii sentinelové uzliny je odstraněna první spádová uzlina, která je bez klinických známek metastáz. Odebraná uzlina je poslána na histopatologické vyšetření, kde je zjišťována přítomnost metastáz. Pokud jsou v uzlinách objeveny metastázy, následuje disekce axily. Disekcí axily jsou odstraněny všechny mízní uzliny [4].

1.5.2 Hormonální léčba

Pokud má pacientka nádor s pozitivními steroidními receptory, je jí vždy po chemoterapii nasazena hormonální léčba po dobu až pěti let [4].

1.5.3 Chemoterapie

Pokud nelze pacientkám předepsat hormonální léčbu, je zahájena chemoterapie, která se skládá ze čtyř až osmi cyklů v třítýdenních intervalech. Chemoterapie není podávána u pacientek se špatným biologickým stavem (věk nad 75 let, vážné komorbidity) [4].

1.5.4 Radioterapie

Pooperační radioterapií procházejí téměř všechny pacientky po parciální mastektomii. Využití radioterapie u pacientek po totální mastektomii záleží na prognóze a stavu lymfatických uzlin. Radioterapie začíná po čtyřech až šesti týdnech po operaci. Pokud pacientka podstupuje i chemoterapii, je radioterapie zahájena až po jejím ukončení [4].

2 Význam sentinelové uzliny

Lymfatické uzliny jsou drobné, bělavé uzlíčky lymfatických cév, obvykle mají ledvinovitý nebo fazolovitý tvar. Jsou uloženy velmi rozmanitě a jejich počet, velikost a stavba závisí na věku a proběhlých onemocněních. Lymfatické uzliny mají tři základní funkce – drenáž mezibuněčného prostoru, transport buněčných i nebuněčných složek mezibuněčného prostoru a jsou součástí imunitního systému. Uvnitř uzliny jsou nahromaděny lymfocyty. Míza, která přitéká do uzlin přívodními kapilárami, proudí mezi lymfocyty, které zneškodňují cizorodé látky a bakterie. Pročištěná míza odtéká pryč z uzlin. Pokud je uzlina zasažena infekcí, dochází k jejímu zvětšení a rozvíjí se zánět, který může skončit rozpadnutím lymfocytů, a infekce postupně pronikne do celého organismu. V těle máme typicky uložené skupiny uzlin, které nazýváme regionální mízní uzliny neboli sběrné uzliny. Tyto uzliny jsou bariérou proti šíření infekce a některých typů nádorového bujení. Lymfa z prsní žlázy odtéká do sběrných uzlin v jámě podpažní [8].

Pojem sentinelová (strážní) uzlina se poprvé v odborné literatuře objevil v 2. polovině 20. století. Slovo sentinel má původ v období římského impéria, kdy se stráž označovala „roman sentinel“. Často se uvádí, že sentinelová uzlina je místo s nejvyšším rizikem metastatického uzlinového postižení. Pokud v ní nejsou metastázy, je postižení dalších uzlin v lymfatickém spádu málo pravděpodobné. O využití vyšetření sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu se začalo mluvit až koncem 80. let 20. století. Přítomnost nádorových buněk v sentinelové uzlině je důležitým prognostickým faktorem, který podstatně určuje další postup léčby [8][9].

Sentinelové uzliny, které drénují tumor v prsu, jsou s velkou pravděpodobností postiženy metastatickým nádorem jako první. Cílem je odstranit všechny uzliny podezřelé z přítomnosti nádorových buněk a provést další vyšetření, které potvrdí či vyvrátí podezření na přítomnost nádorových buněk. Detekce a následné odstranění sentinelových uzlin je alternativou k direkci axilárních uzlin, která může mít negativní dopad na kvalitu života pacientky (lymfedém horní končetiny, bolestivost ramenního kloubu) [6][10].

3 Metody detekce sentinelové uzliny

3.1 Lymfoscintigrafie

Cílem lymfoscintigrafie sentinelové uzliny je zobrazit místo, kde se uzlina nachází, a určit, které spádové uzliny drénují oblast primárního nádoru a mohou být výskytem lymfogenních metastáz. Lze také určit orientační počet uzlin ve spádových oblastech, zobrazit intenzitní uzliny nebo upozornit na neobvyklou lokalizaci sentinelové uzliny. Také se lymfoscintigrafie používá k odlišení sentinelových a ostatních spádových lymfatických uzlin [9].

Lymfoscintigrafii můžeme dělit na přímou a nepřímou. Při přímé lymfocintigrafii se používá radionuklid rozpuštěný ve fyziologickém roztoku, který je aplikován přímo do cévy. Tato metoda se vzhledem ke své náročnosti už nepoužívá. Při nepřímé lymfoscintigrafii se jako radiofarmakum využívá koloidní agregát lidského albuminu nebo olejová emulze ^{99m}Tc. Radiofarmakum je aplikováno subkutánně na oddělení nukleární medicíny, kde se následně provádí i scintigrafie spádové lymfatické oblasti. Poté následuje vlastní chirurgický výkon na chirurgickém operačním sále, kde se provádí peroperační detekce (radiačně navigovaná operace) sentinelové uzliny [11].

Radiačně navigovaná operace sentinelové uzliny je založená na peroperační detekci gama záření, které emituje radiofarmakum vychytané v sentinelové uzlině, a skládá se ze tří kroků. Nejdříve je aplikováno radiofarmakum, poté se provádí scintigrafie spádové lymfatické oblasti a nakonec peroperační detekce pomocí gamasondy (obrázek 3 [12]). V dnešní době se jako radiofarmakum používá technecium (^{99m}Tc) [9].

U lymfoscintigrafie karcinomu prsu není jednoznačně daný postup. Liší se jak typ radiofarmaka, tak i místo a čas vpichu, aplikovaná aktivita, objem radiofarmaka a parametry snímkování. Pokud je radiofarmakum aplikováno v den operace, musí pacientka dodržovat předoperační přípravu. Při snímkování musí být z těla odstraněny všechny kovové předměty, které by mohly vést k negativnímu výsledku lokalizace uzliny. Velikost aplikované radioaktivity záleží na typu protokolu (jednodenní nebo dvoudenní), místu aplikace radiofarmaka (povrchová nebo hluboká) a citlivosti sondy. U jednodenního protokolu s povrchovou aplikací se aplikuje jeden vpich 15–20 MBq radiofarmaka o objemu 0,1 až 0,2 ml. Při dvoudenním protokolu je podáno více než 40 MBq. Ihned po aplikaci musí být místo vpichu překryto, aby kůže nebyla kontaminována unikajícím radiofarmakem. Vhodné je místo vpichu až 5 minut jemně masírovat, aby se urychlila lymfatická drenáž. Při peritumorální aplikaci je do okolí tumoru aplikováno několika vpichy 2 až 8 ml radiofarmaka o aktivitě 40 až 100 MBq [9].

Ke snímkování se používá gamakamera (obrázek 4 [13]) s jedním nebo více detektory, která je vybavena kolimátorem s vysokým rozlišením. Pokud je pacientka oblečená, nesmí její oblečení bránit značení lokalizované sentinelové uzliny na kůži. Pokud je radiofarmakum aplikováno povrchově a je užito málo koloidních částic, doporučuje se ihned po aplikaci radiofarmaka použít dynamické snímkování. Snímkování se provádí vleže na zádech, horní končetina je zvednutá. Při intradermální aplikaci radiofarmaka se sentinelová uzlina zobrazuje za 20 až 30 minut od aplikace, při aplikaci

peritumorální za 2 až 4 hodiny. K pomalejšímu zobrazení dochází u žen v menopauze a s velkými prsy. Po zobrazení sentinelové uzliny se její lokalizace vyznačí na kůži dermatofixem [9].

Kontraindikací lymfoscintigrafie je alergie na radiofarmakum; názor na využití této metody u těhotných žen je nejednotný [9].

Obrázek 3: Gamasonda

Obrázek 4: Gamakamera

3.2 Vitální barvení patentní modří

Při metodě vitálního barvení patentní modří je využito lipofilní barvivo. Dnes je nejpoužívanější lymfotropní patentní modř, která je po aplikaci rychle absorbována do lymfatického systému a barví lymfatickou cévu a první uzlinu (obrázek 5 [14]). Jako další se používá detekce gama záření po aplikaci radioizotopem značeného koloidu, který je na rozdíl od patentní modři v první uzlině pohlcen. Obě metody se dnes často

doplňují, nejvyšší účinnost pro identifikaci sentinelové uzliny je popisována při jejich současném použití [9].

Místo pro aplikaci injekce ani technika vpichu není standardizovaná. Patentní modř se šíří lymfatickým systémem pomocí difuze, k obarvení sentinelové uzliny dochází během několika minut. Jedná se o peroperační metodu. Optimálně se vpichuje 1,5 až 2,0 ml látky. Po aplikaci je třetina barviva absorbována do půl hodiny, dvě třetiny do jedné hodiny a 100 % do jednoho dne. Možností aplikace barviva je několik. Intratumorální aplikace, tedy přímo do nádoru, se dnes už téměř nepoužívá. Nejčastěji se využívá aplikace peritumorální, tedy do blízkého okolí nádoru, a to ve více dávkách. Zvýšení resorpce barviva do lymfatického systému se dosahuje masáží místa vpichu [9][15].

Barvivo je vychytáváno ve spádových uzlinách a transportováno do regionálních lymfatických uzlin, postupně se dostává do krevního oběhu a za 24 až 48 hodin se vylučuje močí (10 %), kterou modrozeleně barví, a v malé míře odchází i žlučí a stolicí. Před aplikací látky je tedy potřeba upozornit na tuto skutečnost jak pacientku, tak anesteziologa. Výjimečně dochází k zabarvení tkáně, které je ale neškodné a do 48 hodin zmizí. Je třeba myslet na alergické a toxické reakce, které jsou však velmi vzácné. Pacientku je třeba upozornit, že se může vyskytnout modré tetování kůže, to obvykle vymizí do půl roku od aplikace. Riziková může být snížená funkční kapacita lymfatické uzliny s omezením přítoku lymfy, hlavně u starších osob s tukovou atrofií uzlin [9][15].

Obrázek 5: Sentinelová uzlina zvýrazněná patentní modří

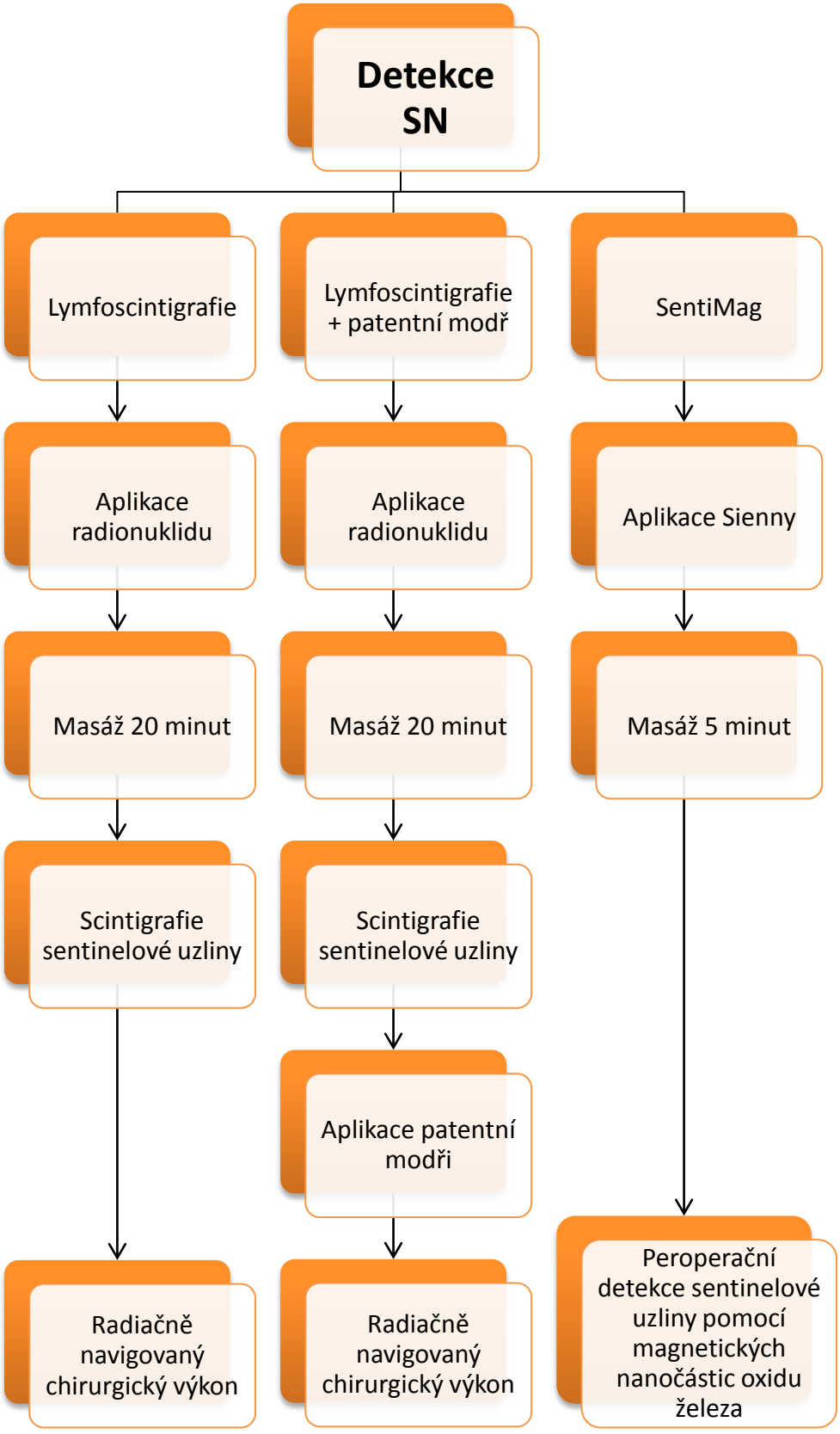
3.3 Magnetické nanočástice oxidu železa

Novou metodou pro detekci sentinelové uzliny je použití magnetické stopovací látky Sienna+® spolu s detekčním zařízením SentiMag® společnosti Endomagnetics Ltd (obrázek 6 [16]). SentiMag® je magnetický susceptometr, který pomocí ruční sondy vytváří magnetické pole o nízké amplitudě, která se mění v čase, a elektronicky detekuje magnetické materiály v přítomnosti hlavice sondy. Principem přístroje je magnetická susceptibilita, kdy různé materiály různě reagují na přítomnost magnetického pole. Látka Sienna+®
je zdravotnickým prostředkem třídy IIa, je to černohnědá sterilní vodná suspenze superparamagnetických částic oxidu železitého, které jsou pokryty karbosydextranem. Lahvička na jedno použití obsahuje přibližně 2,2 ml suspenze, tedy 61,6 mg železa. Sienna+® se před aplikací mísí s 3 ml 0,9% sterilního fyziologického roztoku. Tato dávka

je naprosto bezpečná, protože odpovídá dietním požadavkům na dva dny. Injekce se podává na ambulanci subkutánně do subareorální nebo peritumorální intersticiální tkáně a po vpichu následuje jemná pětiminutová masáž. Detekce nastává po 20 minutách čekání. Suspenzi Sienna+® nelze podat u pacientek s alergií na oxid železitý nebo sloučeniny dextranu a u pacientek s onemocněním způsobeným přetížením železem [17][18][19].

