



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**  

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**  
**Katedra biomedicínské techniky**

Název diplomové práce:

## **Zhodnocení využití PET/CT v radioterapii**

Studijní program: Magisterský

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Lucie Pangrácová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Silvie Jeřábková, MSc.

---

**Kladno 2016**

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2014/2015

## Zadání diplomové práce

Student: **Lucie Pangráčová**  
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví  
Téma: **Zhodnocení využití PET/CT v radioterapii**  
Téma anglicky: PET/CT Use in Radiotherapy Assessment

### Zásady pro vypracování:

Cílem práce je zjistit, zda je možné standardním využíváním PET/CT pro plánování radioterapie dosáhnout větší klinické a nákladové efektivity léčby vybraných typů nádorů v porovnání s obrazy CT, popř. MRI, které zachycují pouze morfologii nádoru.

PET/CT pracuje s biologickým chováním tkáně a lépe tedy definuje objemy a konturaci. Využití PET/CT v radioterapii umožňuje i modulování dávky uvnitř nádorového ložiska dle distribuce viability nádorových buněk.

Zmapujte situaci využívání hybridního systému PET/CT pro plánování radioterapie. Zaměřte se na zahraniční výzkumy a postupy. Demonstrujte na několika kazuistikách význam zavedení této metody jako standardu pro zakreslování cílových objemů. Pomocí průzkumu trhu získajte informace o využití PET/CT pro plánování radioterapie v ČR. Analyzujte klinickou a nákladovou efektivitu léčby vybraných typů nádorů pomocí PET/CT.

### Seznam odborné literatury:

- [1] Paulino, PET-CT in radiotherapy treatment planning, ed. 1st, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2008, ISBN 978-141-6032-243
- [2] Iveta Kolářová, Význam PET/CT pro plánování radioterapie nádorů hlavy a krku, ed. 1., Hradec Králové: Nucleus, 2011, 83 s., Edice medicíny hlavy, ISBN 978-808-7009-789
- [3] Jana Votrubová, Klinické PET a PET/CT, ed. 1., Praha: Galén, 2009, 207 s., ISBN 978-807-2626-199

Vedoucí: Ing. Silvie Jeřábková, MSc.  
Konzultant: Ing. Michal Votruba

Zadání platné do: 29.09.2016

.....  
vedoucí katedry / pracoviště

.....  
děkan

V Kladně dne 29.01.2016

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Zhodnocení využití PET/CT v radioterapii“ vypracovala samostatně. Veškerou použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v příloženém seznamu literatury.

V Kladně, dne \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Bc. Lucie Pangrácová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Silvii Jeřábkové, MSc., vedoucí mé diplomové práce, za trpělivost, věcné rady a připomínky, které mi pomohly při psaní této práce. Poděkování patří i celému kolektivu nejmenovaného zdravotnického zařízení za jeho vstřícnost, zvláště pak vedení tohoto zařízení, které mi poskytlo ekonomická i klinická data, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout. V neposlední řadě pak velké díky patří mé rodině a blízkým, kteří mě podporovali nejen při psaní této práce, ale po celou dobu mého studia. *Děkuji Vám.*

**Název diplomové práce:**

Zhodnocení využití PET/CT v radioterapii

**Abstrakt:**

Tato práce se zabývá zhodnocením využití PET/CT v radioterapii. Cílem je určení nákladové a klinické efektivity zavedení PET/CT jako standardu pro zakreslování cílových objemů v radioterapii. V teoretické části práce je zmapována současná situace ve využívání PET/CT v radioterapii v ČR a ve světě. Pro tyto účely jsou použity výsledky klinických studií, kazuistiky a průzkum trhu. Praktická část práce je zaměřena na CEA u pacientů s NSCLC ve věci plánování radioterapie. Pro hodnocení klinického efektu jsou použity hodnoty TCP, GTV a PTV. Náklady na vyšetření jsou definovány pomocí kalkulace. Při využití PET/CT je zaznamenáno významné zmenšení cílových objemů, ale není pozorováno statisticky významné zvýšení TCP. Na základě zjištěných výsledků se jako nákladově efektivnější varianta pro plánování radioterapie u pacientů s NSCLC jeví CT vyšetření.

**Klíčová slova:**

PET/CT, radioterapie, plánování, analýza nákladové efektivity

**Master's Thesis title:**

An evaluation of the use of PET/CT in radiotherapy

**Abstract:**

This thesis evaluates the use of PET / CT in radiotherapy. The aim is to determine the cost and clinical effectiveness of the introduction of PET / CT as a standard in the process of target-volume delineation in radiotherapy. In the theoretical part of thesis we map the current situation in the use of PET/CT in radiotherapy in the Czech Republic and abroad. We use the results of clinical trials, case reports and market research for this purpose. The practical part is focused on the CEA in patients with NSCLC in its planning of radiotherapy. TCP, GTV and PTV are used for values of clinical effect. The cost of the scanning are defined via calculation. PET/CT scan information led to a significant decrease in the sizes of target volumes but a statistically significant increase in TCP is not observed. On the basis of the results, our conclusion is that the CT is more cost and clinical effective variant for planning of radiotherapy in patients with NSCLC.

**Key words:**

PET/CT, radiotherapy, planning, cost-effectiveness analysis

# Obsah

Seznam zkratk	1
1 Úvod	3
2 Přehled současných poznatků	4
2.1 PET/CT	4
2.1.1 PET/CT v ČR	5
2.1.2 PET/CT v zahraničí	12
2.2 Současná radioterapie	15
2.2.1 Radioterapie v ČR	16
2.2.2 Plánování radioterapie v ČR i v zahraničí	19
2.2.3 PET/CT při zakreslování cílových objemů v RT	22
2.2.4 Klinické využití PET/CT v RT	24
3 Cíle	42
4 Metody	43
4.1 Nákladová analýza	43
4.1.1 Analýza nákladové efektivity – Cost effectiveness analyses	47
4.2 Klinická efektivita	49
4.2.1 Design studie	49
5 Výsledky	55
5.1 Ekonomická část	55
5.1.1 Náklady na CT vyšetření	55
5.1.2 Náklady na PET/CT vyšetření	61
5.1.3 Celkové přímé náklady při využití PET/CT	66
5.1.4 Úhrada výkonů pojišťovnou	67
5.1.5 Kalkulace nákladů	68
5.2 Klinická část	70
5.2.1 Věk a pohlaví subjektů, typ nádoru	70
5.2.2 Stadium onemocnění a jeho změna	72
5.2.3 Změna léčby	72
5.2.4 Změna cílových objemů	73
5.2.5 Změna cílových objemů dle stadia	75
5.2.6 Změna pravděpodobnosti vyléčení nádoru	77
5.2.7 Kazuistiky	84
5.3 Analýza nákladové efektivity	87
5.3.1 CEA z pohledu poskytovatele zdravotní péče	87
5.3.2 ICER z hlediska plátce zdravotní péče	91

6	Diskuze .....	94
7	Závěr.....	102
8	Seznam použité literatury .....	105
10	Seznam tabulek .....	113
11	Seznam grafů.....	114
12	Seznam obrázků .....	115



# Seznam zkratek

2D – dvoudimenzionální

3D – trojdimenzionální

APARA – „as precisely as readily achievable“ (tak přesné jak je jen možné dosáhnout)

CEA – cost effectiveness analysis (analýza nákladové efektivity)

CRC – colorectal cancer (kolorektální karcinom)

CRT – conformal radiation therapy (konformní radioterapie)

CT - computed tomography (výpočetní tomografie)

CTV – Clinical Target Volume (subklinické makroskopické šíření nádoru)

ČR – Česká republika

DP – diplomová práce

DVH – dose-volume histogram (dávkově objemový histogram)

EEG – elektroencefalogram

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer (Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny)

EU – Evropská unie

EUS – endoskopická sonografie

FDG - fluor-deoxy-glukóza

FLIPI - Follicular Lymphoma International Prognostic Index (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom)

FN – fakultní nemocnice

GE – General Electric

GIT – gastrointestinální trakt

GTV – Gross Tumor Volume (makroskopický rozsah nádoru)

HD – high definition (vysoké rozlišení)

HL - Hodgkinův lymfom

HNSCC - head and neck squamous cell carcinomas (spinoceleulární nádor hlavy a krku)

HTA - Health technology assessment (Hodnocení zdravotnických intervencí)

CHRT – chemoradioterapie

CHT – chemoterapie

ICER - The incremental cost-effectiveness ratio (inkrementální poměr nákladů a přínosů)

ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements (Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření)

IMRT – intensity modulated radiotherapy (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření)

IV - Irradiated volume (ozařovaný objem)

KOC – komplexní onkologické centrum

LD – low dose (nízko-dávkové)

LF – lékařská fakulta

LSO - lutecium oxyorthosilikát

MBq – megabecquerel

MDCT –multidetektorové CT

MOÚ – Masarykův onkologický ústav

MR – magnetická rezonance

MS – Microsoft

MU – Masarykova univerzita

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence

NM – nukleární medicína  
NNH – Nemocnice Na Homolce  
NSCLC – Non-small-cell lung cancer (nemalobuněčný plicní karcinom)  
NTCP - normal tissue complication probability (pravděpodobnost vzniku komplikací ve zdravých tkáních)  
ODD – oddělení  
OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development (Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj)  
PET/CT - positron emission tomography /computed tomography (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie)  
PTV – Planning Target Volume (plánovací objem)  
QALY - Quality - Adjustment Life Year (rok získaného života v plné kvalitě)  
RT - radioterapie  
RTG – rentgen  
SUV - standard uptake value (semi-kvantitativní bezrozměrná hodnota)  
TCP - tumor control probability (pravděpodobnost vyléčení nádoru)  
TNM – Tumor, Nodus, Metastasa  
TV - Treated volume (léčený objem)  
UJF – Ústav jaderné fyziky  
UJV – Ústav jaderného výzkumu  
USA – United States of America  
USG – ultrasonografie  
WHO - World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)  
ZULP – zvlášť účtovaný léčivý přípravek

# 1 Úvod

Technologický rozvoj v oblasti medicíny vykazuje poslední roky vzrůstající trend. Do praxe jsou uváděny nové, modernější přístroje a zaváděny stále preciznější diagnostické a terapeutické postupy. Ani na poli radiační onkologie a nukleární medicíny tomu není jinak.

Za posledních 30 let se zdokonaluje především plánování radioterapie, výpočty, měření a přesnost aplikace dávek do nádorů. Moderní terapie zářením se opírá o verifikační systémy a pro kurativní léčbu je nezbytná i obrazem řízená radioterapie, která zajišťuje akurátní zasažení cílových objemů přesně definovanou dávkou. Vývoj radioterapie je dnes velmi intenzivní v oblasti ozařovacích technik a přístrojového zázemí.