Obrázek 6: SentiMag a Sienna

Na obrázku 7 je zobrazen postup u jednotlivých srovnávaných metod.



Obrázek 7: Srovnání metod detekce sentinelové uzliny

4 HTA

Od poloviny 20. století došlo k velkému pokroku v oblasti technologií. Pojem technologie má široký významu. Mezi zdravotnické technologie řadíme léky, lékařské přístroje, zdravotnické prostředky, diagnostické a terapeutické metody a opatření v oblasti klinické praxe, veřejného zdraví a organizace zdravotnictví. V této době mají lékaři širokou škálu výběru mezi různými diagnostickými postupy, jako jsou zobrazovací metody, mohou si vybrat, zda budou zdravotní problém řešit chirurgicky či konzervativně, mohou nasadit léky jak klasické, tak cílenou biologickou léčbu. Každá ze zmíněných oblastí má svá negativa i pozitiva, která je potřeba zvážit. Pro správný výběr zohledňující klinické i ekonomické hledisko se v současnosti používají metody hodnocení zdravotnických technologií (HTA = health technology assessment) [20].

HTA optimalizuje efektivitu rozdělení a užití zdrojů ve zdravotnictví. Hodnocení je prováděno systematicky, transparentně a nezkresleně a jeho cílem je příprava informací pro zdravotní politiku, která má být účinná, bezpečná, orientovaná na pacienta a poskytuje nejvyšší možnou hodnotu [21][22][23].

HTA má tři kroky – hodnocení (assessment), posouzení (appraisal) a rozhodnutí (decision). Hodnocení je odborné posouzení technologie na základě existujících důkazů, posouzením se zabývají určené odborné instituce, např. HTA agentury a rozhodnutí o financování technologie (úhrada) je v podstatě politickým rozhodnutím vycházejícím z ekonomické možnosti daného státu a organizace daného systému zdravotní péče. Aby byla studie HTA nestranná, musí být od sebe tyto tři kroky oddělené [20][21]. V České republice není v současné době žádná HTA agentura.

Hodnocení zdravotnických technologií se může zabývat jak jednou, tak i více vlastnostmi zdravotnické technologie. Patří mezi ně [23].

- Technické vlastnosti – výkonnostní charakteristika, výroba, spolehlivost, údržba, snadnost použití, atd.
- Bezpečnost – míra pravděpodobnosti nepříznivého účinky a jeho závažnost
- Účinnost a efektivita – jak dobře technologie funguje, prospěch použití technologie
- Ekonomické atributy a dopady – náklady, ceny, poplatky, dopad na hrubý domácí produkt, náklady na zdravotní péče, mezinárodní obchod
- Sociální, právní, etické, organizační a politické dopady – ocenění lidského života

Nákladové analýzy pomáhají určit rozdělení omezených zdrojů. Patří mezi ně [23][24]:

- CEA – analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis) posuzuje nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci. Posuzují se přímé náklady a přínosy s léčbou spojené v předem definovaném časovém horizontu a výsledném parametru přínosu.
- CMA – analýza minimalizace nákladů (cost-minimalization analysis) posuzuje nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci, pokud jsou přínosy srovnatelné.

- CUA – u analýzy užitečnosti nákladů (cost-utility analysis) je výsledným parametrem přínosu nejčastěji QALY.
- CCA – náklady a přínosy jsou v analýze důsledků nákladů (cost-consequence analysis) prezentovány odděleně.
- COI – analýza nákladů vynaložených na nemoc (cost-of-illness analysis)
- CBA – v analýze nákladů a přínosů (cost-benefit analysis) jsou finanční náklady vynaložené na intervenci porovnány s přínosy, které jsou vyjádřené v peněžních jednotkách.
- BIA – analýza dopadu na rozpočet (budget impact analysis)

Každá nákladová analýza je tvořena atributy, které musejí být kvůli správnému pochopení výsledků pečlivě zváženy jak tvůrcem analýzy, tak i čtenářem. Těmito atributy jsou [23][25]:

- Komparátor – terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění (guidelines, standardy).
- Perspektiva – hodnocení nákladů a přínosů můžeme sledovat z několika perspektiv – poskytovatel zdravotní péče, plátce zdravotní péče, pacient nebo celá společnost.
- Přínosy – parametr přínosu léčby, který je generován použitím hodnocené a srovnávané intervence, je pro obě společný a je relevantní pro výsledek hodnocení.
- Účinnost a efektivita
- Postup sběru dat
- Přímé náklady – dají se stanovit přímo na pacienta či službu a závisí na zvolené perspektivě (léky, materiál, mzda, potraviny atd.)
- Nepřímé náklady – nedají se přesně vyčíslit na pacienta (energie, administrativa, nepřítomnost v práci atd.)
- Skutečné náklady
- Marginální náklady – dodatečné služby
- Časový horizont – doba, po kterou jsou hodnoceny náklady a přínosy související s onemocněním a jeho léčbou
- Diskontování – úprava budoucích nákladů a přínosu na jejich současnou tržní hodnotu
- Inflace
- Použití modelování – modelování umožňuje rozsáhle a dlouhodobě posuzovat variabilní a plně nevyhodnocení scénáře vývoje onemocnění v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence.
- Analýza citlivosti – hodnotí nejistotu vstupních parametrů a vlastního provedení
- Podávání zpráv o výsledcích
- Zdroje financování

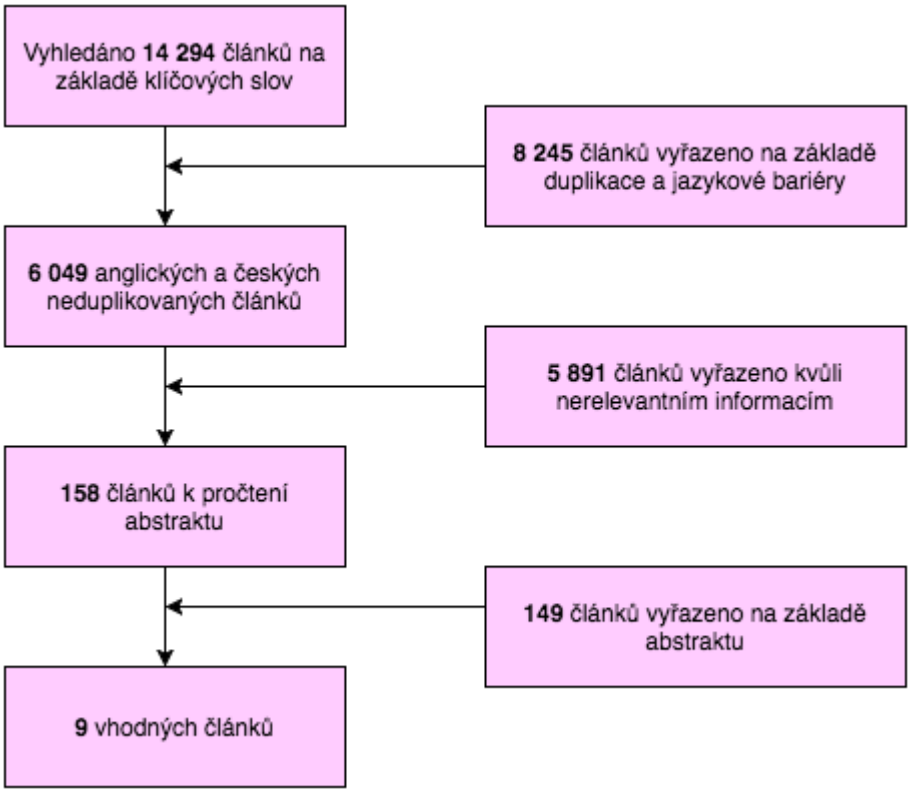
5 Současný stav v ČR a v zahraničí

Články zabývající se porovnáním minimálně dvou metod detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu byly vyhledávány v databázích Science Direct, Web of Science, Wiley Online Library, PubMed a Scopus. Počet článků nalezených v jednotlivých databázích dle klíčových slov je uveden v tabulce 1. Poslední aktualizace je ze dne 22.4.2016.

Tabulka 2: Počet článků vyhledaných v jednotlivých databázích dle klíčových slov

	Kombinace klíčových slov		
	"breast cancer" AND "sentinel lymph node"	"breast cancer" AND "sentinel lymph node" AND "detection"	"breast cancer" AND "sentinel lymph node" AND "detection" AND "magnetic"
Science Direct	1 190	211	8
Web of Science	3 495	776	35
Wiley Online Library	295	50	2
PubMed	2 323	453	22
Scopus	4 508	841	85

Bylo nalezeno celkem 14 294 článků, z kterých nakonec bylo vyselektováno pouze 9 vhodných článků. Šest z nich porovnává využití magnetických částic oxidu železa s jinou metodou, dva porovnávají využití patentní modře a radiofarmaka a poslední studuje dobu výskytu modrého zabarvení prsu po aplikaci patentní modří. Postup výběru článků je zobrazen na obrázku 8. Vybrané články jsou zobrazeny v tabulce 3.



Obrázek 8: Výběr vhodných článků

Tabulka 3: Rešerše článků

Název	Autoři	Rok	Místo	Respondenti	Použité metody	Výsledky studie
Magnetická detekce sentinelových uzlin u karcinomu prsu metodou SentiMag [26]	Coufal O. et al	2015	Masarykův onkologický ústav v Brně	20 pacientek s karcinomem prsu bez evidentních patologických uzlin v axile, bez alergie na dextran a jeho sloučeniny, bez kardiostimulátoru či jiného implantátu v hrudní dutině, bez těhotenství a kojení.	V této studii byla srovnávána detekce pomocí radiofarmaka, magnetických nanočástic oxidu železa a dle potřeby bylo využito i vitálního barvení patentní modří.	V 18 případech došlo ke shodě obou použitých metod.
Sentinel Lymph Node Identification Using Superparamagnetic Iron Oxide Particles Versus Radioisotope: The French Sentimag Feasibility Trial [27]	Houpeau, J. et al	2013	Francie	108 pacientek. Vyřazovací kritéria byla rakovina stádia T3 a T4, multifokální nádor, intolerance nebo hypersenzitivita na sloučeniny dextranu nebo patentní modř, nemožnost aplikace radioizotopu, chronické poruchy metabolismu železa, kardiostimulátor nebo jiný implantát v hrudní dutině.	Prospektivní multicentrcká nerandomizovaná srovnávací studie. 108 pacientkám bylo aplikováno radiofarmakum i SPIO, z toho navíc 45 pacientkám byla injekována patentní modř.	Míra identifikace uzliny pro radiofarmakum byla 95,4 %, pro SPIO 97,2 % a pro patentní modř 95,6 %.
The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer [28]	Rubio I.T. et al.	2013 - 2014	Breast Surgical Oncology Unit at the Hospital Universitario Vall d´Hebron, Spain	120 pacientek s klinicky negativními uzlinami v počátečním stádiu rakoviny prsu bez alergie na dextran a jeho sloučeniny, bez kardiostimulátoru nebo jiného železného implantátu v hrudní dutině, bez těhotenství a poruch metabolismu železa.	Tato prospektivní studie porovnávala detekci sentinelové uzliny pomocí radiofarmaka a magnetických nanočástic oxidu železa.	Míra identifikace uzliny byla pro radiofarmakum 98,4 %, pro SPIO 97,8 %. Míra detekce uzlin pro radiofarmakum vyšla 94,2 %, pro SPIO 95 %
The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment [29]	M. Ghilli MD et al.	2012-2014	Pisa University Hospital, Rome IFO-IRE University Hospital, Sanremo Civic Hospital	193 pacientek, invazivní karcinom nebo duktální karcinom in situ, kontraindikací byla alergie na železo nebo sloučeniny dextranu, poruch metabolismu železa, těhotenství, kardiostimulátor nebo jakékoliv jiné železné zařízení v okolí prsu.	Multicentrická non-inferiorní studie srovnávala detekci radiofarmakem a SPIO.	Míra identifikace uzliny byla pro radiofarmakum 99 % a pro SPIO 97,9%. Míra detekce uzliny: 94,7 % pro radiofarmakum, 95,8 % pro SPIO
The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with	Thill M. et al.	2012-2013	Německo, Polsko, Švýcarsko	150 pacientek s histopatologicky ověřenou rakovinou prsu, bez alergie na železo nebo sloučeniny dextranu,	Prospektivní multicentrická mezinárodní non-inferiorní studie srovnávající	Míra identifikace uzliny vyšla pro radio-farmakum 97 %, pro

superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope [30]				poruchou metabolismu železa, bez kardiostimulátoru nebo jiných zařízení obsahujících železo, které jsou v hrudní dutině, bez těhotenství nebo kojení.	radiofarmakum a SPIO.	SPIO 98 %. Míra detekce uzliny: 92 % při použití radiofar-maka, 97 % při použití SPIO
Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus stanadard technique: the SentiMag Multicentre Trial [31]	Douek M. et al.	2012	United Kingdom, Netherlands	160 pacientek, které měly klinicky i radiologicky negativní uzliny, bez alergie na železo nebo dextran a jejich sloučeniny, bez alergie na patentní modř, bez poruch metabolismu železa, bez kardiostimulátoru nebo jiného implantátu v hrudní dutině.	Mezinárodní phase II paired equivalence studie srovnávající radiofarmakum, radiofarmakum s využitím patentní modře a SPIO.	Míra identifikace uzliny pro radiofarmakum 90 %, pro SPIO 94 %
Comparative Evaluation of [99mTc]Tilmanocept for Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients: Results of Two Phase 3 Trials [32]	Wallace A.M. et al.	2008-2011	Spojené státy americké, Izrael	148 pacientek s rakovinou prsu, u kterých byla prováděna detekce sentinelové uzliny, minimální věk 18 let, stadium 0-2, bez těhotenství, pokud je menopauza, tak alespoň 1 rok po jejím začátku, bez kojení, bez metastáz, bez alergie na Lymphazurin nebo patentní modř, bez účasti v jiné farmaceutické studii.	Prospektivní phase 3 open-label nerandomzované studie.	Alespoň 1 modrá uzlina se zobrazila v 88,5 %, alespoň 1 radioaktivní uzlina v 98,6 %.
How Long Will I Be Blue? Prolonged Skin Staining Following Sentinel Lymph Node Biopsy Using Intradermal Patent Blue Dye [33]	Gumus M. et al.	2007-2009	United Kingdom, Turkey	236 pacientek, které podstoupily operaci prsu.	Vitální barvení patentní modří	Modré zbarvení viditelné: 12 měsíců 36,5 %, 24 měsíců 23,6 %, více než 36 měsíců 8,6 %.
Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer [34]	Hung W.K. et al.	2005	The Breast Centre, Department of Surgery, Kwong Wah Hospital	123 pacientek s počáteční rakovinou prsu, pod 70 let, bez hmatných uzlina, s nádorem menším než 3 cm, bez multicentrického nádoru, bez předchozí operace prsu nebo axily, netěhotné.	V této studii byla porovnávána detekce sentinelové uzliny pomocí patentní modře a patentní modře v kombinaci s radiofarmakem.	Identifikace patentní modří: 86 %, identifikace kombinací metod: 100 %.

Docent Coufal a jeho tým z Masarykova onkologického ústavu zatím měli jako jediní v České Republice možnost vyzkoušet nejnovější metodu detekce sentinelové uzliny, kterou je detekce pomocí magnetických nanočástic oxidu železa (SPIO). Pilotní studie [26] probíhala od konce ledna do konce března 2015. Studie se zúčastnilo 20 pacientek s mammárním karcinomem prsu, kterým byla indikována parciální nebo totální mastektomie a biopsie sentinelové uzliny. Pacientky nesměly mít v době předoperační diagnostiky patologickou uzlinu v axile. Dalšími vylučovacími kritérii byla alergie na dextran nebo sloučeniny železa, kardiostimulátor nebo jiný implantát v hrudní stěně, těhotenství a kojení. Ráno před operací bylo pacientce na oddělení nukleární medicíny provedeno lymfoscintigrafické vyšetření, při kterém bylo do okolí dvorce aplikováno 100 MBq radioizotopu. Následně probíhala 20 minut masáž, po které byla poloha ložiska s pomocí gamakamery označena na kůži. Každé pacientce bylo retroareolárně vpíchnuto 5 ml roztoku obsahujícího 2 ml detekční látky s nanočásticemi oxidu železa doplněné fyziologickým roztokem. Tato detekční látka nechává v některých případech na prsu hnědavá zbarvení, která vymizí po různě dlouhé době (týdny až měsíce). Po této aplikaci je potřeba vykonat pětiminutovou masáž. Pro perkutánní detekci sentinelové uzliny bylo vždy nejdříve využito detekční hlavice přístroje SentiMag reagující na částice železa, a poté gamasondy. Pokud nedošlo k adekvátní odezvě, operatér dodatečně aplikoval patentní modř. Dalším krokem byla samotná biopsie sentinelové uzliny, při které stále docházelo k upřesňování polohy sentinelové uzliny detekční hlavicí. Všechny uzliny, jejichž odezva byla dostatečně vysoká nebo byly obarveny patentní modří, byly exstirpovány a poté jim byly znovu naměřeny hodnoty odezvy pomocí obou sond. Preferenční metodou byla detekce pomocí SPIO, gamasonda byla použita pro kontrolu po exstirpaci uzlin. Hodnoty magnetismu byly přes kůži 0–520 jednotek, u gamasondy byly hodnoty 362–7800 cyklů/vteřinu. Ve dvou případech došlo k barvení patentní modří, které ovšem mělo efekt jen v jednom případě. Biopsie sentinelové uzliny trvala 7–58 minut a byla exstirpována minimálně jedna a maximálně pět uzlin. Detekční látka obsahující SPIO zbarvila hnědě prakticky všechny uzliny, které vykazovaly magnetismus. U žádné z pacientek nebyla zaznamenána alergická reakce. V 18 z 20 případů došlo k souladu obou detekčních metod. U jedné z pacientek k souladu nedošlo nejspíše z důvodu netypické lymfatické drenáže. Tato studie dokázala, že magnetická detekce sentinelové uzliny je srovnatelná s detekcí pomocí gamasondy [26].

Multicentrická prospektivní nerandomizovaná srovnávací studie probíhající ve čtyřech francouzských onkologických centrech [27] mezi únorem a prosincem 2013 zahrnovala 115 pacientek, z nichž vyřazovacími kritérii prošlo pouze 108 pacientek. Těmito kritérii byla rakovina stádia T3 a T4, multifokální nádor, intolerance nebo hypersenzitivita na sloučeniny dextranu nebo patentní modř, nemožnost aplikace radioizotopu, chronické poruchy metabolismu železa, kardiostimulátor nebo jiný implantát v hrudní dutině. Radiofarmakum bylo ženám aplikováno periareolárně den před operací nebo v den operace. V obou případech byla lymfoscintigrafie provedena 2 až 3 hodin po jeho aplikaci. Po anestezii byly periareolárně aplikovány 2 ml Sienny+® s 3 ml fyziologického roztoku, následovala pětiminutová masáž. Ve 45 případech po aplikaci Sienny+® následovala ještě aplikace 2 ml patentní modři. K detekci byla použita primárně magnetická sonda. Celková míra identifikace sentinelové uzliny byla 98,1 %,

pro standardní metodu 95,4 % a pro metodu novou 97,2 %. Míra identifikace sentinelové uzliny pomocí vitálního barvení patentní modří byla 95,6 %. Nebyla zaznamenána žádná nežádoucí příhoda způsobená patentní modří nebo Siennou+®. Tato studie prokázala, že nová metoda by mohla být alternativou metody stávající a vhodným řešením pro zdravotnická zařízení s absencí oddělení nukleární medicíny [27].

Španělská studie probíhající mezi červencem 2013 a květnem 2014 v nemocnici Vall d'Hebron [28] porovnávala použití lymfoscintigrafie a detekce pomocí magnetických částic oxidu železa. Ze studie byly vyřazeny pacientky s alergií na dextran nebo sloučeniny železa, s poruchou metabolismu železa, s kardiostimulátorem nebo jiným železným implantátem v hrudní dutině a těhotné ženy. Do studie bylo zahrnuto 120 pacientek. Den před operací pacientky podstoupily lymfoscintigrafii, kdy jim bylo vstříknuto pod dvorec 148 MBq technecia. V den operace byl pacientkám aplikován 5 ml roztok skládající se z 2 ml látky obsahující SPIO a 3 ml fyziologického roztoku, následně proběhla pětiminutová masáž. Operujícímu chirurgovi nebyly z důvodu ovlivnění průběhu sděleny výsledky lymfoscintigrafie. K detekci byla nejdříve použita magnetická sonda, následně gamasonda. Byl proveden řez a poloha uzliny vykazující magnetismus byla kontrolována magnetickou sondou. V některých případech byla uzlina hnědě až černě zbarvená. Byla provedena kontrola gamasondou. U 111 pacientek byla sentinelová uzlina detekována oběma metodami, dvěma pacientkám pouze pomocí radiofarmaka a u pěti pouze pomocí SPIO. U dvou pacientek nebyla úspěšná ani jedna metoda. Míra úspěšnosti perkutánní identifikace byla 98,4 % pomocí radiofarmaka a 97,8 % pomocí SPIO. Míra detekce uzliny po exstirpaci byla 94,2 % u radiofarmaka a 95 % u SPIO. Studie prokázala, že detekce sentinelové uzliny pomocí SPIO je srovnatelná s detekcí sentinelové uzliny pomocí lymfoscintigrafie. Zjevnou výhodou je aplikace detekční látky pár minut před operací, pacientka tedy nemusí do nemocnice den předem. Nebyla zaznamenána žádná alergická reakce, u 20 % pacientek došlo k hnědavému zabarvení kůže v okolí dvorce [28].

Multicentrická prospektivní neinferiorní studie probíhající od října 2012 do ledna 2014 zahrnovala 193 pacientek ze tří italských center zabývajících se rakovinou prsu [29]. Klíčem k nezahrnutí do studie byla alergie na dextran nebo sloučeniny železa, porucha metabolismu železa, těhotenství, kardiostimulátor nebo jiné kovové zařízení v blízkosti prsu. Data byla sbírána chirurgy pomocí formulářů a následně zaslána nezávislé statistické a metodologické skupině na Boloňské univerzitě. Každé z pacientek byla aplikována jak detekční látka obsahující SPIO, tak radiofarmakum (technecium). Technecium bylo aplikováno den předem nebo v den operace, lymfoscintigrafie byla provedena vždy před operací. Při anestezii pacientky byla aplikována látka se SPIO a následovala pětiminutová masáž. Dvacet minut od aplikace detekční látky byla provedena lokalizace sentinelové uzliny pomocí magnetometru, a poté byla poloha potvrzena gamasondou. Takto kontrolovaně probíhala i exstirpace. Míra úspěšnosti perkutánní identifikace sentinelové uzliny byla 99 % pomocí radiofarmaka a 97,9 % pomocí SPIO. Míra detekce uzliny
po exstirpaci byla 94,7 % radiofarmakem a 95,8 % SPIO. Nebyly pozorovány žádné alergické nebo zánětlivé reakce v místě vpichu detekční látky, u 49,3 % pacientek se objevilo hnědé zabarvení. Studie prokázala, že metoda detekce sentinelové uzliny

pomocí SPIO je přesná a vhodná pro zdravotnická zařízení s chybějícím oddělením nukleární medicíny. Také se lze pomocí této metody vyhnout problémům souvisejícím s ozářením, nakládáním s odpady a ostatními bezpečnostními nařízeními. Další výhodou je možnost aplikovat detekční látku přímo na sále před samotnou operací, je tedy zkrácená doba přípravy, lze vykonat více operací denně a je zajištěn i vyšší komfort pro pacientku, která nemusí den předem do nemocnice [29].

Cílem prospektivní multicentrické mezinárodní nerandomizované neinferiorní studie [30] bylo dokázat, že detekce sentinelové uzliny pomocí SPIO je srovnatelná s ostatními používanými metodami. Studie probíhala od listopadu 2012 do června 2013 a zařazeno do ní bylo 150 pacientek s histopatologicky ověřenou rakovinou prsu. Vylučovacím kritériem byla alergie na dextran nebo sloučeniny železa, porucha metabolismu železa, kardiostimulátor nebo jiné kovové zařízení v hrudní stěně, těhotenství a kojení. V jednodenním nebo dvoudenním protokolu bylo nejdříve aplikováno radiofarmakum a před operací byla provedena lymfoscintigrafie. Při anestezii byly aplikovány 2 ml detekční látky (Sienna+®) se SPIO doplněné 3 ml fyziologického roztoku, následovala pětiminutová masáž a po 20 minutách začala operace. K detekci se prvotně používal magnetometr, následně gamasonda. Míra úspěšnosti identifikace uzliny byla v případě radiofarmaka 97 %, pro SPIO 98 %. Míra detekce exstirpované uzliny byla pro radiofarmakum 92 % a pro SPIO 97 % [30].

Multicentrická mezinárodní dvojitě párovaná ekvivalentní studie byla realizována v šesti centrech ve Velké Británii a jednom centru v Holandsku [31]. Sběr dat probíhal od února do října 2012; data byla zapisována do elektronických formulářů a dále zpracována. Ze studie byly vyloučeny pacientky s alergií na dextran, sloučeniny železa nebo modré barvivo, pacientky s onemocněním metabolismu železa, kardiostimulátorem nebo jiným implantátem v hrudní stěně. Do studie bylo zařazeno 160 pacientek. Před operací byla standardně provedena aplikace radiofarmaka, 2 ml detekční látky se SPIO byly doplněny fyziologickým roztokem do 5 ml. Pokud bylo potřeba, bylo následně aplikováno i modré barvivo. Pro lokalizaci sentinelové uzliny byl nejdříve využit magnetometr, poté pro potvrzení gamasonda. Výsledkem byla 90% míra úspěšnosti perkutánní identifikace za použití radiofarmaka a 94% při použití SPIO [31].

Od června 2008 do dubna 2011 probíhaly dvě velmi podobné studie, jejichž cílem bylo srovnat identifikaci sentinelové uzliny pomocí radiofarmaka a vitálního barvení patentní modří [32]. Studie byly prospektivní, otevřené a nerandomizované. Mezi vyřazovací kritéria patřilo stadium rakoviny 0–2, těhotenství, kojení, bilaterální primární rakovina prsu nebo více nádorů, jakákoliv předchozí operace prsu, plánovaná bilaterální mastektomie, předoperační radioterapie prsu nebo podpaží, menopauza, která neprobíhá minimálně rok, kojení, metastázy, alergie na lymphazurin nebo patentní modř, účast v jiné klinické studii. Každé z pacientek účastnící se studie bylo aplikované jak radiofarmakum, tak patentní modř. Pokud měla pacientka naplánovanou operaci ve stejný den jako aplikaci radiofarmaka, bylo jí injektováno 0,5 mCi tilmanoceptu, pokud byla operace plánována až na následující den, bylo aplikováno 1 až 2 mCi. Modré barvivo bylo aplikováno těsně před chirurgickým zákrokem. Do studie bylo zařazeno celkem 148 žen s rakovinou prsu, kterým bylo aplikováno jak radiofarmakum, tak modré barvivo. Ve výsledku byla nalezena

alespoň jedna modře zabarvená uzlina v 88 % a alespoň jedna radioaktivní uzlina v 98,6 % [32].

Studie [33] probíhající od ledna 2007 do prosince 2009 zahrnovala 236 pacientek. Hodnocena byla změna barvy kůže (4 stupně), kosmetické a psychologické problémy. Patentní modř byla bezprostředně po anestezii aplikována jedním chirurgem v objemu 1 ml, druhý ředil 2 ml patentní modře s 2 ml fyziologického roztoku. Ředěná modř byla aplikována 148 pacientkám, neředěná 90 pacientkám. Statisticky nedošlo mezi těmito dvěma technikami k výrazným rozdílům a hodnocení po několika měsících lze vidět v tabulce 4. Nedošlo k žádné alergické reakci a žádná z pacientek neuvedla, že by pro ni bylo přetrvávající zbarvení kosmetickým nebo psychickým problémem [33].

Tabulka 4: Přetrvávající zbarvení [33]

Stupeň zabarvení	Počet (procento) pacientek		
	12 měsíců	24 měsíců	>36 měsíců
0	73 (63,5)	81 (76,4)	53 (91,4)
1	28 (24,3)	18 (17,0)	4 (6,9)
2	14 (12,2)	7 (6,6)	1 (1,7)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Celkem	**115 (100)**	**106 (100)**	**58 (100)**

Hung et al. [34] sledovali 118 žen s počínající rakovinou prsu, vylučovacím kritériem byly hmatné axilární uzliny, věk vyšší než 70 let, nádor větší než 3 cm, multicentrický nádor, předchozí chirurgický zákrok na prsu nebo axile a těhotenství. K detekci bylo použito buď samotné vitální barvení patentní modří, nebo patentní modř v kombinaci s radiofarmakem. Skupině 57 pacientek byla subdermálně aplikována pouze patentní modř v objemu 1 ml při anestezii, vpich byl následován minutovou masáží. Při kombinaci metod bylo 61 pacientkám subdermálně aplikováno technecium, dvě hodiny po aplikaci byla provedena lymfoscintigrafie a za další dvě hodiny operace. Při použití kombinace metod byla sentinelová uzlina detekována u 100 % pacientek, v případě použití pouze vitálního barvení patentní modří byla sentinelová uzlina identifikována u 86 % pacientek [34].