Na druhé straně kombinace pozitronové emisní tomografie s výpočetní tomografií (PET/CT) patří k relativně novým a epochálně se rozvíjejícím modalitám nukleární medicíny, které lze uplatnit ideálně právě v onkologii, a to jak při diagnostice, tak při samotném plánování. V současnosti se plánování radioterapie provádí pomocí výpočetní tomografie (CT). Toto vyšetření s sebou ale může přinášet řadu nepřesností a chyb při zakreslování cílových objemů. Vzhledem k tomu, že jedním z hlavních cílů radioterapie je účinné ozáření nádorového ložiska při co nejmenším poškození okolní zdravé tkáně, odborníci hledají i jiné, akurátnější metody než samotné CT. Jako ideální možnost se dle klinických studií z celého světa jeví metoda PET/CT, která přináší informaci nejen o morfologii nádoru a okolí, ale také o jeho funkčním chování.

Hlavním cílem této diplomové práce je zjistit, zda je možné standardním využíváním modality PET/CT pro plánování radioterapie dosáhnout větší klinické a zároveň i nákladové efektivity u konkrétního typu nádoru v porovnání s výstupy CT vyšetření. Diagnóza bude vybrána na základě dostupných dat, z hlediska epidemiologického zastoupení a možnosti vyšetření tohoto typu nádoru pomocí PET/CT.

Další cíle vyplývají ze zadání této diplomové práce. Jedná se o zmapování situace využívání modality PET/CT v České republice i v zahraničí z pohledu radioterapie a prozkoumání technického zázemí, které v současné době nabízejí.

Ve spolupráci s radioterapeutickým oddělením nejmenovaného zdravotnického zařízení jsme stanovili několik dalších otázek, hypotéz, na které v této práci hledáme odpovědi. První z nich je otázka, zda znalost CT informací povede ke konturaci větších cílových objemů oproti případům se znalostí PET/CT informací. Lékaři tohoto oddělení připouští myšlenku, že může docházet k nevědomému zakreslování větších objemů, než je ve skutečnosti potřeba a tím vystavují zdravou okolní tkáň zbytečnému ozáření. Dále hledám odpověď otázkou, zda konturace na základě PET/CT informací vede k většímu klinickému efektu v následné léčbě zářením oproti případům se znalostí informací CT a zda existuje skupina pacientů konkrétní diagnózy, u kterých dochází na základě PET/CT k větší změně klinického efektu než u ostatních pacientů. Taktéž zpracovávám i analýzu nákladové efektivity, která umožňuje posoudit vhodnost zavedení modality PET/CT mezi standardní postupy při plánování radioterapie. Výsledky této práce pak poslouží k optimalizaci standardů na tomto radioterapeutickém oddělení.

## 2 Přehled současných poznatků

### 2.1 PET/CT

PET je moderní diagnostická metoda, která umožňuje zobrazit fyziologické i patologické procesy v lidském těle pomocí intravenózně aplikovaných RF, což jsou látky, značené radionuklidy emitujícími pozitrony s následným vznikem anihilačního záření. Toto záření je registrováno díky prstencům detektorů, které jsou kruhově rozmístěny okolo těla vyšetřovaného. Po registraci a počítačovém zpracování dat je možné trojrozměrně zobrazit distribuci RF v organismu a zhotovit tomografické řezy v libovolných rovinách. Počátky vývoje tohoto složitého přístroje se datují do první třetiny minulého století. [1]

Základní primární částice používané v této zobrazovací metodě, pozitrony, byly objeveny v roce 1932 C.Andersonem v kosmickém záření. O jejich existenci však diskutoval P.Dirac už v roce 1928. Koncem 50. let pak W.Sweet a G.Brownel prováděli první pokusy s detekcí anihilačního záření ve svém pohybovém skeneru. Na začátku 60. let 20. století sestavil Anger přístroj ze dvou scintilačních kamer s krystaly NaI<sup>1</sup> zapojených v koincidenci. Následovaly další pokusy na Pensylvánské univerzitě, ale vůbec první prstencové detektory vyrobil R. Robertson s Z.H.Choem. Výrazný posun ve vývoji PETu znamenal v roce 1970 objev FDG<sup>2</sup> a jeho působení na nádorové buňky. Je nutné zmínit, že ještě v 70. a 80. letech se PET využíval v oblasti výzkumu, do klinické praxe začal pronikat až 90. letech. Samotný PET je vysoce citlivou metodou scintigrafického zobrazení distribuce pozitronových radionuklidů v organismu, která ale není schopna anatomicky určit metabolicky aktivnější místa. Proto byl vyroben hybridní systém spojující PET s CT. [2] [3]

Základy výpočetní tomografie neboli CT položil W. C.Röntgen svým objevem X paprsků. Ty se dodnes využívají pro zhotovení planárních rentgenových snímků. Reálná tkáň je však objektem trojrozměrným a rentgenové snímky tak zachycují jen část skutečnosti. To, jak je tkáň uspořádána ve třetím rozměru - v hloubce, nelze z planárního snímku určit. I při využívání snímků z více úhlů existuje stále riziko falešného nálezu či neodhalení anomálie v hloubi organismu, překryté jinou strukturou. Pomocí klasického snímkování tedy nejsme schopni získat řez těla. [2] [4]

Tento nedostatek však zmizel se zavedení počítačů do lékařské diagnostiky. Nezávisle na sobě Brit G.N.Hounsfield a Američan A.M.Cormack učinili stejný objev výpočetní tomografie, za který oba získali v roce 1979 Nobelovu cenu, avšak za objevitele se dnes považuje Hounsfield. CT na rozdíl od RTG dokázalo poskytnout trojrozměrné zobrazení denzity tkání těla. Přístroje pak prošly velkým vývojem a z hlediska techniky se obvykle rozdělují do pěti generací. Měnil se tvar svazku záření, počet a způsob uspořádání detektorů, uchycení rentgenky vůči detektorům atd. V současnosti jsou nejčastěji využívány tomografy, které disponují několika prstenci detektorů umístěných vedle sebe v axiálním směru – MDCT (Multi Detector CT). Při vhodném tvarování svazku rentgenového záření to umožňuje současné snímání několika transverzálních řezů vedle

<sup>1</sup> NaI-jodid sodný, bílá krystalická sůl využívaná k detekci radiace

<sup>2</sup> FDG-(2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glukóza), nejčastěji užívaný izotop v PET

sebe. Kromě prostorového tomografického zobrazení je hlavní předností CT v porovnání s konvenčním RTG zobrazením podstatně vyšší kontrast. K výbornému denzitnímu rozlišení dále přispívají i metody počítačové rekonstrukce a filtrace obrazu, jakož i možnosti flexibilního nastavení optimální modulace obrazu. Počítačový software pro CT má dále řadu nástrojů pro konstrukční úpravy obrazů, vytváření trojrozměrných obrazů určitých orgánů, rekonstrukci řezů i v jiných rovinách, než výchozí transverzální, v níž byl pacient snímán. Výsledkem CT jsou skutečné anatomické řezy tělem pacienta, na nichž je možné vidět orgány a tkáně samostatně. Klinické využití CT je velmi široké a dlouhou dobu byla tato modalita dominantou v radiodiagnostice. Její absolutní převahu oslabil až objev magnetické rezonance či hybridních systémů v nukleární medicíně. [2] [4]

Vývoj hybridního systému PET/CT tedy přinesl možnost skloubit informace o anatomii a fyziologii zobrazované oblasti. Tím bylo dosaženo kvalitnějších a přesnějších výsledků. Další nespornou výhodou bylo zkrácení času a možnost získat obě informace během jednoho vyšetření. Za nevýhodu může být považována vysoká cena tohoto systému. [2]

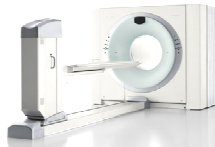
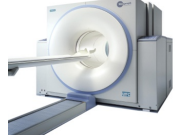

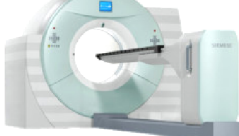
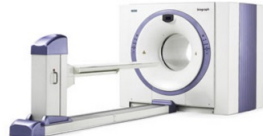
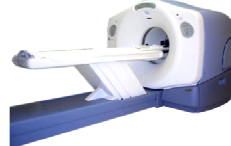
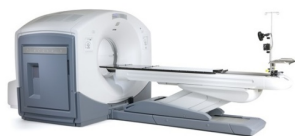
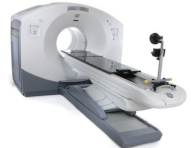
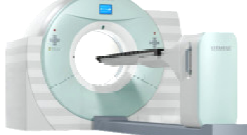
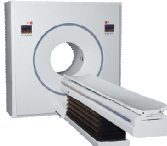
V oblasti klinického využití pozitronové emisní tomografie záleží vždy na druhu a vlastnostech použitých radiofarmak značených pozitronovými radionuklidy. Nejčastěji se využívá farmakokinetiky FDG, která je stejně jako glukóza transportována do buňky a tam fosforylována hexokinázou na 2-FDG-6-fosfát, který se už ale dále nemůže účastnit metabolických pochodů a v buňce se hromadí. F se rozpadá a emituje pozitron. V důsledku následné anihilace pozitronu s elektronem pak dojde k vyzáření dvou fotonů gama v místě jejich vzniku v protilehlých směrech. PET kamera takto detekuje řádově miliony fotonů za sekundu. Toho je využíváno při vytváření rekonstrukcí tomografického obrazu, resp. k vytvoření obrazů transverzálních, frontálních a sagitálních řezů, které informují o distribuci radiofarmaka v organismu. [2] [3]