6 Metody

6.1 Multikriteriální rozhodování

Při rozhodování mezi jednotlivými intervencemi uvažujeme o více kritériích najednou; k tomuto účelu se používá multikriteriální rozhodování. Cílem je řešit konflikt mezi vzájemně protikladnými kritérii nebo výběr vhodné varianty. Prvním krokem multikriteriálního rozhodování je vytvoření množiny kritérií, dále stanovení vah kritérií, normalizace jejich hodnot, dílčí hodnocení variant a nakonec výběr nejvhodnější varianty nebo seřazení všech posuzovaných variant [35].

6.1.1 Praktické získání vah kritérií

Existují tři způsoby, jak prakticky určit kritéria a jejich váhy [36]:

1. **Názor jednoho odborníka**

   Výhodou tohoto postupu je především zkrácení doby získání vah kritérií a počtu zainteresovaných osob. Převažují však nevýhody: expert musí mít vysokou odbornou znalost řešené problematiky, existuje možnost zvolení nesprávné množiny kritérií, navíc může zvolený odborník přecenit nebo podcenit některá z kritérií, názor jednoho člověka není tolik objektivní a vypovídající, a výsledky jsou napadnutelnější.

2. **Názor skupiny odborníků**

   V tomto případě jde nejčastěji o diskuzi mezi vybranými odborníky. Výhodou je větší počet odborných pracovníků, což zajišťuje vyšší objektivitu určení vah i jejich kritérií. Také se snižuje pravděpodobnost výběru nevhodných nebo opomenutí důležitých kritérií. Mezi nevýhody této metody patří zajištění setkání větší skupiny odborníků v jeden čas na jednom místě. Nevýhodou také mohou být rozdílné názory.

3. **Dotazníkové šetření skupiny odborníků**

   Stejně jako v předchozí metodě je výhodou vyšší počet odborníků, tedy i vyšší objektivita kritérií. Dalšími výhodami je nižší časová náročnost, není třeba odborníky svolat v jeden čas na jedno místo, a odborník není při vyplňování dotazníku ovlivněn názory ostatních. Nevýhodou je zpracování dotazníků tak, aby byly jejich výsledky použitelné v multikriteriálním rozhodování.

Pro účely této diplomové práce odborníci hodnotili společně stanovená kritéria do připravené tabulky.

6.1.2 Metody odhadu vah kritérií

V této diplomové práci byl odhad vah kritérií proveden pomocí metody Fullerova trojúhelníku, kterou jsem vybrala, protože je přesnější než bodovací metoda a na vyplnění není pro experty tak časově náročná jako Saatyho matice.

6.1.2.1 Fullerův trojúhelník

Rozhodovateli je předloženo trojúhelníkové schéma, ve kterém je každá dvojice kritérií uvedena pouze jednou (viz obrázek 9) [35].

1	1	1	1	.	.	1
2	3	4	5	.	.	k
	2	2	2	.	.	2
	3	4	5	.	.	k
		3	3	.	.	3
		4	5	.	.	k
			.	.	.	k
					k-2	k-2
					k-1	k
						k-1
						k

Obrázek 9: Schéma Fullerova trojúhelníku

Úkolem rozhodovatele je vybrat z dané dvojice to kritérium, které je pro něj důležitější. Pokud jsou kritéria stejně důležitá, lze vybrat obě. Odhad kritérií získáme ze vztahu [35]:

$$v_i = \frac{p_i}{\sum_{i=p}^{k} p_i},$$

kde v_i = váha kritéria,

p_i = počet vybrání i-tého kritéria,

k = počet kritérií.

6.1.3 Metody hodnocení vah kritérií

Existuje mnoho metod pro hodnocení vah kritérií a fungují na různých principech. Mezi nejčastěji používané patří metoda váženého součtu (WSA), metoda analytického hierarchického procesu (AHP), technika pro řazení preferencí podle podobnosti ideálnímu řešení (TOPSIS), metoda shody a neshody (CDA) a další.

Metoda WSA je založena na konstrukci lineární funkce užitku na stupnici od 0 do 1, kdy 0 označuje nejhorší variantu a 1 variantu nejlepší. Metoda AHP je založena na principu párového porovnání prvků na jednotlivých úrovních hierarchické struktury. Metoda TOPSIS je založena na výběrů varianty, která je založena nejblíže ideální variantě. Metoda shody a neshody (CDA) porovnává alternativy výběru po dvojicích [35][37].

Zvolenou metodou pro stanovení vah kritérií je metoda CDA, kterou vhodně doplňuje Fullerův trojúhelník, a díky porovnávání alternativ po dvojicích je přesnější než metoda WSA a TOPSIS.

6.1.4 CDA

CDA neboli metoda shody a neshody je metodou multikriteriálního rozhodování, která porovnává alternativy výběru po dvojicích. Nejdříve je potřeba minimalizační kritéria převést na maximalizační. Dalším krokem je vytvoření normalizované matice $R = (r_{ij})$, kde se normalizované hodnoty vypočítají podle vzorce [35]:

$$r_{ij} = \frac{y_{ij}}{\left(\sum_{i=1}^{n} y_{ij}^2\right)^{1/2}},$$

kde $i = 1, 2, \dots, n,$

$j = 1, 2, \dots, k.$

Dále vypočteme váženou kriteriální matici $W = (w_{ij})$ jako $w_{ij} = v_j \cdot r_{ij}$, kde v_j je váha j-tého kritéria [35],

$$W = \begin{bmatrix} w_{11}, & w_{12}, & \dots, & w_{1k} \\ w_{21}, & w_{22}, & \dots, & w_{2k} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ w_{p1}, & w_{p2}, & \dots & w_{pk} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} v_1 \cdot r_{11}, & v_2 \cdot r_{12}, & \dots, & v_k \cdot r_{1k} \\ v_1 \cdot r_{21}, & v_2 \cdot r_{22}, & \dots, & v_k \cdot r_{2k} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ v_1 \cdot r_{p1}, & v_2 \cdot r_{p2}, & \dots, & v_k \cdot r_{pk} \end{bmatrix}.$$

Index shody alternativy A s alternativou B je definován jako podíl součtu vah těch kritérií, pro která je hodnocení A větší nebo rovno hodnocení B, a součtu vah kritérií. Pro index shody platí [37]:

$$C_{AB} = \frac{\sum W_j (e_{Aj} \geq e_{Bj})}{\sum W_j}.$$

Index neshody je podíl, kde čitatel je roven maximálnímu rozdílu vážených hodnocení, pro která je hodnocení A menší než hodnocení B, a jmenovatel je roven maximálnímu rozdílu vážených hodnocení všech alternativ pro kritérium vykazující maximální hodnotu čitatele. Pro index neshody platí [37]:

$$D_{AB} = \frac{\max\left(W_j \cdot e_{Bj} - W_j \cdot e_{Aj}\right)(e_{Aj} < e_{Bj})}{max(W_m \cdot e_{im}) - min(W_m \cdot e_{im})},$$

kde $m = j$.

Celkový index shody alternativy A získáme součtem všech indexů shody alternativy A vzhledem ke všem ostatním [37]:

$$C_A = \sum_{j=1}^{J} C_{Aj}\,.$$

Celkový index neshody alternativy A získáme součtem všech indexů neshody alternativy A vzhledem ke všem ostatním [37]:

$$D_A = \sum_{j=1}^{J} D_{Aj}\,.$$

Výsledné hodnoty metody CDA získáme [37]:

$$CDA_i = I - C_i + D_i \ ,$$

Kde I = počet alternativ,

C_i = celkový index neshody alternativy,

D_i = celkový index shody alternativy.

Alternativy seřadíme podle rostoucí (resp. klesající) hodnoty CDA [37].

6.2 Perspektiva zdravotní pojišťovny

Pro výpočet nákladové efektivity z perspektivy zdravotní pojišťovny bylo třeba spočítat bodovou hodnotu výkonu detekce sentinelové uzliny pomocí SPIO. Tento výpočet byl proveden pomocí kalkulačního vzorce pro výpočet bodové hodnoty výkonu v seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Kalkulační vzorec (Z) má následující tvar [38]:

$$Z = A + (minutová\ režie \cdot čas\ výkonu),$$

kde A jsou přímé náklady a vypočítají se dle vzorce:

$$A = (F \cdot G \cdot H) + I + J + (T \cdot U) + (V \cdot X),$$

zkráceně: $A = B + C + D + E.$

Kalkulační vzorec se skládá z několika částí, kterými jsou [38]:

- osobní náklady (B) do kterých je zahrnuta základní minutová sazba v Kč (F), mzdový index nositele výkonu (G) a čas nositele výkonu v minutách (H),
- náklady na jednoúčelové přístroje (C), které se vypočítají pomocí nákladů na amortizaci přístroje (I) (podíl ceny přístroje v Kč včetně DPH (K) a počtu použití přístroje (L), který je podílem celkové doby použití přístroje v minutách (M) a času výkonu v minutách (N), kde (M) je součinem životnosti přístroje v letech (O), počtu pracovních dnů v roce (P) a stanovené doby užívání v hodinách (R)). Mezi náklady na přístroje se počítají i náklady na specifickou údržbu přístroje v Kč včetně DPH (J), které jsou vypočteny jako součin nákladů na specifickou údržbu přístroje za jeden rok (S) a životnosti přístroje v letech (O) dělený počtem použití přístroje (L),
- náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál (D), které jsou součinem ceny jednotky materiálu v Kč včetně DPH (T) a počtu spotřebovaných jednotek materiálu (U),
- náklady na přímo spotřebované léčivé přípravky (E) vypočtené součinem ceny balení léčivého přípravku v Kč s DPH (V) a počtu spotřebovaných balení léčivého přípravku (X).

Celková úhrada zdravotní pojišťovny v Kč se pak vypočítá následovně:

$$Úhrada = Z \cdot hodnota\ bodu.$$

Pokud je součástí výkonu i zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP) nebo zvlášť účtovaný zdravotnický materiál (ZUM), je třeba k úhradě připočítat i jejich hodnotu.

6.3 Analýza nákladové efektivity

Pro účely této diplomové práce je k porovnání nákladů použita analýza nákladové efektivity (CEA), která je popsána dále. Analýza nákladové efektivity se používá v případě, kdy se liší účinnost jednotlivých intervencí, které jsou však zaměřené na stejné onemocnění. Měří klinickou účinnost v přirozených jednotkách (např. fyziologické parametry, čas bez příznaků onemocnění, vedlejší účinky, spokojenost pacienta). Porovnávají se náklady vyjádřené v peněžních jednotkách. Pomocí CEA lze stanovit variantu, která má nejlepší poměr přínosů a nákladů [39].

Kolik peněz je vynaloženo na jednotku efektu vypočítáme pomocí vzorce:

$$CEA = \frac{C}{E} \ ,$$

kde *E* je efekt varianty v naturálních či nenaturálních jednotkách a *C* označuje náklady na intervenci v peněžních jednotkách [20].

Jelikož jsou z pohledu MOÚ kalkulovány pouze náklady, které se pro jednotlivé metody liší, je výstupem CEA přírůstkový poměr nákladů a efektivnosti (ICER=incremental cost effectiveness ratio), který lze vypočítat podílem rozdílu nákladů daných léčebných intervencí a rozdílu jejich efektů:

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

kde C_1 jsou náklady komparátoru a C_2 náklady na novou technologii, E_1 efekt komparátoru a E_2 efekt nové technologie [20].

Metody srovnávané v této diplomové práci jsou metodami diagnostickými, nelze tedy jako klinický efekt použít kvalitu života, protože pacient mezi uvedenými metodami nevnímá rozdíl (přínos). Klinickým efektem u diagnostických metod je především kvalita vlastní diagnózy a dále například zvýšení komfortu pacienta nebo operatéra, snížení doby získání diagnózy nebo snížení expozice pacienta nebo personálu nebezpečnému záření. Pro účel této diplomové práce bude efekt stanoven pomocí multikriteriálního rozhodování [20].

6.4 Analýza citlivosti

Analýza citlivosti identifikuje zdroje nepřesnosti a nejistoty hodnocení a kvantifikuje a prověřuje jejich vliv na hodnotu výsledku. Účelem je posoudit, zda není výsledek nadměrně citlivý na nepřesnosti v počátečních parametrech [24].

Byla provedena jednocestná analýza citlivosti, při které dochází ke změně proměnlivých vstupních parametrů. Pozměňována byla všechna kritéria vstupující do multikriteriálního rozhodování kromě vystavení radioaktivnímu záření a vizuální identifikace sentinelové uzliny, protože tato kritéria jsou neměnná. Ta kritéria, která byla hodnocena subjektivně body, tedy obsluhovatelnost, bolestivost aplikace zobrazovací látky a organizace operačního programu, byla pozměněna o -3 až +3 body do minimální hodnoty 0 bodů a maximální hodnoty 10 bodů. Kritérium časové náročnosti aplikace detekční látky a náklady byly pozměněny o -30 až +30 procent.

7 Výsledky

V této kapitole jsou předloženy výsledky analýzy klinické efektivity získané pomocí rešerše, multikriteriálního rozhodování, analýzy efektivnosti nákladů a citlivostní analýzy.

Praktická část této diplomové práce byla realizována v MOÚ, kde jsem sledovala jak výkony na oddělení nukleární medicíny, aplikaci Sienny+® na ambulanci, tak detekci sentinelové uzliny a operaci prsu na chirurgickém sále. Přítomna jsem nebyla pouze při použití vitálního barvení patentní modří, které není předem naplánované. Nákladové položky jsem konzultovala s vedoucí úseku zdravotních pojišťoven MOÚ, která mě dále odkázala pro zjištění technických parametrů na další pracovníky MOÚ.

7.1 Klinická efektivita

V tabulce 5 je zobrazen souhrn míry identifikace sentinelové uzliny srovnávaných metod zjištěné pomocí rešerše, a to jak poměrem pacientů, u kterých byla metoda úspěšná a celkového počtu pacientů zařazených do studie, tak v procentech.