### **2.1.1 PET/CT v ČR**

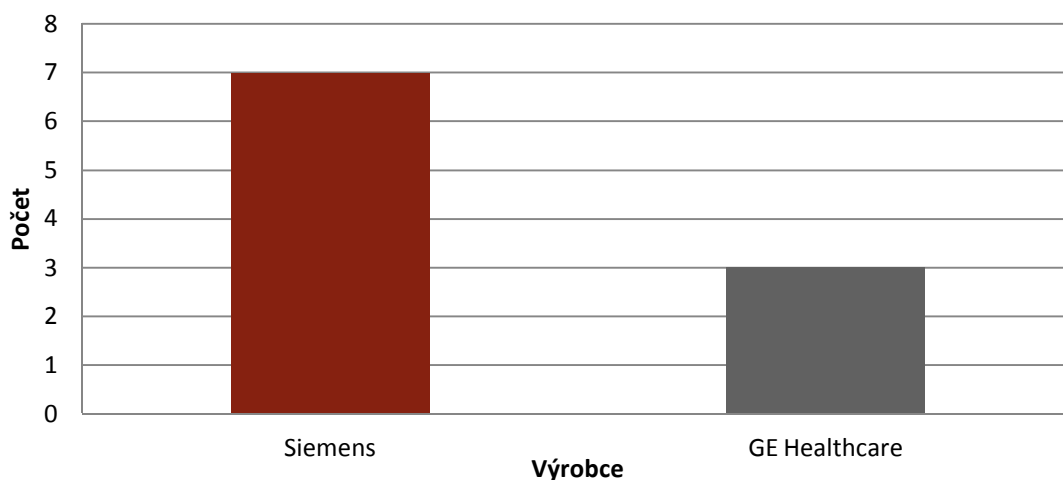
V současné době je v ČR pouze 8 zdravotnických zařízení, která disponují přístrojem PET/CT. První přístroj PET byl ČR instalován roku 1999, a to v Nemocnici Na Homolce. O čtyři roky později zde pak přibyl i první přístroj PET/CT. Nemocnice se i v tuto chvíli může jako jediná v republice pyšnit hned dvěma přístroji PET/CT. Jedná se o modely Siemens Biograph 40 TruePoint TrueView HD a Siemens Biograph duo LSO. Druhá nemocnice, která zakoupila přístroj PET/CT, byla FN v Plzni. V roce 2015 byl původní přístroj značky Siemens nahrazen novým modelem Biograph mCT od stejného výrobce. Masarykův onkologický ústav první PET uvedl do provozu roku 2003. Pracoviště je schopno provádět SW fúzi obrazů s CT či MR a zároveň roku 2007 nemocnice dokoupila ještě PET/CT přístroj Biograph True Point PET od firmy Siemens. Jedním přístrojem PET/CT značky Siemens disponuje i FN Olomouc. Jedná se o model Biograph16, firmy Siemens. K další instalaci došlo ve FN v Hradci Králové v roce 2009. Zde nemocnice vybrala značku GE Healthcare a model Discovery VCT. Stejnou značku si vybrala FN na Vinohradech a od roku 2010 zahájili provoz na přístroji Discovery 690. Podobně i soukromé Protonové centrum disponuje od roku 2012 přístrojem Discovery PET/CT 600 spotlight 2 od společnosti GE Healthcare. A teprve v roce 2013 otevřela Nemocnice Nový

Jičín PET/CT pracoviště vybavené přístrojem Biograph mCT od Siemensu. Do budoucna se počítá s využitím PET centra přímo Řeži i pro diagnostiku pacientů. V tuto chvíli však funguje „pouze“ pro výzkum, vývoj a výrobu radiofarmak. [1] [5] [6] [7] [8] [9]

**Tabulka 1 Přehled PET a PET/CT přístrojů v ČR**

Název	Výrobce	Vlastník	Rok instalace	Fotografie
<b>Biograph TruPoint</b>	Siemens	Nemocnice na Homolce	2008	
<b>Biograph duo LSO</b>	Siemens	Nemocnice na Homolce	2003	
<b>Biograph TruPoint</b>	Siemens	Masarykův onkologický ústav	2007	
<b>Biograph mCT</b>	Siemens	FN Plzeň	2015	
<b>Biograph 16</b>	Siemens	FN Olomouc	2005	
<b>Discovery VCT</b>	GE Healthcare	FN Hradec Králové	2009	
<b>Discovery 690</b>	GE Healthcare	FN Královské Vinohrady	2010	
<b>Discovery 600 spotlight 2</b>	GE Healthcare	Protom Therapy Center Czech s.r.o.	2012	
<b>Biograph mCT</b>	Siemens	Nemocnice Nový Jičín	2013	
<b>ECAT Accel</b>	Siemens	Masarykův onkologický ústav	2003	

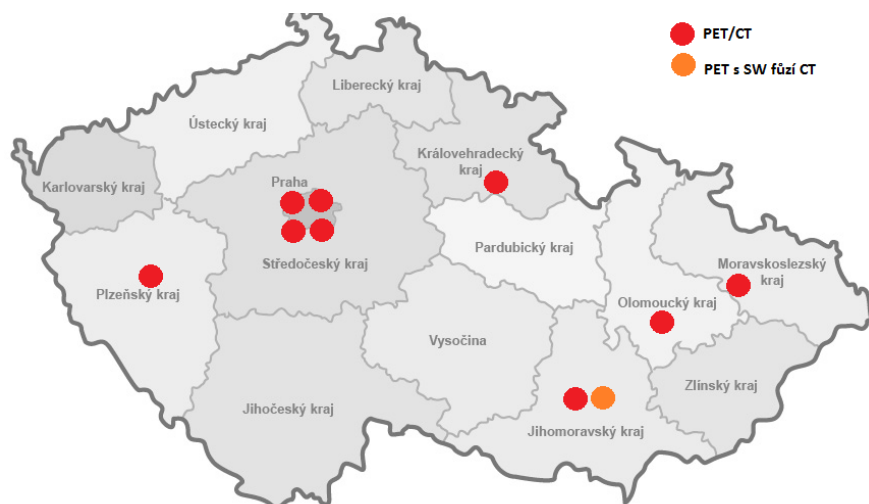
**Graf 1 Zastoupení výrobců dle počtu instalované techniky PET/CT a PET v ČR**



Na českém trhu lze nyní zaznamenat v zastoupení pouze dvě značky. Jak již bylo výše zmíněno, jedná se o společnosti Siemens a GE Healthcare. Siemens je nejčastěji vybíraným výrobcem v oblasti zobrazovací techniky v lékařství, ani u přístrojové techniky PET/CT tomu není jinak. V zahraničí jsou však instalovány i přístroje značky Philips Medical System, Toshiba Medical Corporation a Hitachi Medical.

V České republice je tedy v současnosti osm pracovišť, které jsou schopna provádět vyšetření pomocí PET/CT. Pokud bychom zjištěné poznatky zanesli do mapy, zjistili bychom, že rozmístění těchto pracovišť je naprosto nerovnoměrné.

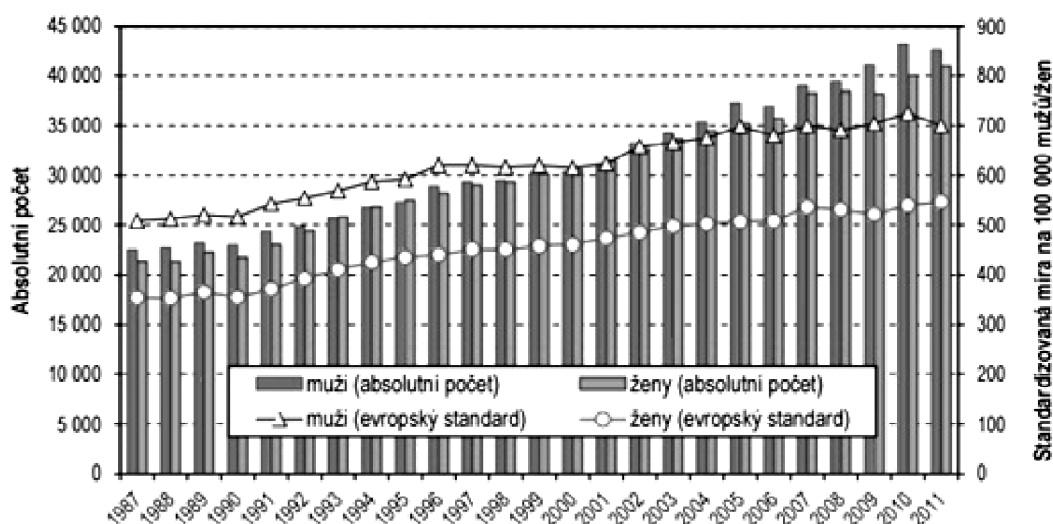
**Obrázek 1 Geografické rozmístění PET a PET/CT přístrojů v ČR**



Lze si povšimnout, že zatímco některé kraje absolutně postrádají přístroj PET/CT a dojezdové vzdálenosti k nejbližšímu PET centru jsou veliké, jiné kraje disponují hned několika přístroji. To vede k tomu, že jednotlivá oddělení jsou přetěžována a čekací doby jsou dlouhé. U některých druhů onemocnění, zvláště těch onkologických, hraje přitom čas významnou roli. Podle dostupných informací se čekací doba na vyšetření PET/CT pohybuje od 3 až do 12 týdnů (neakutní indikace). Dalším faktem je, že drtivá většina

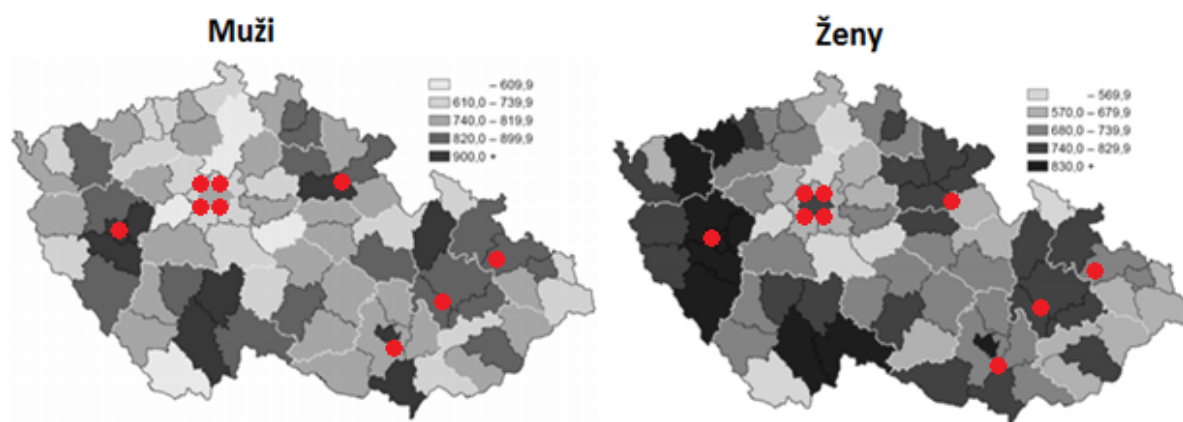
vyšetření udělaných na tomto hybridním přístroji je prováděna u onkologických pacientů. Z posledních dostupných dat z roku 2011, vydaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR, bylo hlášeno 83 581 zhoubných novotvarů. Vzhledem ke dlouhodobě stoupajícímu trendu zhoubných novotvarů v ČR lze předpokládat, že dnešní čísla jsou ještě vyšší. [10]

**Graf 2 Vývoj incidence ZN u mužů a žen (1987-2011) [10]**



Při vynesení dat hlášených novotvarů do map a následném porovnání s umístěním PET/CT přístrojů zjistíme, že existují místa s vyšší incidencí zhoubných onemocnění a zároveň s velkou dojezdovou vzdáleností do nejbližšího PET centra. Z tohoto hlediska je možné říct, že současný stav rozmístění PET/CT přístrojů pro efektivní klinické využívání není zcela ideální.