Tabulka 5: Klinická efektivita (výsledky literární rešerše)

Publikace	Lymfo-scintigrafie/ gamasonda	Sienna+®/ SentiMag	Lymfoscintigrafie/ gamasonda +patentní modř
Magnetická detekce sentinelových uzlin u karcinomu prsu metodou SentiMag [26]	20/20	20/20	1/2
	100 %	100 %	50 %
The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer [28]	113/118	116/118	
	95,76 %	98,31%	
The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment [29]	191/193	189/193	
	98,96 %	97,93 %	
The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope [30]	146/150	147/150	
	97,33 %	98 %	
Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus stanadard technique: the SentiMag Multicentre Trial [31]	152/160	151/160	
	95 %	94,38 %	
Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles versus radioisotope: The French Sentimag feasibility trial [27]	103/108	105/108	43/45
	95,37 %	97,22 %	95,56 %
Celkový počet pacientů	725/749	728/749	44/47
Celková účinnost	**96,8 %**	**97,2 %**	**93,62 %**

Výsledkem rešerše je hodnota klinické účinnosti všech tří porovnávaných metod, kdy nejvyšší účinnosti dosáhla nová metoda detekce sentinelové uzliny (Sienna+®/SentiMag) 97,2 %. V 96,8 % bylo dosaženo úspěšné identifikace sentinelové uzliny standardní metodou lymfoscintigrafie/gamasonda. Metoda lymfoscintigrafie/gamasonda doplněná aplikací patentní modře vykazovala úspěšnou identifikaci sentinelové uzliny v 93,62 %, ovšem počet zkoumaných pacientek byl pouze 47, zjištěná účinnost tedy může být zatížena vyšší chybou. I z rešerše se potvrdilo, že použití patentní modře je pouze doplňkové.

7.2 Multikriteriální hodnocení

Pro účely této diplomové práce byla kritéria stanovena pomocí dvou odborníků z Masarykova onkologického ústavu, kteří jako jediní v ČR mají zkušenost se všemi třemi srovnávanými metodami. Těmito odborníky jsou doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D., lékař oddělení chirurgické onkologie, a doc. MUDr. Vuk Fait, CSc., vedoucí lékař oddělení chirurgické onkologie a vedoucí úseku mammokutánní onkochirurgie lůžkového oddělení B. Oba experti jsou spoluautory pilotní studie Magnetická detekce sentinelových uzlin u karcinomu prsu metodou SentiMag [26]. Srovnáváno bylo šest kritérií, z nich tři byly ohodnoceny subjektivně experty. Mezi objektivní kritéria patří vystavení radioaktivnímu záření, vizuální identifikace sentinelové uzliny a časová náročnost aplikace zobrazovací látky. Radioaktivnímu záření jsou vystaveny pacientky podstupující detekci sentinelové uzliny pomocí radionuklidu, který je aplikován na oddělení nukleární medicíny. Vizuálně identifikovat detekovanou uzlinu lze za použití patentní modře nebo detekční látky Sienna+®, která uzliny barví hnědě. Časová náročnost aplikace zobrazovací látky je z hlediska chirurga u standardní metody nulová, protože detekční látka je aplikována na oddělení nukleární medicíny radiologem. Aplikace Sienny+® provádí chirurg na ambulanci a patentní modř se aplikuje přímo na chirurgickém sále. Subjektivními kritérii jsou obsluhovatelnost (náročnost obsluhy detektoru, nutnost kalibrace sondy, manipulace se sondou, přídatné funkce), bolestivost aplikace zobrazovací látky (zkušenost s reakcí pacientek při aplikaci látky) a náročnost organizace operačního programu (jeho příprava, kooperace s jinými odděleními nemocnice, možnost zpoždění operace). Hodnoty subjektivních kritérií experti vyplnili do tabulky 6, jejíž součástí bylo i bodové hodnocení těchto kritérií.

Tabulka 6: Hodnocení kritérií (prázdná tabulka, která byla předložena k vyplnění expertům)

	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazo-vací látky
izotop/ gamasonda		ANO	NE			0 min
izotop +patentní modř/ gamasonda		ANO	ANO			5 min
Sienna/ SentiMag		NE	ANO			10 min

Kritérium	Body
Obsluhovatelnost	
Vystavení radioaktivnímu záření	
Vizuální identifikace SN	
Bolestivost aplikace zobrazovací látky	
Organizace operačního programu	
Časová náročnost aplikace zobrazovací látky	

Výsledky ohodnocení a bodování obou expertů jsou zobrazeny v tabulce 7 a 8.

Tabulka 7: Hodnocení kritérií Expertem 1

	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazova-cí látky
izotop/ gamasonda	8	ANO	NE	8	6	0 min
izotop +patentní modř/ gamasonda	8	ANO	ANO	8	7	5 min
Sienna/ SentiMag	5	NE	ANO	4	8	10 min

Kritérium	Body
Obsluhovatelnost	9
Vystavení radioaktivnímu záření	2
Vizuální identifikace SN	6
Bolestivost aplikace zobrazovací látky	5
Organizace operačního programu	8
Časová náročnost aplikace zobrazovací látky	7
Součet	37

Tabulka 8: Hodnocení kritérií Expertem 2

	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazova-cí látky
izotop/ gamasonda	10	ANO	NE	9	7	0 min
izotop +patentní modř/ gamasonda	8	ANO	ANO	7	7	5 min
Sienna/ SentiMag	7	NE	ANO	4	9	10 min

Kritérium	Body
Obsluhovatelnost	9
Vystavení radioaktivnímu záření	3
Vizuální identifikace SN	6
Bolestivost aplikace zobrazovací látky	5
Organizace operačního programu	7
Časová náročnost aplikace zobrazovací látky	4
Součet	34

V tabulce 9 jsou zobrazeny průměrné hodnoty kritérií vypočítané jako průměr z hodnocení obou expertů.

Tabulka 9: Průměrné hodnocení kritérií

Kritéria hodnocení	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazova-cí látky
izotop/ gamasonda	9	1	0	8,5	6,5	0
izotop +patentní modř/ gamasonda	8	1	1	7,5	7	5
Sienna/SentiMag	6	0	1	4	8,5	10

V tabulce 10 jsou zobrazeny váhy kritérií Experta 1 vypočítané pomocí Fullerova trojúhelníku.

Tabulka 10: Fullerův trojúhelník, Expert 1

1	1	1	1	1	Kritérium	Počet opakování	Váha kritéria
2	3	4	5	6	1	5	0,3333
	2	2	2	2	2	0	0
	3	4	5	6	3	2	0,1333
		3	3	3	4	1	0,0667
		4	5	6	5	4	0,2667
			4	4	6	3	0,2
			5	6	Suma	15	1
				5			
				6			

V tabulce 11 jsou zobrazeny váhy kritérií Experta 2 vypočítané pomocí Fullerova trojúhelníku.

Tabulka 11: Fullerův trojúhelník, Expert 2

1	1	1	1	1	Kritérium	Počet opakování	Váha kritéria
2	3	4	5	6	1	5	0,3333
	2	2	2	2	2	0	0
	3	4	5	6	3	3	0,2
		3	3	3	4	2	0,1333
		4	5	6	5	4	0,2667
			4	4	6	1	0,0667
			5	6	Suma	15	1
				5			
				6			

Tabulka 12 zobrazuje průměrné váhy kritérií, kdy nejvyšší váhu má kritérium obsluhovatelnost, dále organizace operačního programu, vizuální identifikace sentinelové uzliny, časová náročnost aplikace zobrazovací látky a následně bolestivost aplikace zobrazovací látky. Kritérium vystavení radioaktivnímu záření má váhu 0.

Tabulka 12: Průměrné váhy kritérií

Váhy kritérií	Obsluhova-telnost	Vystavení radioaktivní-mu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazova-cí látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazova-cí látky
Fullerův trojúhelník	0,3333	0,0000	0,1667	0,1000	0,2667	0,1333

Hodnoty uvedené v tabulce 9 a 12 byly dále použity jako vstupní parametry v metodě CDA.

Prvním krokem je převedení hodnot kritérií na maximalizační. Toto je třeba provést u kritéria Vystavení radioaktivnímu záření, které je nežádoucí. Jedná se tedy o minimalizační kritérium, kde NE je nahrazenou nulou a ANO jedničkou. Dalším minimalizačním kritériem je Časová náročnost aplikace zobrazovací látky, kde požadujeme co nejkratší čas aplikace. Bolestivost aplikace zobrazovací látky sice také požadujeme co nejmenší, ale hodnoty byly vyplněny v tom smyslu, že čím nižší bolestivost, tím lepší (vyšší číslo). Převedení na maximalizační kritéria je zaznamenáno v tabulce 13.

Tabulka 13: Převedení hodnot kritérií na maximalizační

	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazo-vací látky
izotop/ gamasonda	9	-1	0	8,5	6,5	0
izotop +patentní modř/ gamasonda	8	-1	1	7,5	7	-5
Sienna/SentiMag	6	0	1	4	8,5	-10

V tabulce 14 jsou umocněny hodnoty z tabulky 13 a jsou sečteny hodnoty sloupců.

Tabulka 14: Umocněné hodnoty

	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazovací látky
izotop/ gamasonda	81	1	0	72,25	42,25	0
izotop +patentní modř/ gamasonda	64	1	1	56,25	49	25
Sienna/SentiMag	36	0	1	16	72,25	100
Součet	181	2	2	144,5	163,5	125

V dalším kroku je sestavena normalizovaná matice (tabulka 15), a to vydělením hodnot z tabulky 13 odmocninou ze součtu sloupců tabulky 14.

Tabulka 15: Normalizovaná matice

Normalizovaná matice	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazovací látky
izotop/ gamasonda	0,6690	-0,7071	0,0000	0,7071	0,5083	0,0000
izotop +patentní modř/ gamasonda	0,5946	-0,7071	0,7071	0,6239	0,5474	-0,4472
Sienna/SentiMag	0,4460	0,0000	0,7071	0,3328	0,6648	-0,8944

Následně sestavíme váženou kriteriální matici vynásobením hodnot normalizované matice váhami kritérií vypočtenými pomocí Fullerova trojúhelníku (tabulka 16).

Tabulka 16: Vážení kriteriální matice

Vážená kriteriální matice	Obsluho-vatelnost	Vystavení radio-aktivnímu záření	Vizuální identifikace SN	Bolestivost aplikace zobrazovací látky	Organizace operačního programu	Časová náročnost aplikace zobrazovací látky
izotop/ gamasonda	0,2230	0	0	0,0707	0,1356	0
izotop +patentní modř/ gamasonda	0,1982	0	0,1179	0,0624	0,1460	-0,0596
Sienna/SentiMag	0,1487	0	0,1179	0,0333	0,1773	-0,1193

Dalším krokem je výpočet indexu shody, který je součtem vah kritérií, jejichž hodnoty varianty vážené kriteriální matice jsou větší nebo rovny srovnávané variantě. Provedeme součet indexů shody (tabulka 17).

Tabulka 17: Index shody

Index shody	izotop/ gamasonda	izotop +patentní modř/ gamasonda	Sienna/ SentiMag	Součet indexů shody
izotop/gamasonda	1	0,5667	1	2,1333
izotop+patentní modř/ gamasonda	0	1	0,7333	2
Sienna/SentiMag	0	0	1	2

Znovu pracujeme s váženou kriteriální maticí. Porovnáváme proti sobě hodnoty jednotlivých kritérií vždy dvou zkoumaných diagnostických metod. V případě, že je hodnota kritéria první srovnávané metody menší než hodnota kritéria druhé srovnávané diagnostické metody, provedeme rozdíl hodnot konkrétního kritéria. Tyto rozdíly uvedeme do tabulky 18. V této tabulce zjistíme v každém řádku maximální hodnotu (maximální hodnota řádku). Dále vybereme maximální (celkové maximum) a minimální (celkové minimum) hodnotu z hodnot uvedených v tabulce 18 a provedeme rozdíl celkového maxima a minima. Index neshody vypočteme jako podíl maximální hodnoty řádku a rozdílu celkového maxima a minima.

Tabulka 18: Index neshody 1

Index neshody	Obslu-hova-telnost	Vystave-ní radio-aktivní-mu záření	Vizuál-ní iden-tifikace SN	Bolesti-vost aplikace zobrazo-vací látky	Organi-zace operač-ního progra-mu	Časová náročnost aplika-ce zobra-zovací látky	Maxi-mální hodno-ta řádku	Index neshody
izotop/ gamasonda + izotop +patentní modř/ gamasonda			0,1179		0,0104		0,1179	1,0623
izotop/ gamasonda + Sienna/ SentiMag			0,1179		0,0417		0,1179	1,0623
izotop+patentní modř/ gamasonda + izotop/ gamakamera	0,0248			0,0083		0	0,0596	0,5375

izotop+patentní modř/ gamasonda + Sieanna/ SentiMag					0,0313		0,0313	0,2820
Sienna/ SentiMag + izotop/ gamasonda	0,0743			0,0374		0	0,1193	1,0750
Sienna/ SentiMag + izotop +patentní modř/ gamasonda	0,0496			0,0291		0,0596	0,0596	0,5375
celkové maximum	0,1193							
celkové minimum	0,0083							
rozdíl celkového maxima a celkového minima	0,1109							

Výsledné hodnoty indexů neshody převedeme do tabulky 19 a provedeme součet indexů neshody v řádcích.

Tabulka 19: Index neshody 2

Index neshody	izotop/ gamasonda	izotop+patentní modř/gamasonda	Sienna/SentiMag	Součet indexů neshody
izotop/gamasonda	1	1,0623	1,0623	3,1246
izotop+patentní modř/gamasonda	0,5375	1	0,2820	1,8195
Sienna/SentiMag	1,0750	0,5375	1	2,6125

Výsledek metody CDA je zobrazen v tabulce 20. Nejlepšího výsledku dosáhla metoda detekce pomocí izotopu v kombinaci s patentní modří, následuje metoda Sienna/SentiMag nová metoda a nakonec standardně používaná metoda izotop/gamasonda.

Tabulka 20: Výsledky CDA

izotop/gamasonda	2,0087
izotop+patentní modř/gamasonda	3,3472
Sienna/SentiMag	2,2542

7.3 Perspektiva zdravotní pojišťovny

Výše úhrady jednotlivých zdravotních výkonů v bodech schvaluje pracovní skupina k seznamu výkonů Ministerstva zdravotnictví České republiky na základě předloženého registračního listu zdravotního výkonu, ve kterém jsou uvedeny veškeré materiálové náklady, personální obsazení a časová náročnost výkonu. Další údaje potřebné ke kalkulaci bodové hodnoty výkonu jsou dány metodikou Ministerstva zdravotnictví. Pro výpočet hodnoty výkonu v korunách se používá aktuálně platná Vyhláška č. 273/2015 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulační omezení pro rok 2016.

V tabulce 21 jsou uvedeny jednotlivé části kalkulačního vzorce, jejichž hodnota je buď stanovena dle dokumentu popisujícího kalkulační vzorec, nebo byla zjištěna z pracovní verze registračního listu výkonu. Základní minutová sazba je stanovena na 2,216 Kč za minutu práce lékaře a jiného vysokoškolsky vzdělaného pracovníka. Mzdový index nositele výkonu je pro tento výkon stanoven na 3,5 (lékař, zubní lékař, farmaceut se speciální způsobilostí nebo se zvláštní odbornou způsobilostí). Čas nositele výkonu je v tomto případě stejně jako čas výkonu 40 minut. Pořizovací cena přístroje je 894 432 Kč, jeho životnost, uvedená v registračním listu výkonu, je 3 roky. Počet pracovních dnů za rok je dle dokumentu popisujícího kalkulační vzorec 240. Stanovená doba užívání se rozlišuje dle ceny přístroje. Do 1 milionu Kč jsou to 4 hodiny denně. Náklady na specifickou údržbu přístroje jsou dle informace zástupce výrobce 0,00 Kč za rok. Dodavatel zaručuje, že zakoupený nový přístroj SentiMag nebude mít vady materiálu a řemeslného provedení, a podle svého uvážení opraví nebo vymění každý přístroj SentiMag, u kterého by se při použití za správných podmínek taková závada objevila [17][38].