**Obrázek 2 Geografické rozložení incidence onemocnění ZN a novotvary in situ na 100000 (průměr 2007-2011)<sup>3</sup> [10]**

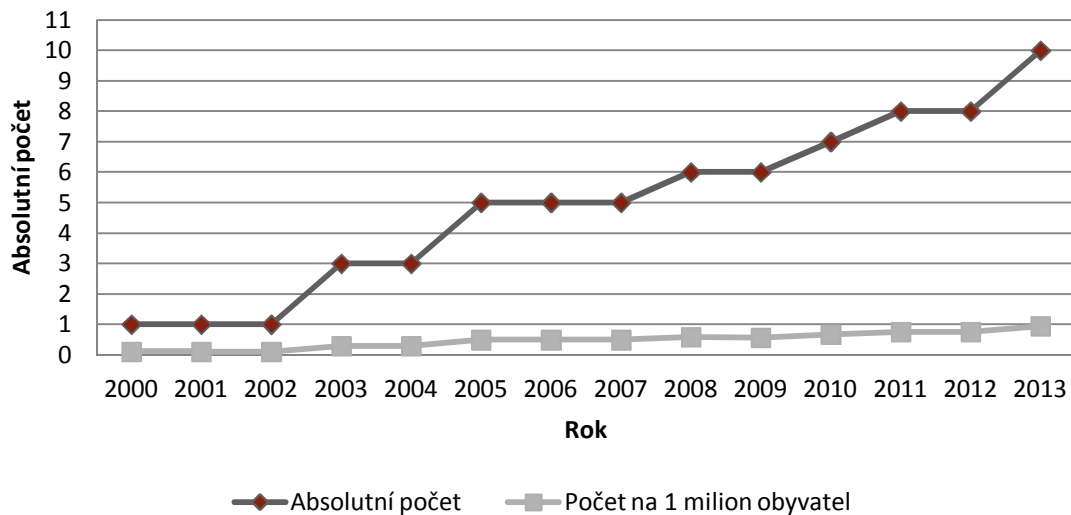


<sup>3</sup> červeně označena místa, která disponují PET/CT technikou



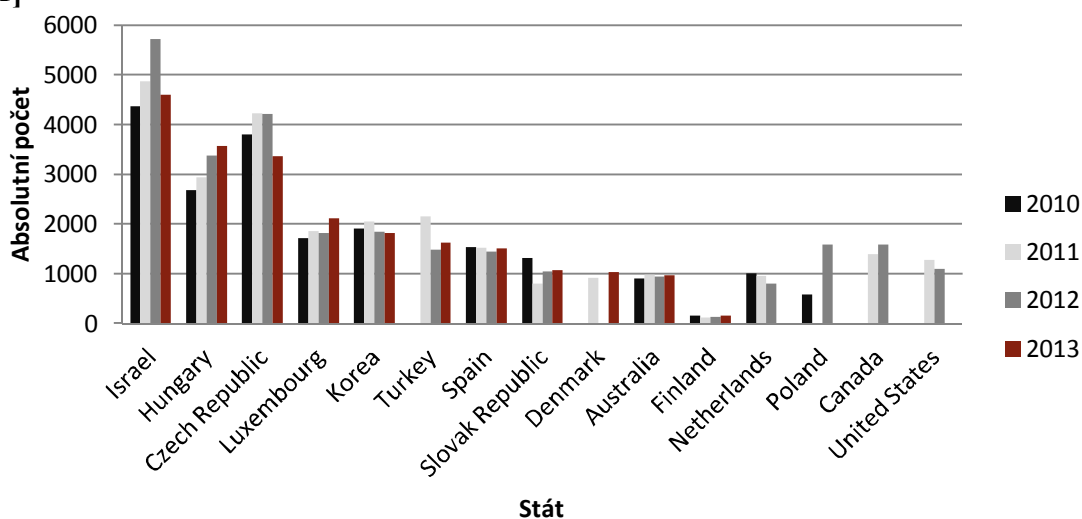
Podle koncepce České nukleární medicíny by měl být minimálně jeden PET/CT přístroj na 1 milion obyvatel. I když situace za posledních 10 let má stoupající trend a v českém zdravotnictví jsou tendence rozšiřovat počet přístrojů, je současně z dat zjevné, že by republika dokázala plně využít i další přístroje.

**Graf 3 Vývoj počtu instalací přístrojů PET a PET/CT v ČR**



Počet vyšetření na jeden skener se v roce 2013 vyšplhal k číslu 3 366 vyšetření (Graf 4). To nás řadí v žebříčku téměř na vrchol mezi ostatními státy. Přitom poptávka po těchto přístrojích je obdobná jako v zahraničí. Překážkou je finanční stránka, neboť pořízení PET/CT přístroje je nákladnou záležitostí. Ze zveřejněných zakázek v ČR za poslední roky je patrné, že cena těchto přístrojů se pohybuje v částkách 60-80 000 000Kč. Další komplikací může být však i legislativa a uzavírání smluv pro primární diagnostiku se zdravotními pojišťovnami. Už teď je ale pravděpodobné, že zavedení postupů, které by standardně využívaly informace z PET/CT, by vedlo k nárůstu počtu vyšetření a bylo by nutné zvážit investice do dalších přístrojů. [11]

**Graf 4 Počet vyšetření na 1 scanner dle dostupných dat vybraných zemí (2010-2013)**  
[11]



Pokud bychom se zaměřili na oblast RF, můžeme prohlásit, že zavedení dalších postupů a přístrojů PET/CT do praxe by nemělo být problémem. V ČR existuje dostatečná výrobní kapacita PET radiofarmak; možný je také import od zahraničních výrobců. S výrobou jako první začal Ústav jaderné fyziky Akademie věd ČR přímo v Řeži u Prahy. Na českém trhu se však nachází i další společnosti. Jedná se o RadioMedic, s.r.o., což je dceřiná společnost právě ÚJF AV ČR. Dalším výrobcem je Ústav jaderného výzkumu Řež, a. s., který si pro tyto účely pronajal prostory přímo v budově PET centra NNH. Podobný provoz má i v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Vyšetření jsou v současné době plně hrazena, a to včetně RF, ze zdravotního pojištění. Složitost výroby a komplikovaná legislativa jsou však překážkami pro zavádění dalších RF do praxe. [12]

### 2.1.1.1 Indikace k PET/CT vyšetření

V ČR se provádí sběr dat za účelem statistické hodnocení u PET/CT pouze pro pozorování vývoje počtu vyšetření. Díky této statistice jsme však schopni říci, že v drtivé většině případů se provádí vyšetření trupu s podáním kontrastní látky. V roce 2014 počet těchto aplikací PET/CT dosahoval počtu cca 25 000 za rok. To je, pro představu, o 5 000 vyšetření více než v roce 2010 a o 10 000 více než v roce 2008. Lze sledovat dlouhodobě stoupající trend, který je dán počtem nových instalací přístrojů i výsledků klinických studií a referencí z praxe, které přinášejí nové poznatky a doporučení, v jakých případech může PET/CT přinést efekt. To samé vyšetření, vyšetření trupu, ale bez podání kontrastní látky, se drží na druhém místě v četnosti indikací. V roce 2014 bylo provedeno cca 10 000 těchto vyšetření. Čtyři roky zpět byl počet velmi podobný. Na třetím místě v četnosti se umístilo PET/CT mozku. Tento výkon se však dlouhodobě provádí v řádech stovek aplikací za rok. V řádech desítek vyšetření se pak indikuje PET/CT myokardu. [13]

Jak již bylo zmíněno výše, nejfrekventovanější indikací k PET/CT vyšetření jsou onkologické diagnózy, které si ještě rozebereme v dalších kapitolách této DP, dále pak

najdeme situace pro využití v kardiologii, neurologii, při vaskulitidách, sarkoidózách, infekčních onemocněních a horečkách neznámého původu.

Mezi nejčastější důvody, proč onkologický pacient podstupuje toto vyšetření, patří:

- vyhledávání nádorů
- diferenciální diagnostika maligních a benigních lézí
- lokalizace nádoru
- stanovení rozsahu postižení s posouzením lymfatických uzlin a vzdálených metastáz
- detekce recidivy onemocnění

V neurologii se používá PET/CT v oblasti onkologických diagnóz, kromě toho pak bývá doporučováno pro plánování chirurgických zákroků. Vyšetření se provádí před chirurgickým zákrokem u pacientů s parciálními záchvaty v případech, kde výsledek vyšetření pomocí MR je rozdílný než závěry z vyšetření EEG. Dalšími indikacemi jsou:

- případy, kde je potřeba vyhodnotit ztrátu paměti
- extrapyramidová onemocnění a demence (diagnostika, monitorace progresu, odlišení jednotlivých onemocnění)
- cévní neurologie (monitorace přítomnosti penumbry)
- hodnocení účinnosti léčby

Dále se PET/CT indikuje často v kardiologii jako vyšetření viability a perfuze myokardu. Příkladem může být vyšetření myokardu u pacientů s ICHS, nedostatečností levé komory, u kterých se zvažuje revaskularizace. V případě sarkoidóz se jedná o situace, kdy je zapotřebí zhodnotit aktivitu a diferenciaci onemocnění na počátku terapie u vybraných případů, kde konvenční zobrazovací metody nebyly dostačující. Podobně se pak využívají tehdy, když je potřeba zhodnotit odpověď na terapii a opět zde konvenční způsoby hodnocení efektu selhávají. Jinou indikací k PET/CT vyšetření jsou infekční onemocnění, resp. se jedná o detekci místa ohniska infekce u pacientů se sníženou imunitou nebo v případech problematické infekce či v případech infekcí spojených s grafty. PET/CT se dále využívá v případech, kdy konvenční postupy selhaly při odhalování původu horeček. V poslední řadě je také možné pomocí této modalitě hodnotit suspektní vaskulitidy. [13] [14]

Další indikace nejspíš v budoucnu přibývat. PET/CT je poměrně mladou zobrazovací metodou, kdy ještě probíhá mnoho studií a výzkumů na toto téma, a my přepokládáme, že dnes ještě není stále odhalen celý potenciál.