Tabulka 21: Části kalkulačního vzorce

Osobní náklady	
Osobní náklady nositele výkonu (B)	$F \cdot G \cdot H$
Základní minutová sazba (F)	2,216 Kč
Mzdový index nositele výkonu (G)	3,5
Čas nositele výkonu (H)	40 min
Přístroje	
Náklady na jednoúčelové přístroje (C)	$I + J$
Náklady na amortizaci přístroje (I)	$\frac{K}{L}$
Náklady na specifickou údržbu přístroje (J)	$\frac{S \cdot O}{L}$
Cena přístroje (K) včetně DPH	894 432 Kč
Počet použití přístroje (L)	$\frac{M}{N}$
Celková doba použití přístroje (M)	$0 \cdot P \cdot R$
Čas výkonu (N)	40 min

Životnost přístroje v letech (O)	3	
Počet pracovních dnů v roce (P)	240	
Stanovená doba užívání přístroje (R)	4 hod/denně	
Náklady na specifickou údržbu přístroje za jeden rok (S)	0 Kč	
Přímo spotřebovaný zdravotnický materiál		
Náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál (D)	$T \cdot U$	
Cena jednotky materiálu (T)	Kryt na sondu k přístroji	50 Kč
	Jednorázové nemagnetické nástroje	252 Kč
	Injekční stříkačka 5 ml (šroubovací uzávěr)	86,63 Kč
	Aplikační jehla	13 Kč
	Rukavice chirurgické sterilní	6,81 Kč
Počet spotřebovaných jednotek materiálu (U)	Kryt na sondu k přístroji	1
	Jednorázové nemagnetické nástroje	1
	Injekční stříkačka 5 ml (šroubovací uzávěr)	0,1
	Aplikační jehla	1
	Rukavice chirurgické sterilní	1
Přímo spotřebované léčivé přípravky		
Náklady na přímo spotřebované léčivé přípravky (E)	$\mathrm{V} \cdot \mathrm{X}$	
Cena balení léčivého přípravku (V)	Fyziologický roztok	8,43 Kč
Počet spotřebovaných balení léčivého přípravku (X)	Fyziologický roztok	0,2 ml

Osobní náklady nositele jsou vypočítány jako součin základní minutové sazby v Kč (F), mzdového indexu nositele (G) a času nositele výkonu v minutách (H). Výsledek tohoto součinu je 310,24 Kč.

$$B = F \cdot G \cdot H \text{ , } tedy$$

$$B = 2{,}216 \cdot 3{,}5 \cdot 40 = 310{,}24 \text{ .}$$

Náklady na jednoúčelové přístroje jsou vypočteny jako součet nákladů na amortizaci přístrojů (I) a nákladů na specifickou údržbu přístrojů (J). Celková doba použití přístroje (M) musí být převedena na minuty. Celkové náklady na jednoúčelové přístroje jsou 207,044 Kč, ale jelikož přístroj je použit pouze poloviční dobu z trvání výkonu, musíme celkové náklady vydělit dvěma. Po této úpravě jsou celkové náklady na jednoúčelové přístroje 103,52 Kč.

$$C = I + J \text{ ,}$$

$$C = \frac{K}{L} + \frac{S \cdot O}{L} = \frac{K}{\frac{M}{N}} + \frac{S \cdot O}{\frac{M}{N}} = \frac{K}{\frac{0 \cdot P \cdot R}{N}} + \frac{S \cdot O}{\frac{0 \cdot P \cdot R}{N}},$$

$$C = \frac{894432}{\frac{3 \cdot 240 \cdot 4 \cdot 60}{40}} + \frac{0 \cdot 3}{\frac{3 \cdot 240 \cdot 4 \cdot 60}{40}} = \frac{894432}{\frac{172800}{40}} + \frac{0}{\frac{172800}{40}} = 207{,}044 \text{ ,}$$

$$\frac{207{,}044}{2} = 103{,}52 \text{ .}$$

Náklady na přímo spotřebovaný materiál jsou vypočteny jako součin ceny jednotky materiálu (T) a počtu spotřebovaných jednotek materiálu (U). Výsledkem je náklad 330,473 Kč.

$$D = T \cdot U \text{ ,}$$

$$D = 50 \cdot 1 + 252 \cdot 1 + 86{,}63 \cdot 0{,}1 + 13 \cdot 1 + 6{,}81 \cdot 1 = 330{,}473 \text{ .}$$

Náklady na přímo spotřebované léčivé přípravky jsou vypočítány jako součin ceny balení léčivého přípravku (V) a počtu spotřebovaných balení léčivého přípravku (X). Celkové náklady na přímo spotřebované léčivé přípravy jsou 1,69 Kč.

$$E = V \cdot X \text{ ,}$$

$$E = 8{,}43 \cdot 0{,}2 = 1{,}69 \text{ .}$$

Součtem osobních nákladů nositele výkonu, nákladů na jednoúčelové přístroje, nákladů na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál a nákladů na přímo spotřebované léčivé přípravky získáme celkové přímé náklady, které jsou 745,92 Kč.

$$A = B + C + D + E \text{ ,}$$

$$A = 310{,}24 + 103{,}52 + 330{,}473 + 1{,}69 = 745{,}923 \text{ .}$$

Bodová hodnota výkonu je 745,92 Kč, čas výkonu je 40 minut a sazba režie výkonu, který spadá pod autorskou odbornost 511 (chirurgie - skupina 1), je 5,42 bodu za jednu minutu času výkonu, hodnota bodu je 1,03 Kč.

$$\text{Úhrada} = [745{,}92 + (40 \cdot 5{,}42)] \cdot 1{,}03,$$

$$\text{Úhrada} = 992\ K\text{č}\,.$$

K tomuto výkonu patří i ZUM v hodnotě 11 000 Kč bez DPH (cena výrobce). Cena s DPH 21 % a obchodní přirážkou 10 %, kterou připouští zdravotní pojišťovna, je 14 641 Kč. V tabulce 22 ([40]) jsou uvedeny celkové úhrady zdravotní pojišťovny za jednotlivé výkony.

Tabulka 22: Úhrada ZP

Výkon		Čas výkonu [min]	Bodová hodnota	Hodnota bodu [Kč]	ZULP/ZUM [Kč]	Úhrada celkem [Kč]
Standardní metoda	Scintigrafie sentinelové uzliny (47275)	135	3518	1,03	2 017	5 974,26
	Radiačně navigovaný chirurgický výkon (47277)	15	324		0	
Nová metoda	Peroperační detekce sentinelové uzliny pomocí magnetickýma nanočástic oxidu železa	40	992		14 641	15 662,76

7.4 Perspektiva poskytovatele zdravotní péče

Nákladové položky z pohledu poskytovatele zdravotní péče jsou zobrazeny v tabulkách 25, 26 a 27 a jsou vyčísleny pouze ty, v kterých se jednotlivé metody liší. Za rok 2016 bylo provedeno 897 scintigrafií sentinelové uzliny a 1114 radiačně navigovaných chirurgických výkonů. Na úklid a likvidaci odpadu z oddělení nukleární medicíny je za měsíc vynaloženo 30 000 Kč. Masarykův onkologický ústav nakoupil scintilační kameru za 12 400 000 Kč a gamasondu za 600 000 Kč. Náklady na údržbu scintilační kamery jsou 620 000 Kč/rok a gamasondy 9 000 Kč/rok. Roční bezpečnostní kontroly vyjdou na 30 000 Kč. Spotřeba elektrické energie byla kalkulována z dostupných údajů.

Pro výpočet osobních nákladů byly použity statistické údaje z ÚZIS z dokumentu Průměrný měsíční plat zaměstnanců ve zdravotnictví pro rok 2013 [41]. Od průměrných hrubých platů byl odečten příplatek za práce přesčas a pracovní pohotovost a po vynásobení dvanácti měsíci jsme získali roční hrubý plat. Tento jsme povýšili o povinné odvody zaměstnavatele na sociální a zdravotní pojištění (tj. o 34 %). Průměrné měsíční hrubé platy a upravená roční hrubá mzda jsou zobrazeny v tabulce 23.

Tabulka 23: Průměrné měsíční a roční hrubé platy

	Lékaři a zubní lékaři	Všeobecné sestry a porodní asistentky	Zdravotničtí pracovníci, lékaři s odbornou a specializovanou způsobilostí (ZPSZ)
Průměrný měsíční plat	58 835 Kč	28 707 Kč	28 645 Kč
Průměrný měsíční hrubý plat bez příplatku	51 529 Kč	27 574 Kč	28 035 Kč
Roční hrubý plat + 34 % odvody zaměstnavatele	828 586 Kč	443 390 Kč	450 803 Kč

Průměrný hodinový výdělek jsem vypočítala jako podíl ročního hrubého platu a počtu odpracovaných hodin. Rok 2015 měl 251 pracovních dní. Po vyčerpání 25 dnů dovolené měl rok 2015 celkem 1808 pracovních hodin. Vypočítané celkové průměrné hodinové výdělky jsou zobrazeny v tabulce 24.

Tabulka 24: Průměrný hodinový výdělek

	Lékaři a zubní lékaři	Všeobecné sestry a porodní asistentky	Zdravotničtí pracovníci, lékaři s odbornou a specializovanou způsobilostí (ZPSZ)
Průměrný hodinový výdělek	458,29 Kč	245,24 Kč	249,34 Kč

V tabulce 25 lze vidět náklady z perspektivy MOÚ na detekci pomocí lymfoscintigrafie, která je standardně používanou metodou.

Tabulka 25: Náklady na lymfoscintigrafii

Lymfoscintigrafie	
Nákladová položka	**1 výkon [Kč]**
Technecium 0,5 ml	1 146,20
Radiologický asistent (30 min)	124,67
Diplomovaný specialista (30 min)	124,67
Radiolog (45 min)	343,72
Úklid a odpad – oddělení nukleární medicíny/měsíc	108,30
Cena scintilační kamery	1 727,98
Cena gamasondy	134,65
Náklady na údržbu gamasondy	691,19
Náklady na údržbu scintilační kamery	8,08
Bezpečnostní kontroly	26,93
Elektrická energie scintilační kamery	4,50
Celkové náklady	**4 440,89**

V tabulce 26 jsou zobrazeny náklady na detekci pomocí lymfoscintigrafie v kombinaci s vitálním barvením patentní modří.

Tabulka 26: Náklady na lymfoscintigrafii v kombinaci s patentní modří

Lymfoscintigrafie + patentní modř	
Nákladová položka	**1 výkon [Kč]**
Technecium 0,5 ml	1 146,20
Patentní modř	1 210,00
Stříkačka na modř	15,00
Radiologický asistent (30 min)	124,67
Diplomovaný specialista (30 min)	124,67
Radiolog (45 min)	343,72
Úklid a odpad – oddělení nukleární medicíny	108,30
Cena scintilační kamery	1 727,98
Cena gamasondy	134,65
Náklady na údržbu gamasondy	691,19

Náklady na údržbu scintilační kamery	8,08
Bezpečnostní kontroly	26,93
Elektrická energie scintilační kamery	4,50
Lékař (5 min)	38,19
Jehla	0,88
Celkové náklady	**5 704,96**

V tabulce 27 jsou zaznamenány náklady spojené s novou metodou detekce sentinelové uzliny.

Tabulka 27: Náklady na novou metodu (Sienna/SentiMag)

Sienna+SentiMag	
Nákladová položka	**1 výkon [Kč]**
Sienna 2 ml	14 641,00
Fyziologický roztok 3 ml	3,18
Filtrační jehla	13,00
Stříkačka	11,04
Černá jehla	0,64
Jednorázové nástroje	252,00
Lékař (10 min)	76,38
Sestra (3 min)	12,26
Cena SentiMagu	267,63
Celkové náklady	**15 277,14**

7.5 Analýza nákladové efektivity

Pro výpočet nákladové efektivity byl jako efekt použit výsledek multikriteriálního rozhodování a náklady vypočítané jak z pohledu MOÚ, tak zdravotní pojišťovny (tabulka 28).

Tabulka 28: Efekt a náklady

	Efekt	**Náklady MOÚ [Kč]**	**Náklady ZP [Kč]**
izotop/gamasonda	2,0087	4 440,89	5 974,26
izotop+patentní modř/ gamasonda	3,3472	5 704,96	5 974,26
Sienna+®/SentiMag	2,2542	15 277,14	15 662,76

Náklady z perspektivy zdravotní pojišťovny, tj. úhrady za jednotlivé zdravotní výkony v korunách, byly spolu s efektem dosazeny do vzorce pro výpočet CEA:

$$CEA = \frac{C}{E}.$$

Tabulka 29: Výsledek CEA

	CEA ZP [Kč]
izotop/gamasonda	2 974,19
izotop+patentní modř/gamasonda	1 784,85
Sienna+®/SentiMag	6 948,26

Z pohledu zdravotní pojišťovny je nákladově nejefektivnější metoda izotop+patentní modř/gamasonda, metoda standardní (izotop/gamasonda) je 1,7 krát méně nákladově efektivní a metoda nová (Sienna/SentiMag) je 3,9 krát méně nákladově efektivní. Tento výsledek je ovlivněn náklady na metodu izotop+patentní modř/gamasonda, které jsou z perspektivy zdravotní pojišťovny nižší proto, že pojišťovna nehradí patentní modř.

Jak lze vidět v tabulce 28, náklady na metodu Sienna+®/SentiMag jsou vyšší než náklady na metodu izotop+patentní modř/gamasonda a efekt nové metody je nižší, výpočet ICER tudíž nemá pro porovnání těchto dvou metod smysl. ICER byl tedy počítán pouze pro porovnání nové metody (Sienna+®/SentiMag) s metodou standardně používanou (izotop+patentní modř/gamasonda). Náklady a efekt z perspektivy MOÚ z tabulky 28 byly dosazeny do vzorce pro výpočet ICER:

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}.$$

Tabulka 30: Výsledek ICER

	ICER MOÚ
Sienna+®/SentiMag vs. izotop/gamasonda	44 139,51

Jednotka zlepšení efektu zjištěného z multikriteriálního rozhodování u metody Sienna+®/SentiMag oproti metodě izotop/gamasonda je ohodnocena na 44 139,51 Kč, to je téměř patnáctkrát více než ohodnocení jednotky efektu pro metodu izotop/gamasonda z perspektivy zdravotní pojišťovny.

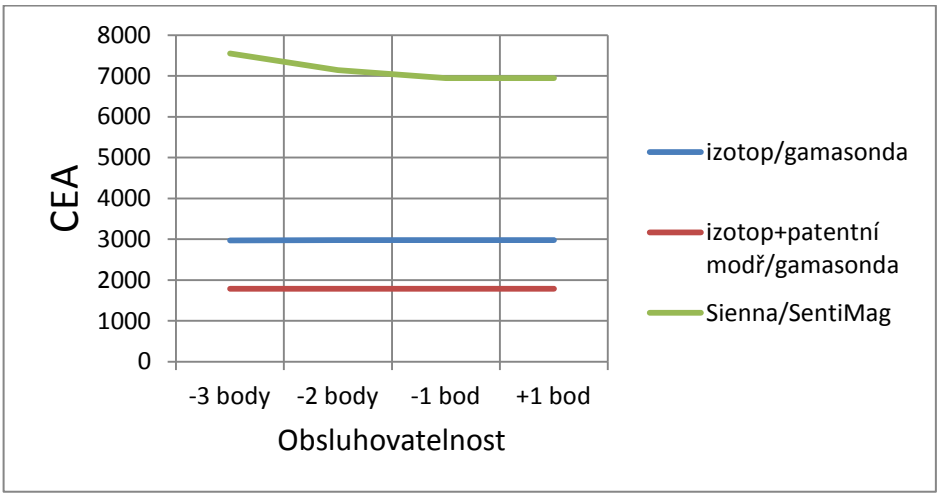
7.6 Analýza citlivosti

V analýze citlivosti byly pozměněny hodnoty kritérií vstupujících do multikriteriálního hodnocení o -3 až +3 body nebo o -30 až +30 %.

7.6.1 Perspektiva zdravotní pojišťovny

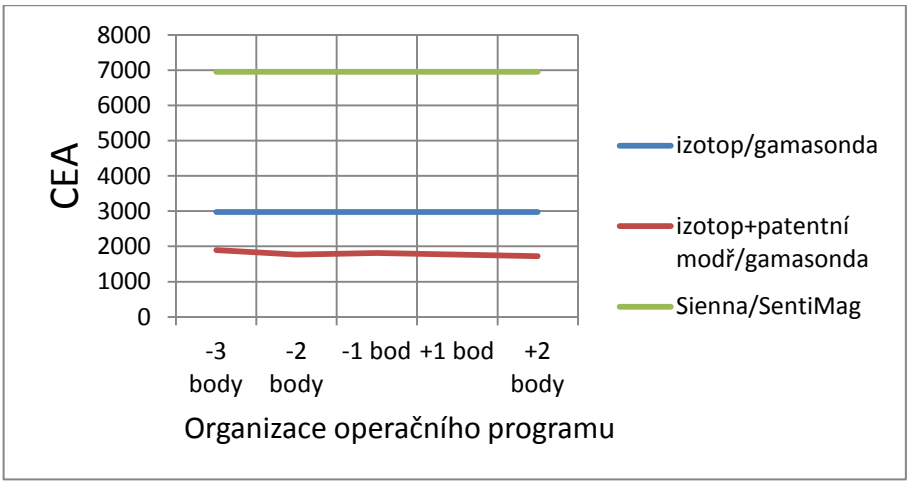
Výsledky multikriteriálního rozhodování byly dosazeny do vzorce pro výpočet nákladové efektivity, kde hrají roli jmenovatele, zatímco v čitateli jsou náklady z perspektivy zdravotní pojišťovny v základní hodnotě. Kritéria byla vůči základní hodnotě upravována o -3 až +3 body, pokud však některé z kritérií dosáhlo maxima (10 bodů) či minima (0 bodů) hodnotící stupnice dříve než je maximální rozsah úprav (-3 až +3 body), nebylo s těmito hodnotami již dále počítáno.

Závislost CEA na změně kritéria obsluhovatelnost lze vidět na grafu 1. V případě podhodnocení kritéria obsluhovatelnosti přístroje SentiMag o více než 1 bod dochází k zhoršení výsledku CEA až o necelých 9 %.



Graf 1: ZP - závislost CEA na změně kritéria obsluhovatelnost

Závislost CEA na změně kritéria organizace operačního programu lze vidět na grafu 2. Výsledek analýzy nákladové efektivity je změnou tohoto kritéria ovlivněn pouze u metody izotop+patentní modř/gamasonda a to nárůstem CEA o necelých 6 % při negativnějším hodnocení kritéria organizace operačního programu.



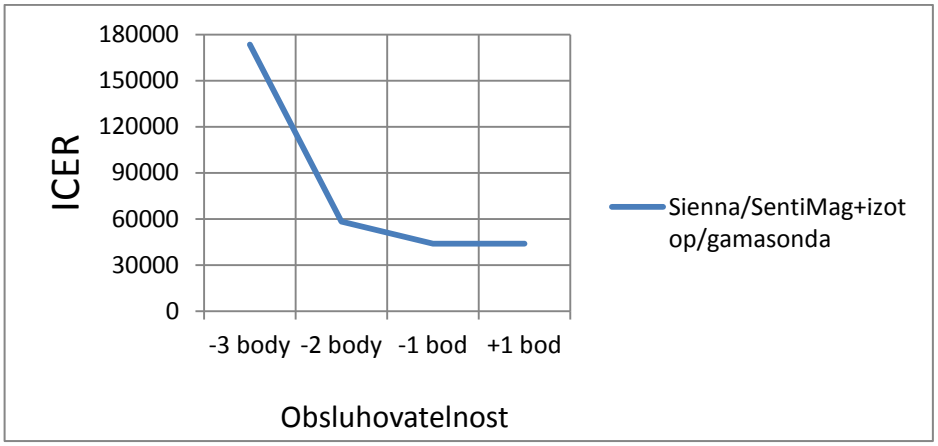
Graf 2: ZP - závislost CEA na změně kritéria organizace operačního programu

U dalších z kritérií zahrnutých do multikriteriálního rozhodování nebyla změna CEA statisticky významná, tedy byla menší než 5 %.

7.6.2 Perspektiva poskytovatele zdravotní péče

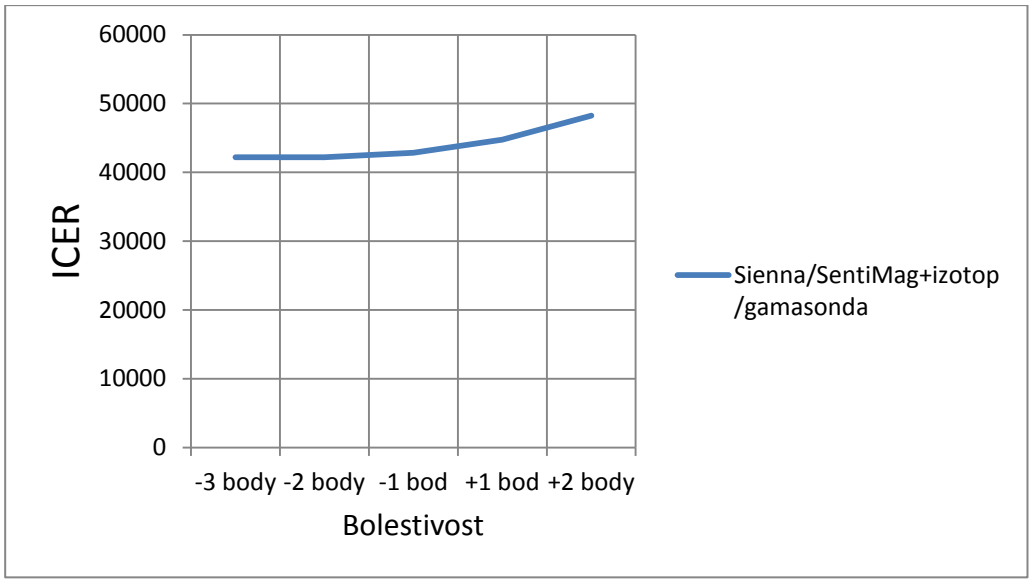
Hodnoty multikriteriálního rozhodování upravené pro účely analýzy citlivosti byly dosazeny do vzorce pro výpočet ICER, kde hrají roli jmenovatele, náklady z perspektivy poskytovatele zdravotní péče jsou uvedeny v čitateli.

Závislost hodnot ICER na změně hodnoty kritéria obsluhovatelnosti lze vidět na grafu 3. Pokud by byla obsluhovatelnost porovnání metod Sienna/SentiMag a izotop/gamasonda podhodnocena o více než 1 bod, mělo by to výrazný vliv na ICER, a to jeho zvýšením až čtyřikrát oproti původním hodnotám v případě úpravy o -3 body. U porovnání metod Sienna/SentiMag s metodou izotop+patentní modř/gamasonda dojde při horším hodnocení (-3 body) až o 14% nárůst ICER.



Graf 3: MOÚ – závislost ICER na změně kritéria obsluhovatelnost

Závislost ICER na změně hodnoty kritéria bolestivost aplikace zobrazovací látky je zobrazena na grafu 4. Změna hodnot tohoto kritéria má vliv na ICER u porovnání metod Sienna/SentiMag+izotop/gamasonda, a to především v případě zmenšení bolestivosti aplikace zobrazovací látky, při nižší bolestivosti se ICER zvýší až o 9 %.



Graf 4: MOÚ – závislost ICER na změně kritéria bolestivost

Diskuze

Provedenou rešerší dostupných studií ([26][27][28][29][30][31][34]) bylo zjištěno, že nová metoda Sienna/SentiMag má mírně vyšší klinickou efektivitu identifikace sentinelových uzlin u karcinomu prsu než standardně používaná metoda izotop/gamasonda, úspěšnost metody izotop+patentní modř/gamasonda má z těchto metod klinickou účinnost nejnižší. Nutno zdůraznit, že tato metoda je pouze doplňková a bylo tedy sledováno méně pacientů.

Hodnota efektu pro účely analýzy efektivnosti nákladů byla zjištěna pomocí multikriteriálního rozhodování, kdy kritéria hodnotili dva experti MOÚ ze své perspektivy. Expertní hodnocení je jedním z důležitých vstupních faktorů. V době zpracování této práce mělo s novou metodou (Sienna/SentiMag) zkušenost pouze pracoviště MOÚ, tedy nebylo k dispozici více chirurgů, kteří by byli schopni porovnat dodnes používané metody s novou metodou. Pokud by bylo expertů více, byli by z různých zdravotnických zařízení a různého profesního zaměření, mohlo by hodnocení jednotlivých metod dosáhnout jiných výsledků. Náklady z perspektivy poskytovatele zdravotní péče byly kalkulovány z cen jednotlivých položek zjištěných v MOÚ a náklady z pohledu zdravotní pojišťovny byly vypočítány kalkulací z bodové hodnoty výkonů a úhrad použitých individuálně připravovaných léčivých přípravku (nanokoloid) či předpokládané úhrady zdravotnického prostředku Sienna+®. Z obou perspektiv je metoda používající detekční látku Sienna+® několikanásobně dražší, což je dáno především cenou této látky (14 641 Kč s DPH). Po odečtení této nákladové položky je hodnota nákladů z perspektivy MOÚ 636,14 Kč a z pohledu zdravotní pojišťovny 1021,76 Kč. V současné době probíhá jednání o snížení ceny této detekční látky a dá se tak předpokládat, že se nová metoda svými náklady přiblíží k metodám standardně používaným.

Z pohledu zdravotní pojišťovny vyšla v mé práci nákladově nejefektivnější metoda izotop+patentní modř/gamasonda, která je metodou ne příliš často používanou, protože patentní modř se využívá pouze v případech, kdy uzliny nejsou dobře viditelné. Pokud bychom tedy brali v potaz pouze metody, které by byly využívány plně, je nákladově nejefektivnější standardně používaná metoda a následně nová metoda (Sienna/SentiMag), což je dáno především vysokými náklady na detekční látku obsahující supraparamagnetické nanočástice oxidu železa. Z pohledu Masarykova onkologického ústavu byl počítán ICER, jehož výsledek lze interpretovat tak, že přechod z nákladově nejefektivnější metody (izotop+patentní modř/gamasonda) na metodu novou (Sienna/SentiMag) se nevyplatí. I tento výsledek je ovlivněn především vysokou cenou Sienna+® a nelze ho brát plně v potaz, protože metoda využívající patentní modř se používá jen u malé části pacientů (v MOÚ ne více než 100 pacientů za rok). Více vypovídající je tedy porovnání nové metody s metodou standardně používanou (izotop/gamasonda)

Rešerší studií se nepodařilo nalézt žádnou zahraniční studii nákladové efektivity zabývající se porovnáním nákladů na jednotlivé metody detekce sentinelové uzliny v diagnostice karcinomu prsu, s kterou by bylo možné výsledky mé diplomové práce

srovnat. Nelze tedy interpretovat výsledky z této diplomové práce v porovnání se zahraničím.

Výhodou nové metody Sienna/SentiMag je především možnost jejího využití ve zdravotnických zařízeních, která nemají oddělení nukleární medicíny. V takovém případě je potřeba pacientky na detekci sentinelových uzlin převážet do jiných zdravotnických zařízení, čímž dochází ke zvyšování nákladů jak na dopravu (pohonné hmoty, řidič, čekací doba sanitky), tak i na kvalitu života pacientky (doprava, přemísťování v rámci zdravotnického zařízení), a případně i na parametry z pohledu výdajů na následné zdravotní komplikace související s jednotlivými diagnostickými metodami (nežádoucí reakce, infekce, atd.). Další výhodou nové metody je zamezení radioaktivní zátěže pacientky i personálu. Aplikovaný objem radionuklidu u standardně prováděné metody lymfoscintigrafie je sice vypočítán tak, aby pacientka „nezářila“, ale i přesto existují rizika. Pacientka své okolí sice neozařuje, ale pracovníci ústavu jsou v kontaktu s radioaktivním odpadem (stříkačka s radiokoloidem, obvazový materiál). Tento typ odpadu potřebuje zvláštní zacházení, nevyhazuje se do košů na infekční odpad, ale na radioaktivní odpad. Tyto koše následně personál odnáší do vymíracích boxů, které jsou uzavřeny v chladu za třemi dveřmi. Odpad se zde nechá vyzářit a následně je kontrolována hodnota radioaktivity. Po vyzáření je s odpadem nakládáno jako s infekčním. Tyto kroky při zavedení nové metody odpadají. Další výhodou, kterou zmiňuje doc. Coufal v článku Nová metoda detekce sentinelové uzliny – půvab jednoduchosti [42], je, že Sienna+® v těle nepodléhá rychlé degradaci a její využitelnost (časová prodleva mezi aplikací látky a provedení peroperační detekce uzliny) tak není výrazně časově omezená.