### **2.1.1.2 Prediktivní odhad počtu pacientů indikovaných k PET/CT vyšetření**

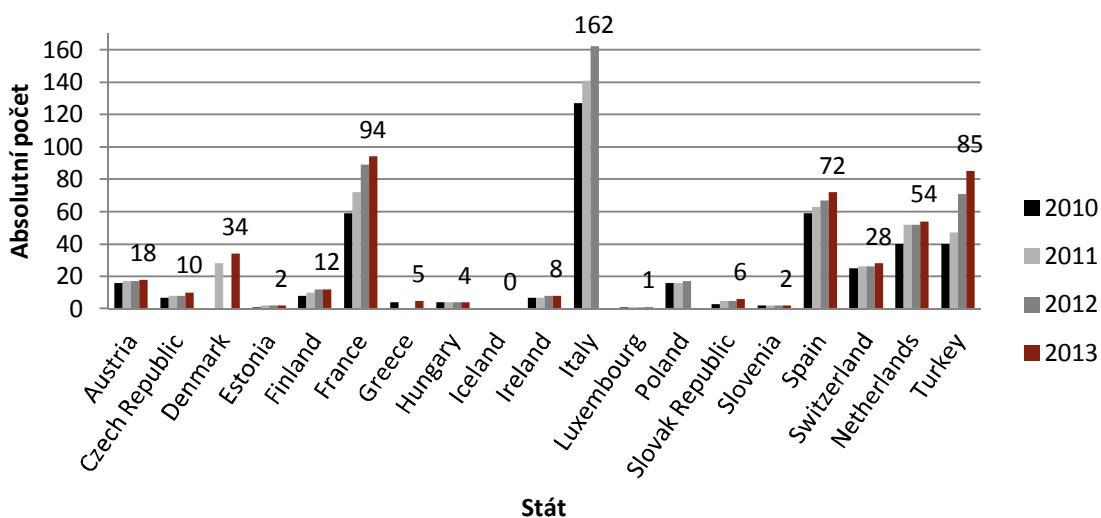
V roce 2013 byl spuštěn projekt PET/CT-CZ (Q) pro vybudování datové základny pro monitoring počtu a indikace vyšetření PET/CT v praxi klinických center ČR. Na základě tohoto, již ukončeného, projektu jsme byli schopni získat prediktivní odhad počtu pacientů indikovaných k PET/CT vyšetření pro rok 2020. Údajně bude potřeba 34 828 těchto vyšetření, přičemž nejzatíženějšími kraji bude Praha a Středočeský kraj, Jihomoravský kraj, Moravskoslezský kraj a kraj Ústecký, který v tuto chvíli nedisponuje ani jedním přístrojem PET/CT. Pokud je predikce správná, můžeme v budoucnu očekávat mírný

nárůst počtu vyšetření oproti dostupným informacím z roku 2013 a to i bez toho, aby do praxe byly zavedeny nové postupy. [14]

## 2.1.2 PET/CT v zahraničí

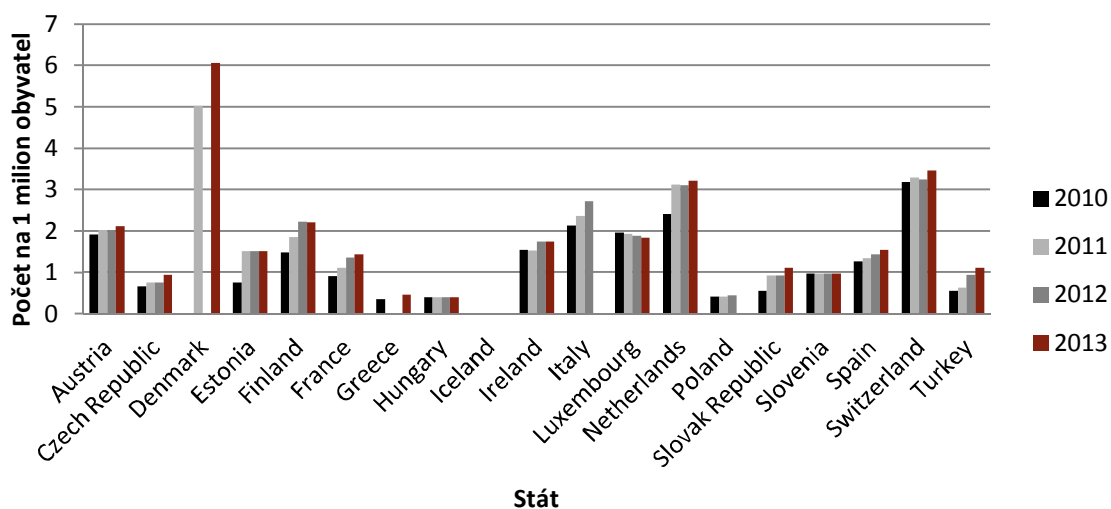
Z dat uveřejněných na OECD je patrné, že Česká republika z pohledu množství přístrojů PET na počet obyvatel má, v porovnání s ostatními zeměmi, poměrně rezervy. Nejvyšším počtem přístrojů na 1 000 000 obyvatel disponuje Dánsko, které udává celkem 34 PET/CT. Absolutně největším počtem přístrojů na území Evropy z posledních dostupných dat vlastní Itálie, která disponovala v roce 2012 celkem 162 přístroji. Více než polovina z uvedených zemí splňuje požadavek alespoň 1 přístroje na 1 milion obyvatel. 13 zemí z celkem 19 uvedených má pak lepší hustotu PET/CT než ČR. Srovnatelně s ČR jsou na tom Slovinsko, následně pak Slovenská republika a Turecko. [11]

**Graf 5 Absolutní počet PET a PET/CT scannerů vybraných zemí Evropy dle dostupných dat (2010-2013) [11]**



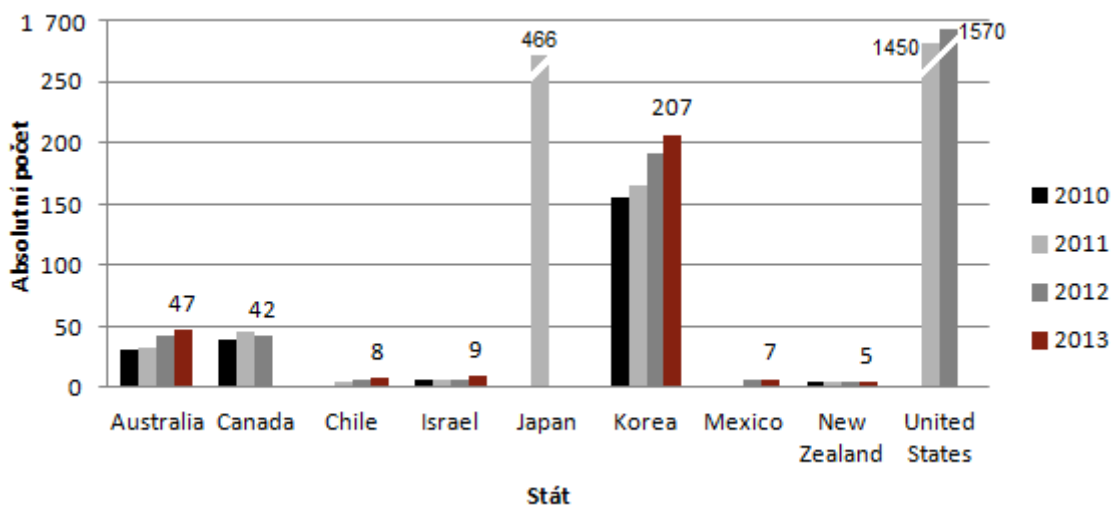
Naopak na Islandu byl donedávna ani jeden přístroj. Situace zde byla řešena odesíláním pacientů do Dánska, kde, jak již bylo zmíněno, mají největší počet přístrojů na 1 000 000 obyvatel. Ročně bylo takto odesíláno na vyšetření několik stovek onkologických pacientů a několik desítek pacientů s Alzheimerovou nemocí, což představovalo vysoké náklady na finance i čas. V březnu tohoto roku však generální ředitel DeCode Genetics předal University Hospital dar v hodnotě 4,9 milionu EUR právě na nákup PET/CT přístroje. Nemocnice v tuto chvíli buduje prostory pro umístění techniky a předpokládá, že v roce 2016 by mohla jako první a do budoucna i jediná na Islandu provádět vyšetření. [11] [15]

**Graf 6 Počet PET a PET/CT scannerů na 1 000 000 obyvatel vybraných zemí Evropy dle dostupných dat (2010-2013) [11]**



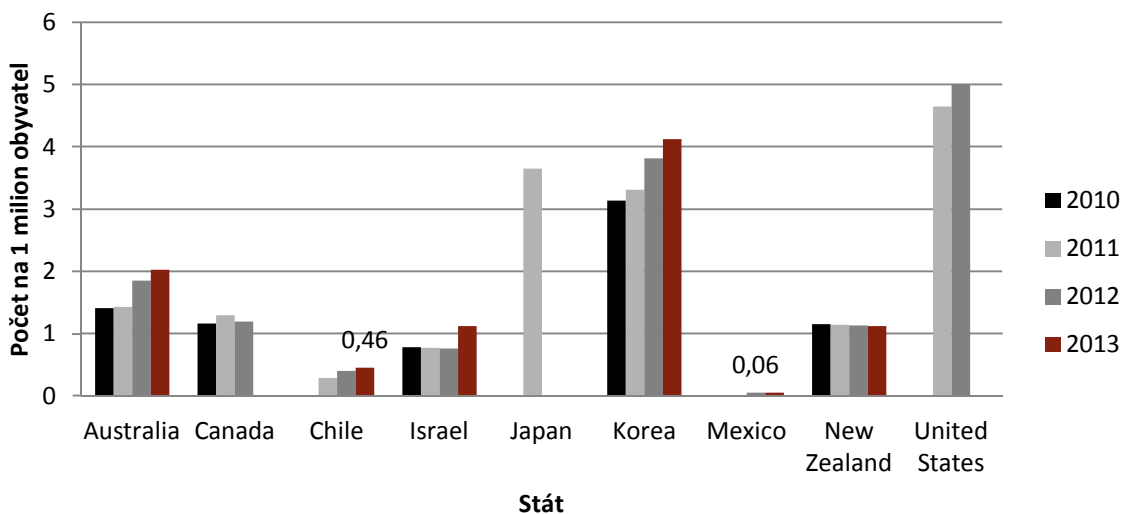
Co se týká analýzy dostupných dat z ostatních zemí světa, jistě nepřekvapí, že největší množství přístrojů je situováno v USA. Se svými 1570 přístroji si drží prvenství v absolutním počtu. Pokud se však zaměříme na hustotu PET/CT vůči 1 milionu obyvatel, již tak suverénní není. Korea a Japonsko se totiž mohou chlubit velmi dobrým pokytím. [11]