V této diplomové práci byla zjišťována nákladová efektivity pouze z perspektivy zdravotnického zařízení a poskytovatele zdravotní péče. Zajímavých výsledků by jistě dosáhla i nákladová efektivita z pohledu pacienta, u kterého vznikají jiné nákladové položky (doprava do zdravotnického zařízení, náhrada zmeškaného času v práci, doprovod, …) a pravděpodobně by došlo i k jiným výsledkům z hlediska efektu jednotlivých metod. Předpokládám, že by pacient oproti chirurgům kladl vyšší důraz na absenci radioaktivní zátěže u nové metody. Dále by se tato práce dala rozšířit o zahrnutí nákladů na léčbu související s pozdním odhalením metastáz. Pokud by detekční metoda neidentifikovala sentinelovou uzlinu jako zasaženou metastázami, mohl by karcinom postoupit do vyššího stádia a zvýšily by se tak náklady na jeho léčbu, zatímco pokud by metoda metastázy odhalila, léčba by byla zahájena včas a nebyla by tolik nákladná.

V současné době probíhá studie další nové metody pro detekci sentinelové uzliny, a to pomocí indocyaninové zeleně, kterou lze aplikovat přímo na sále těsně před operací. Tok této látky a její zachycení v uzlinách je následně sledováno pod infračerveným světlem, které je vyzařováno detekční kamerou, která vše přenáší na obrazovku. Výhodou této látky by mohly být stejně jako u Sienny nenázávislost na oddělení nukleární medicíny a možnost aplikace detekční látky těsně před chirurgickým zákrokem. Jako nevýhodu však vidím velikost kamery, která velmi snižuje pohodlnou obsluhovatelnost, protože vadí ve výhledu operatérovi a je potřeba dalšího člověka, který kameru ovládá.

Závěrem lze konstatovat, že nová diagnostická metoda detekce sentinelových uzlin u karcinomu prsu za použití nanočástic železa je metodou, která může po zaučení operatérů v dalších zařízeních zvýšit dostupnost péče a komfort pacientů s diagnózou maligního nádoru prsu a její klinická efektivita je prokazatelně srovnatelná se standardně používanými metodami.

Seznam použité literatury

[1] ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2.vydání vyd. B.m.: Grada, 2004. ISBN 8024708965.

[2] ZVOLSKÝ, Miroslav. *Zhoubné nádory v roce 2011 | ÚZIS ČR* [online]. 2014 [vid. 9. duben 2016]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/rychle-informace/zhoubne-nadory-roce-2011

[3] *SVOD* [online]. [vid. 9. duben 2016]. Dostupné z: http://www.svod.cz/

[4] COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. 1.vydání vyd. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.

[5] KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4284-7.

[6] *Diagnostika a léčba onemocnění prsu | Specialni chirurgie* [online]. [vid. 4. květen 2016]. Dostupné z: http://eportal.chirurgie.upol.cz/portal_final/?page_id=2634

[7] *Léčebný plán - Rakovina prsu* [online]. [vid. 9. duben 2016]. Dostupné z: http://www.rakovinaprsu.cz/lecba/lecebny-plan/

[8] DYLEVSKÝ, Ivan. *Somatologie*. 2. vydání. Olomouc: Epava, 2000. ISBN 978-80-86297-05-7.

[9] ŠIMŠA, Jaromír. *Sentinelová uzlina*. Praha: Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-213-1.

[10] *Doporučený postup při biopsii sentinelové uzliny u karcinomu prsu* [online]. nedatováno [vid. 16. duben 2016]. Dostupné z: http://www.nemfm.cz/zdravotnicka-oddeleni/neluzkova-oddeleni/oddeleni-nuklearni-mediciny/doporuceny-postup-pri-biopsii-sentinelove-uzliny-u-karcinomu-prsu/

[11] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL. *Nukleární medicína*. 1.vydání vyd. Praha: P3K, 2007. ISBN 978-80-903584-9-2.

[12] *Bright Technologies Ltd.* [online]. Dostupné z: http://www.britec.net/europrobe-3-system.html

[13] *Mediso Ltd.* [online]. Dostupné z: http://www.mediso.com/products.php?fid=1,9

[14] *Sentinel node biopsy* [online]. Dostupné z: http://www.nzmu.co.nz/sentinel-node-biopsy

[15] NEORAL, Čestmír. *Biopsie sentinelové uzliny*. 1. vydání. Praha: Galén, 2012. ISBN 978-80-7262-882-7.

[16] *Sentimag* [online]. Dostupné z: http://www.endomag.com/sentimag

[17] *SentiMag® IFU* [online]. 2014. Dostupné z: http://www.endomagnetics.com/sites/default/files/Sentimag IFU_Issue23.pdf

[18] *Sienna+® IFU* [online]. 2015. Dostupné z: http://www.endomagnetics.com/sites/default/files/Sienna%2B IFU.pdf

[19] Uplatnění nanomedicíny v onkologické diagnostice. *Medical Tribune* [online]. 2014, č. 18. Dostupné z: http://www.tribune.cz/clanek/33944-uplatneni-nanomediciny-v-onkologicke-diagnostice

[20] ROGALEWICZ, Vladimír a Ivana JUŘIČKOVÁ. *Hodnocení zdravotnických technologií*. 2014.

[21] VEPŘEK, Pavel. *Zavádění HTA v České republice* [online]. 2013. Dostupné z: http://www.iheta.org/ext/files/21/HTA_v_%C4%8CR-17-04-2013-Vep%C5%99ek.pdf

[22] DOLEŽAL, Tomáš. *Modely HTA ve světě a inspirace pro ČR* [online]. 2013. Dostupné z: http://www.iheta.org/ext/files/21/HTA_v_%C4%8CR-17-04-2013-Dole%C5%BEal-Modely_HTA.pdf

[23] GOODMAN, Clifford. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*

[online]. Virginia: National Library of Medicine, 2014. Dostupné z: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_02-02-15.pdf
[24] SÚKL. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity* [online]. 2013. Dostupné z: http://www.sukl.cz/file/73935_1_1/.
[25] PRÁZNOVCOVÁ, Lenka a Ladislav STRNAD. *Farmakoekonomika*. 1. vydání. Praha: MAXDORF s.r.o., 2005. ISBN 80-7345-048-8.
[26] COUFAL, O, V FAIT, E LŽIČAŘOVÁ, V CHRENKO a J ŽALOUDÍK. Magnetická detekce sentinelových uzlin u karcinomu prsu metodou SentiMag. *Rozhledy v chirurgii : měsíčník Československé chirurgické společnosti*. 2015, roč. 94, č. 7, s. 283–8. ISSN 0035-9351.
[27] HOUPEAU, Jean-Louis, Marie-Pierre CHAUVET, François GUILLEMIN, Cécile BENDAVID-ATHIAS, Hélène CHARITANSKY, Andrew KRAMAR a Sylvia GIARD. Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles versus radioisotope: The French Sentimag feasibility trial. *Journal of surgical oncology* [online]. 2016 [vid. 22. duben 2016]. ISSN 1096-9098. Dostupné z: doi:10.1002/jso.24164
[28] RUBIO, I T, S DIAZ-BOTERO, A ESGUEVA, R RODRIGUEZ, T CORTADELLAS, O CORDOBA a M ESPINOSA-BRAVO. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* [online]. 2015, roč. 41, č. 1, s. 46–51 [vid. 17. listopad 2015]. ISSN 1532-2157. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejso.2014.11.006
[29] GHILLI, M., E. CARRETTA, F. DI FILIPPO, C. BATTAGLIA, L. FUSTAINO, I. GALANOU, S. DI FILIPPO, P. RUCCI, M.P. FANTINI a M. RONCELLA. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *European Journal of Cancer Care* [online]. 2015, s. n/a–n/a [vid. 11. říjen 2015]. ISSN 09615423. Dostupné z: doi:10.1111/ecc.12385
[30] THILL, Marc, Andrzej KURYLCIO, Rebekka WELTER, Viviana VAN HAASTEREN, Britta GROSSE, Gilles BERCLAZ, Wojciech POLKOWSKI a Nik HAUSER. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast (Edinburgh, Scotland)* [online]. 2014, roč. 23, č. 2, s. 175–9 [vid. 1. září 2015]. ISSN 1532-3080. Dostupné z: doi:10.1016/j.breast.2014.01.004
[31] DOUEK, Michael, Joost KLAASE, Ian MONYPENNY, Ashutosh KOTHARI, Katalin ZECHMEISTER, Douglas BROWN, Lynda WYLD, Philip DREW, Hans GARMO, Olorunsola AGBAJE, Quentin PANKHURST, Bauke ANNINGA, Maarten GROOTENDORST, Bennie TEN HAKEN, Margaret A HALL-CRAGGS, Arnie PURUSHOTHAM a Sarah PINDER. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Annals of surgical oncology* [online]. 2014, roč. 21, č. 4, s. 1237–45 [vid. 21. listopad 2015]. ISSN 1534-4681. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-013-3379-6
[32] WALLACE, Anne M, Linda K HAN, Stephen P POVOSKI, Kenneth DECK, Schlomo SCHNEEBAUM, Nathan C HALL, Carl K HOH, Karl K LIMMER, Helen KRONTIRAS, Thomas G FRAZIER, Charles COX, Eli AVISAR, Mark FARIES, Dennis W KING, Lori CHRISTMAN a David R VERA. Comparative evaluation of [(99m)tc]tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials. *Annals of surgical oncology* [online]. 2013, roč. 20, č. 8, s. 2590–9 [vid. 11. říjen 2015]. ISSN 1534-4681. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-013-2887-8
[33] GUMUS, Metehan, Hatice GUMUS, Sue E JONES, Peter A JONES, Ali R SEVER

a Jennifer WEEKS. How long will I be blue? Prolonged skin staining following sentinel lymph node biopsy using intradermal patent blue dye. *Breast care (Basel, Switzerland)* [online]. 2013, roč. 8, č. 3, s. 199–202 [vid. 11. říjen 2015]. ISSN 1661-3791. Dostupné z: doi:10.1159/000352092

[34] HUNG, W K, C M CHAN, M YING, S F CHONG, K L MAK a A W C YIP. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The British journal of surgery* [online]. 2005, roč. 92, č. 12, s. 1494–7 [vid. 4. prosinec 2015]. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.5211

[35] JABLONSKÝ, Josef. *Operační výzkum*. 3.vydání vyd. Praha: Professional publishing, 2007. ISBN 978-80-86946-44-3.

[36] KORVINY, Petr. *Teoretické základy vícekriterálního rozhodování* [online]. nedatováno. Dostupné z: http://korviny.cz/mca7/soubory/teorie_mca.pdf

[37] HRADÍLEK, Zdeněk a Petr KREJČÍ. Metody multikriteriální analýzy pro výběr dálkově ovládaných odpínačů v distribučních sítích. *ATP Journal* [online]. 2003, roč. 1. Dostupné z: http://www.atpjournal.sk/buxus/docs/atp-2003-1-71.pdf

[38] *Kalkulační vzorec pro výpočet bodové hondoty výkonu v seznamu zdravotních výkonů* [online]. 2016. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/odbornik/dokumenty/kalkulacni-vzorec-pro-vypocet-bodove-hodnoty-vykonu-v-seznamu-zdravotnich-vykonu_11252_3.html

[39] *Metodická pomôcka pre vykonávanie farmako-ekonomického rozboru lieku, medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny* [online]. 2012. Dostupné z: http://www.health.gov.sk/Zdroje?/kategorizacia/Metodicka_pomocka_FE_a_ME_rozbor_2012_01.rtf.

[40] *Číselník zdravotních výkonů* [online]. 2016. Dostupné z: https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/zdravotni-vykony

[41] MAŠKOVÁ, Eliška. *Mzdy a platy ve zdravotnictví v roce 2013* [online]. 2014. Dostupné z: http://www.uzis.cz/rychle-informace/mzdy-platy-ve-zdravotnictvi-roce-2013

[42] Nová metoda detekce sentinelové uzliny – půvab jednoduchosti. *Medical Tribune* [online]. 2015, roč. 11, č. 11 [vid. 18. květen 2016]. Dostupné z: http://www.tribune.cz/clanek/36204-nova-metoda-detekce-sentinelove-uzliny-puvab-jednoduchosti

Seznam obrázků

Obrázek 1: Incidence a mortalita zhoubného nádoru prsu [3] 3
Obrázek 2: Incidence nádoru prsu [3] 4
Obrázek 3: Gamasonda 11
Obrázek 4: Gamakamera 11
Obrázek 5: Sentinelová uzlina zvýrazněná patentní modří 12
Obrázek 6: SentiMag a Sienna 13
Obrázek 7: Srovnání metod detekce sentinelové uzliny 14
Obrázek 8: Výběr vhodných článků 18
Obrázek 9: Schéma Fullerova trojúhelníku 26

Seznam tabulek

Tabulka 1: Klasifikace karcinomu prsu [4] 6
Tabulka 2: Počet článků vyhledaných v jednotlivých databázích dle klíčových slov 17
Tabulka 3: Rešerše článků 19
Tabulka 4: Přetrvávající zbarvení [33] 24
Tabulka 5: Klinická efektivita (výsledky literární rešerše) 30
Tabulka 6: Hodnocení kritérií (prázdná tabulka, která byla předložena k vyplnění expertům) 31
Tabulka 7: Hodnocení kritérií Expertem 1 32
Tabulka 8: Hodnocení kritérií Expertem 2 33
Tabulka 9: Průměrné hodnocení kritérií 33
Tabulka 10: Fullerův trojúhelník, Expert 1 34
Tabulka 11: Fullerův trojúhelník, Expert 2 34
Tabulka 12: Průměrné váhy kritérií 35
Tabulka 13: Převedení hodnot kritérií na maximalizační 35
Tabulka 14: Umocněné hodnoty 36
Tabulka 15: Normalizovaná matice 36
Tabulka 16: Vážení kriteriální matice 36
Tabulka 17: Index shody 37
Tabulka 18: Index neshody 1 37
Tabulka 19: Index neshody 2 38
Tabulka 20: Výsledky CDA 38
Tabulka 21: Části kalkulačního vzorce 39
Tabulka 22: Úhrada ZP 43
Tabulka 23: Průměrné měsíční a roční hrubé platy 44
Tabulka 24: Průměrný hodinový výdělek 44
Tabulka 25: Náklady na lymfoscintigrafii 45
Tabulka 26: Náklady na lymfoscintigrafii v kombinaci s patentní modří 45
Tabulka 27: Náklady na novou metodu (Sienna/SentiMag) 46
Tabulka 28: Efekt a náklady 46
Tabulka 29: Výsledek CEA 47
Tabulka 30: Výsledek ICER 47

Seznam grafů

Graf 1: ZP - závislost CEA na změně kritéria obsluhovatelnost 48
Graf 2: ZP - závislost CEA na změně kritéria organizace operačního programu..... 48
Graf 3: MOÚ – závislost ICER na změně kritéria obsluhovatelnost..... 49
Graf 4: MOÚ – závislost ICER na změně kritéria bolestivost 50