**Graf 7 Absolutní počet PET a PET/CT scannerů vybraných zemí světa dle dostupných dat (2010-2013) [11]**



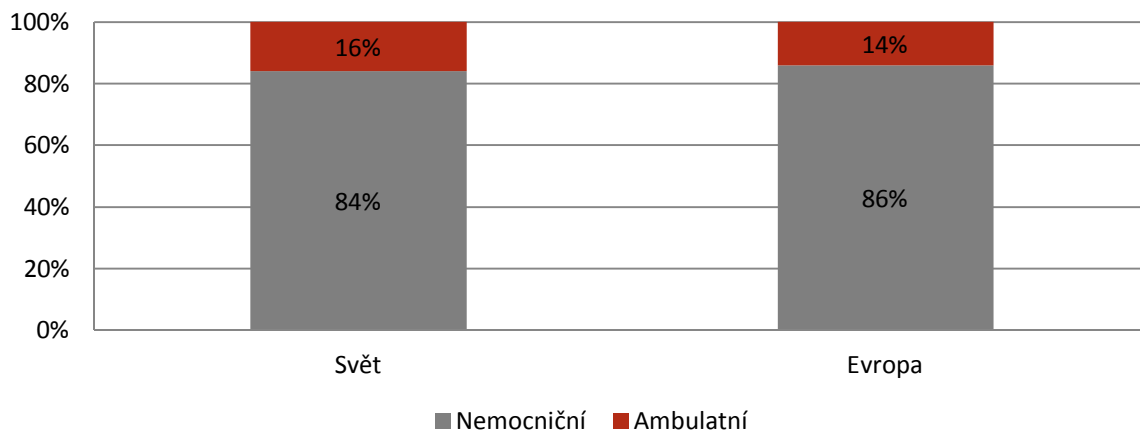
Pokud bychom porovnávali situaci těchto zemí světa se situací v Evropě, lze říci, že ve světě jsou na tom v průměru o něco lépe. Většina z nich přesahuje 1 přístroj na 1 milion obyvatel. Ale najdou se zde i výjimky. Příkladem může být Mexiko, které při své hustotě obyvatel nedosahuje ani 0,1 přístroje na 1 milion obyvatel, byť je v zemi celkem 7 PET/CT. Celkově má situace ve světě spíše stoupající trend a je vidět, že v posledních letech jsou tendence to této přístrojové techniky investovat. [11]

**Graf 8 Počet PET a PET/CT scannerů na 1 000 000 obyvatel vybraných zemí světa dle dostupných dat (2010-2013) [11]**



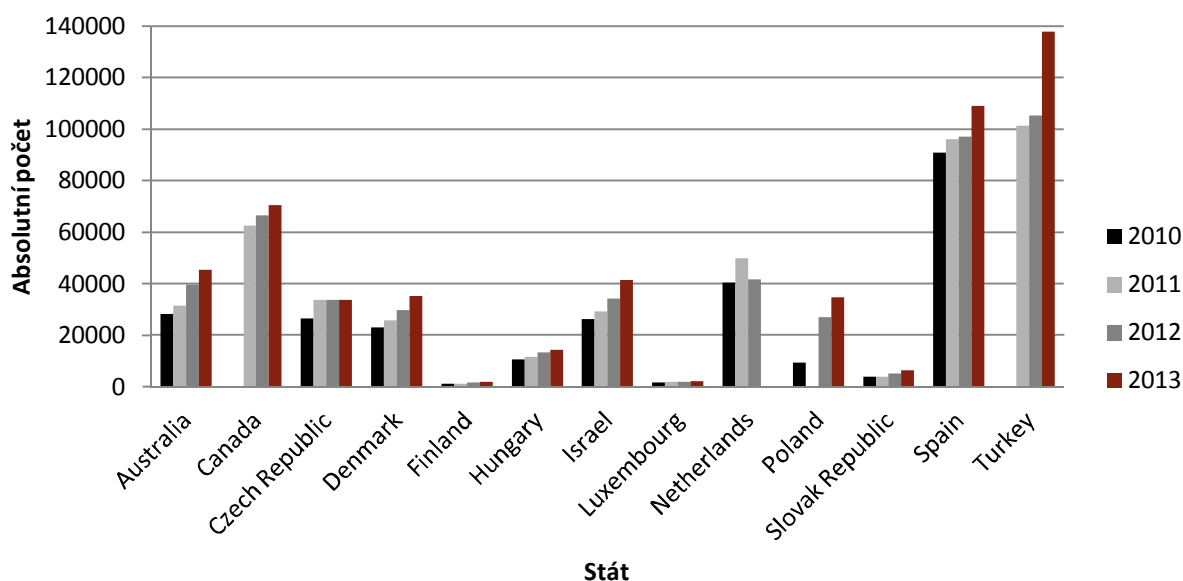
Zaměřili jsme se též na rozmístění přístrojů v rámci nemocnic a ambulantního sektoru. Situace v Evropě i zbytku světa je velmi podobná. Většina přístrojové techniky je situována v zařízeních nemocničního typu a v ambulantní sféře se jich nachází jen malé množství. Mezi země, které disponují více případy přístrojové techniky v ambulantní sféře oproti ostatním zemím, patří Itálie, Francie, Španělsko a USA. [11]

**Obrázek 3 Rozmístění PET/CT přístrojů dle sektorů [11]**



Podíváme-li se na dostupná data mapující množství vyšetření, která se ročně provedou, nepatří ČR mezi země s nadprůměrným využitím této modality. Lze předpokládat, že se v ostatních zemích nachází více případů, prostředků či jiných příčin k vyšetření pomocí PET/CT. Porovnáme-li množství vyšetření v ČR například s Tureckem, které má podobnou hustotu přístrojů na 1 milion obyvatel, dojdeme k závěru, že jejich množství vyšetření je zhruba 3krát vyšší než u nás. Absolutně nejvyšší počet vyšetření pak drží každoročně USA (1 616 900 vyšetření za rok 2014) a Korea (377362 vyšetření za rok 2013). [11]

**Graf 9 Celkový počet vyšetření za 1 rok vybraných zemí dle dostupných dat (2010-2013) [11]**



## 2.2 Současná radioterapie

Radiační onkologie patří k nejmladším oborům medicíny vůbec. Mezi ostatní obory si získala místo až v roce 1922, když na Mezinárodním onkologickém kongresu v Paříži přednesli svůj poznatek Coutard a Hautant o možném využití záření pro léčbu karcinomu hrtanu. Následovalo období významných objevů na poli radiobiologie i techniky. Měnily se dávky ozařování, jejich rozložení, zvyšovala se energie záření, vyvíjeli se různé ozařovací techniky, pomůcky atd. V 50. letech došlo k vynálezu kobaltových ozařovačů, bylo tak možné ozářit i hluboko uložená ložiska, a díky válečnému období a technologii radarů byl vynalezen lineární urychlovač, který je dnes považován za základní technologii při telerradioterapii. [4] [16]

S vývojem došlo i ke změnám v plánování léčby. Důvodem bylo sestrojení CT a rozvoj výpočetní techniky. Vedle toho byl vyvinut i simulátor, který je schopen napodobovat ozařovací podmínky. Bylo tak možné např. opustit manuální sčítání izodózních křivek a 2D plánování a nahradit ho 3D plánováním. V současnosti využívaná 3D konformní radioterapie umožňuje ozařovat cílový objem s minimálním lemem, a tím šetří zdravé tkáně. Můžeme si dovolit vyšší dávky záření, což vede k lepší lokální kontrole onemocnění. Nedílnou součástí moderní radioterapie se stal program zajištění kvality. Řada významných světových i evropských organizací publikuje požadavky na zajištění kvality v radioterapii. Dle těchto požadavků je nutné dodržovat definované postupy při léčbě zářením, aby nedošlo k tomu, že cílový objem neobdrží určenou dávku záření apod. V ČR musí mít každé pracoviště radiační onkologie vypracován program kvality, který vždy vychází z mezinárodních doporučení. Program se zaměřuje na kvalitu přístrojů, dozimetrii, plánování léčby a dokumentaci. V současnosti probíhá na poli radiační onkologie vývoj ve dvou liniích- technické a biologické. Pokrok v oblasti nových

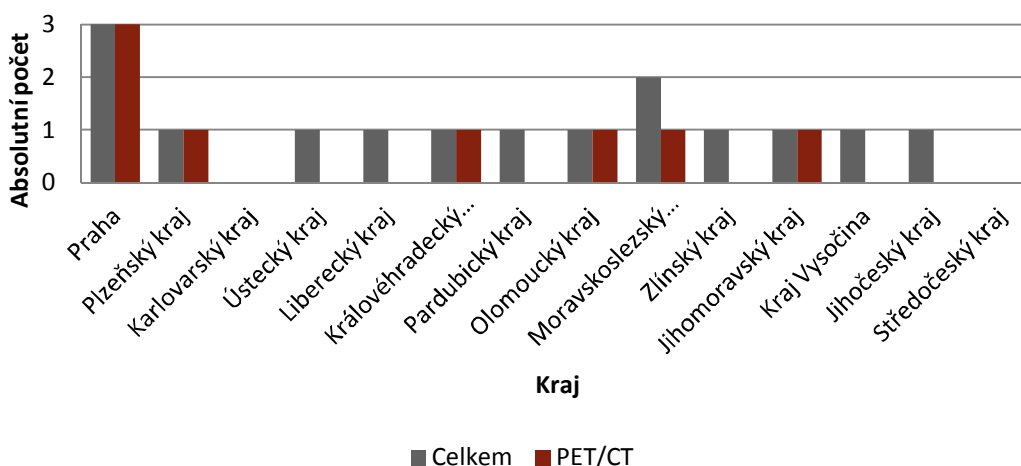
zobrazovacích metod, zdokonalování výpočetní techniky, nové znalosti v radiobiologii podněcují lékaře, vědce a další pro hledání a zkoušení nových postupů léčby, nových standardů. Ne zřídka se výsledky jejich studií stávají doporučeními, která změny postupy v celém světě. [4] [17]

## 2.2.1 Radioterapie v ČR

V zemích EU se při léčbě nádorů uplatňuje radioterapie zhruba u 50% nemocných. V USA je to až 60%. Pokud se podíváme do statistik ČR, zjistíme, že je zde léčeno zářením pouze 32% onkologických pacientů. V tomto ohledu jsme pozadu za jinými vyspělými státy. Když se přitom podíváme pozorněji, zjistíme, že Česká republika disponuje kvalitní sítí onkologických zdravotnických pracovišť, která naprosto odpovídá současným trendům v poskytování péče onkologickým pacientům. Tuto síť tvoří komplexní onkologická centra (KOC), spádové nemocnice, polikliniky, ambulance a další zdravotnická zařízení. Pro zjednodušení situace vezměme v potaz jen KOC. Ty splňují odborná kritéria deklarovaná Českou onkologickou společností a byla zřízena na základě usnesení Evropského parlamentu pro zajištění multidisciplinárních onkologických týmů na území všech členských států EU za účelem poskytnutí optimální individuální léčby všech pacientů. [18]

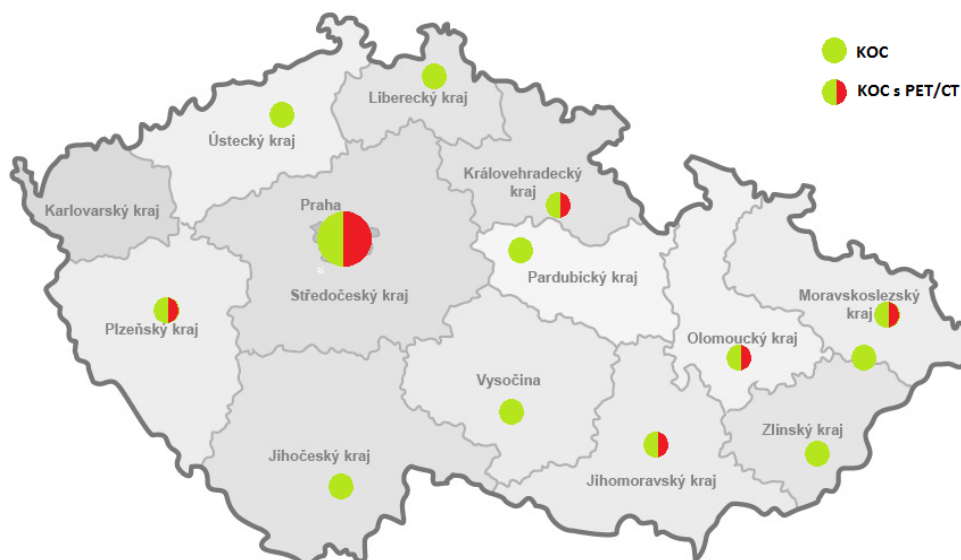
Na níže přiložené mapce jsou vyobrazena všechna KOC k dnešnímu dni. Jedná se celkem o 14 center. Ne všechny však mají k dispozici přístroj PET/CT. Ostatní centra musí, v případě potřeby, využít jiná pracoviště. Je otázkou, v kolika případech by tým odborníků poslal pacienta na toto vyšetření z důvodu plánování léčby, pokud by bylo v dosahu pracoviště a v kolika případech tak neučiní, neboť k tomu nejsou vhodné podmínky.

**Graf 10 Přehled počtu KOC a jejich dostupnost PET/CT v rámci kraje (2015)**



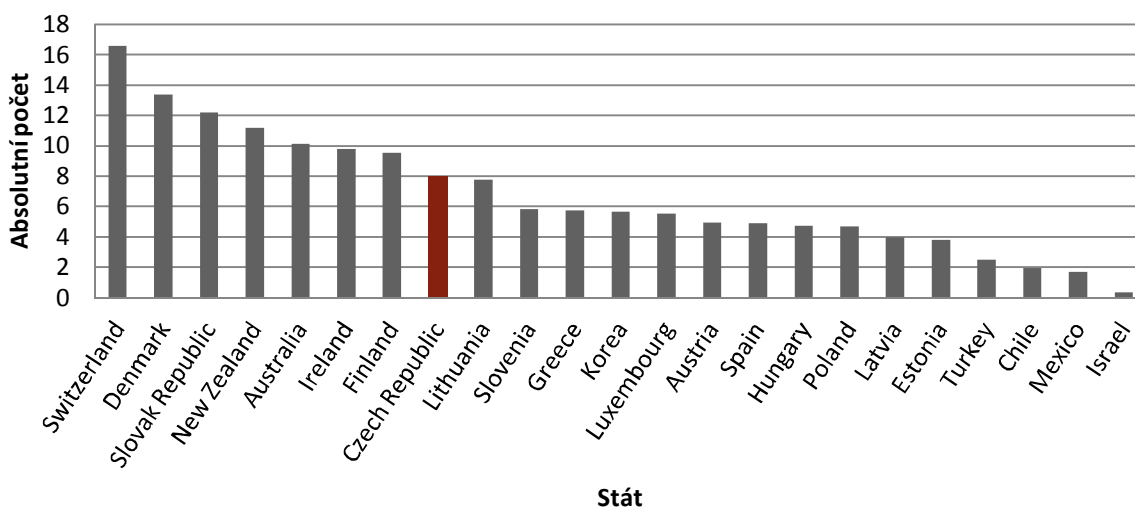


**Obrázek 4 Geografické rozmístění KOC a PET/CT v ČR**



Co se týká samotných ozařovačů, je Česká republika podle posledních dostupných dat z OECD<sup>4</sup> vybavena 84 ozařovači. Při přepočtu na 1 milion obyvatel se tak řadí k průměru mezi ostatními zeměmi. [11]

**Graf 11 Absolutní počet radioterapeutických přístrojů na 1 000 000 obyvatel vybraných zemí světa dle dostupných dat (2013) [11]**

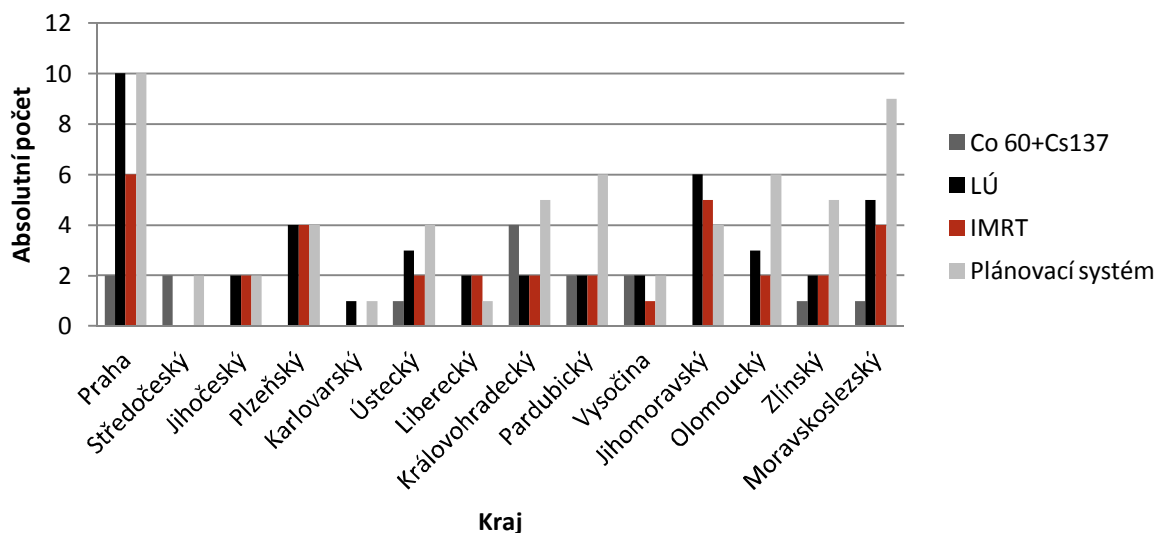


Je však nutné dodat, že do tohoto počtu se řadí všechny radioterapeutické přístroje. Jejich konkrétní rozložení odpovídá celkem 15 radionuklidovým přístrojům, 44 lineárním ozařovačům (z nichž 34 s možností IMRT). [13] V níže přiložené tabulce je zobrazen současný stav přístrojů z hlediska typu, možností IMRT či dostupnosti plánovacího systému v rámci krajů ČR. Mezi kraje s nejlepším vybavením se řadí Praha, Jihomoravský

<sup>4</sup> OECD-Organisation for Economic Co-operation and Development; mezivládní organizace 34 ekonomicky nejrozvinutějších států na světě, které přijali principy demokracie; koordinuje ekonomickou a sociálně-politickou kooperaci členských zemí

kraj, Moravskoslezský kraj a Plzeňský kraj. Nejhůře jsou na tom v Karlovarském kraji, což považujeme za poměrně nešťastnou situaci vzhledem k tomu, že Karlovarský kraj je proslulý svým lázeňstvím. Kvalitní zázemí pro léčbu zářením v kombinaci se souběžnou či následnou lázeňskou péčí by mohlo zajistit velmi zajímavé prostředí pro pacienty.

**Graf 12** Technické vybavení pro RT v ČR [13]



## 2.2.2 Plánování radioterapie v ČR i v zahraničí

V klinické radioterapii samotnému začátku ozařování pacienta vždy předchází velmi důležitý a náročný proces plánování. Výsledkem tohoto snažení je ozařovací plán. Ten nese všechny detaily ozařovacího procesu pro daného pacienta. Správně vytvořený ozařovací plán je základním předpokladem pro úspěšnou terapii a správné a bezpečné naplánování léčby je možné pouze na adekvátně vybaveném pracovišti. Celý proces plánování lze obecně shrnout do několika kroků. Zahrnuje stanovení cíle ozařování na základě přesného zhodnocení typu a rozsahu nádoru, biologického stavu pacienta a interkurentních onemocnění. V dalších krocích se stanovují cílové objemy a rizikové orgány, určuje se dávka a její časové rozložení, volí se zdroj záření a technika ozáření, vypracovává se izodózní plán, simulují se ozařovací podmínky, zavávají a verifikují se data na ozařovači a provádí se dozimetrická kontrola. [4] [19]

Nejprve je nutné určit správnou diagnózu. Ta má většinou dvě etapy. Prvotní nebo také pracovní diagnóza vychází z poznatků po prvním příchodu k lékaři. Tato diagnóza musí být potvrzena či vyvrácena. Pacient prochází podrobným zkoumáním, které zahrnuje sběr anamnézy, somatické vyšetření, specifická vyšetření (laboratorní, zobrazovací, cytologická, bioptická apod.). Při potvrzení nádorového onemocnění se dále definuje typing<sup>5</sup>, grading<sup>6</sup> a stagin<sup>7</sup> nádoru. Následně se přihlíží k celkovému stavu pacienta pomocí hodnotící stupnice dle Karnofského a podle WHO<sup>8</sup>. [17] [19]

Po získání všech informací může lékař přistoupit k dalšímu kroku a tím je taktika léčby. Základem jsou standardy, které by se měly dodržovat, ale jsou případy, kdy se lékař musí řídit stavem pacienta a ne pouze stadiem onemocnění. V případě radioterapie pak lékař volí mezi radikální a paliativní léčbou.

Následně je důležité najít správnou ozařovací polohu pacienta. Musí být taková, aby se dala vždy dobře reprodukovat a byla stabilní. Někdy je potřeba využít speciálních fixačních pomůcek (klíny, opěrky, podložky, termoplastické masky apod.). Následně jsou na tělo pacienta nebo na pomůcky zaznamenány, pod kontrolou simulátoru, značky dle anatomických struktur vzhledem k poloze nádoru. Následuje samotné plánovací vyšetření. [4] [17] [19]

Pro to, abychom mohli vytvořit ozařovací plán, je zapotřebí kvalitních diagnostických snímků zájmové oblasti. Standardně se využívají pro tyto účely snímky z CT, případně z MR, méně často snímky ze scintigrafie. Jednotlivé snímky se přenesou do plánovacího systému, kde je lze fúzovat i s jinými snímky odlišných zobrazovacích metod. Tam slouží k přesné lokalizaci nádorového ložiska, k určení jeho tvaru a velikosti a také k zakreslení rizikových orgánů. Cílové objemy se zakreslují na základě doporučení ICRU<sup>9</sup> 50 a ICRU 62. Jedná se o GTV, CTV, PTV. GTV (Gross Tumor Volume) zahrnuje makroskopický objem nádoru definovaný diagnostickými zobrazovacími metodami či klinickými vyšetřeními. CTV (Clinical Target Volume) je objem GTV s lemem

<sup>5</sup> typing-mikroskopické určení typu nádoru

<sup>6</sup> grading-mikroskopické určení stupně diferencovanosti nádoru

<sup>7</sup> staging-určení rozsahu nádoru

<sup>8</sup> WHO-World Health Organization; mezinárodní koordinační autorita v mezinárodním veřejném zdraví

<sup>9</sup> ICRU-International commission on radiation units and measurements

potencionálního mikroskopického rozsevu nádoru a případně spádové lymfatické oblasti. Zde je též potřeba aplikovat letální dávku. Tento bezpečnostní lem odpovídá lemu při chirurgickém odstraňování viditelných nádorů. Poslední PTV (Planning Target Volume) definuje objem CTV s oblastí kompenzující nepřesnosti vyvolené změnami velikosti orgánu, pohybem a nepřesností při nastavování pacienta. Dalšími objemy jsou pak TV (Treated volume), který je obklopen většinou 95% (nebo jinou vhodnou) izodózou k dosažení léčebného záměru, a IV (Irradiated volume), který je zasažen více než 50% dávkou, jež je významná vzhledem k toleranci zdravé tkáně. Při zakreslování je důležité mít na paměti soustavné dodržování principu APARA<sup>10</sup>. [4] [17] [19]

### ***Obrázek 5 Objemy v radioterapii***



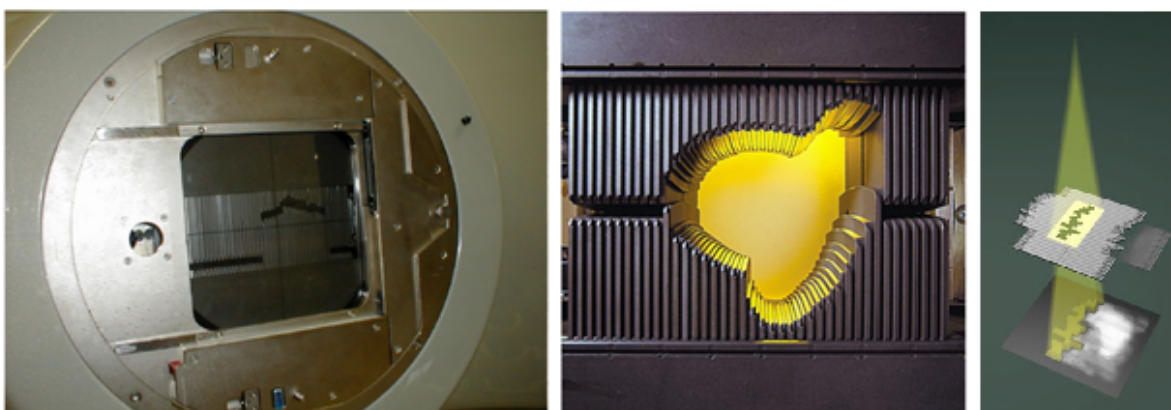
Důležitou součástí exaktního plánování je použití simulátoru radioterapie. Jedná se o přístroj, který nám napodobí ozáření, díky tomu můžeme tento proces optimalizovat. Jedná se o RTG přístroj se zesilovačem obrazu. Rentgenka je připevněna na otočném rameni a disponuje systémem clon. Ty dokážou napodobit svazek záření, který bude využíván při ozařování. Dnes se však často používá CT simulátor, který je vybaven SW pro dávkové plánování. Tento SW pracuje na principu převední Hounsfieldových jednotek CT obrazu na elektronovou denzitu tkání. Následně dojde k zakreslení cílových objemů a kritických tkání. Lékař určí a vypočte dávku (v cílových i rizikových objemech), počet frakcí, vhodnou ozařovací techniku. Vše se plánuje u pohledu svazku záření. V konvenčním plánování radiologický fyzik pak vytvoří zpravidla několik variant plánů a následně se vybere z hlediska objemových histogramů ten nejvhodnější pro dopravení požadované dávky do cílového objemu. CT snímky jsou tak zahrnuty do plánování radioterapie. Po schválení plánu lékařem následuje simulace. Zde se pacient nastaví do stejné polohy jako při plánovacím vyšetření, zakreslí se nové značky v místě izocentra a porovná se správnost ozařovaného pole. Snímky ze simulátoru následně slouží k verifikaci na samotném ozařovači. Verifikace je zajištěna propojením simulátoru, plánovacího systému a lineárního urychlovače. Systém je schopný nastavit automaticky zadané vstupní parametry a zároveň neumožní ozáření v případě, že všechny parametry nesouhlasí. [4] [17] [19]

<sup>10</sup> APARA-princip „as precise as really achievable“

### 2.2.2.1 CRT a IMRT

Při plánování a provádění RT vždy dochází k určité nepřesnosti. Cílem CRT (konformní RT) je přizpůsobit co nejlépe tvar ozařovaného objemu nepravidelnému objemu nádorového ložiska. Tohoto prostorového souhlasu léčeného nádoru a plánovacího cílového objemu lze dosáhnout například tvarováním ozařovacích polí za pomoci individuálních vykrývacích bloků, vícelamelového kolimátoru. [19] [20]

*Obrázek 6* Systém vykrývacích lamel v hlavici lineárního urychlovače



Další způsob je aplikace IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou). Díky této metodě jsou lékaři schopni nejen přizpůsobit celý svazek záření tvaru cílového objemu, ale jsou schopni i změnit fluenci<sup>11</sup>. Lze tak ozařovat i geometricky složitější nádory, což vede k šetření zdravých struktur a naopak k možnosti zvýšit dávku v nádorové masě. Tato technika se používá nejčastěji v blízkosti kritických struktur. Pro toto ozařování však je nutné změnit i plánování. Provádí se tzv. inverzní plánování. Lékař si pokryje cílový objem a kritické struktury požadovanou dávkou a plánovací systém sám určí pro každý svazek záření rozložení jeho intenzity. Tento proces je náročnější než plánování konformní radioterapie. Podstatnou součástí zajišťování konformní techniky RT je též využívání speciálních polohovacích a fixačních pomůcek. [4] [19] [20]

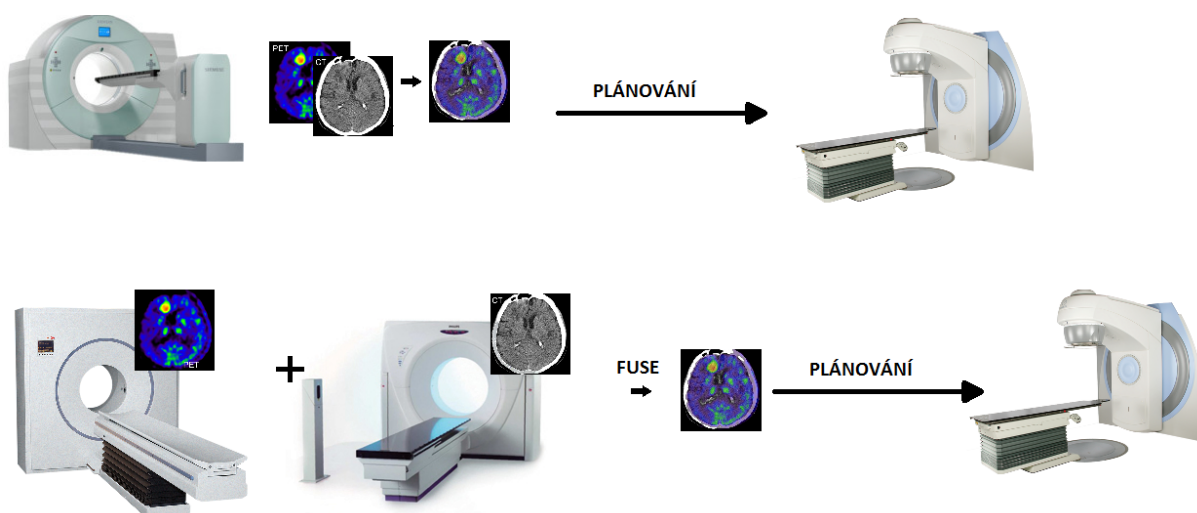
Pomocí konformní RT i IMRT lze tedy minimalizovat nepřesnosti při plánování a provádění RT. Díky tomu je možné navyšovat dávku v cílových objemech a šetřit zdravé tkáně. Ve srovnání s konvenčními způsoby plánování jsou však tyto techniky náročnější při plánování a vyžadují tak daleko přesnější konturování cílových objemů. K tomu je potřeba využívat všechny vhodné diagnostické metody. V současnosti zůstává standardní zobrazovací modalitou CT vyšetření, díky kterému je možné vypočítat dávku záření. Nové možnosti však poskytuje PET/CT, který nám velmi dobře ozřejmí nejen morfologii ale i metabolickou aktivitu tkání. [4] [20]

<sup>11</sup> fluence-intenzita svazku záření

### 2.2.3 PET/CT při zakreslování cílových objemů v RT

Kromě využití ve stagingu a hodnocení léčebné odpovědi, jak bude uvedeno v další kapitole, lze PET/CT použít i při samotném plánování léčby. Konkrétně při zakreslování ozařovacích objemů, jak bylo zmíněno výše. Tuto modalitu je možné používat jako jakoukoliv jinou modalitu pro definování především GTV. PET informaci můžeme včlenit do procesu plánování dvěma způsoby, záleží na přístrojové vybavenosti:

**Obrázek 7** Znárodnění možných postupů získání PET/CT informace pro účely radioterapie



Pokud pracoviště nemá k dispozici multi-modální přístroj, je důležité, aby byl pacient nastaven ve stejné pozici, jaká je při simulaci i následné léčbě, včetně skenování na plochem stole a s centrací do značek. Nastavení se provádí ve spolupráci s týmem nukleární medicíny. Výhodou tohoto postupu je finanční stránka věci (pořizovací náklady na PET vs. PET/CT). Nevýhodou je samozřejmě možné chybné uložení pacienta při jednotlivých vyšetřeních, nutnost provedení dodatečné fuse obrazů, možná nekompatibilita údajů z PET s daty RT CT či nekompatibilita s plánovacím systémem RT. V případech, kdy má pracoviště k dispozici PET/CT, probíhá skenování v jedné poloze pacienta, tzv. „one-stop shop“. Přináší tak přesnější funkčně/anatomickou informaci, doba akvizice dat je kratší a většinou i rozlišení bývá vyšší. Snižuje se tím riziko možných chyb, lékaři mají okamžitě přístup k oběma druhům dat. Zároveň však toto snímání přináší vyšší požadavky na přístroj. Je nutné zajistit nejen speciální plochý stůl, ale například také velké gantry (70cm+), lokalizační systém, externí lasery, možnost virtuální simulace atd. [21]

Následná konturace objemů na základě znalosti PET/CT informací může probíhat také dvěma způsoby-manuálně a „thresholdingem“. Manuální konturace se provádí pod zrakovou kontrolou a jedná se o metodu standardně užívanou v praxi. Tento postup vyžaduje a spoléhá na odborné znalosti a zkušenosti radiačního onkologa, který nezdědka využívá i pomoci radiologů se specializací z nukleární medicíny. Nevýhodou je, že se jedná o postup náročný na lidskou práci, odborné znalosti a nastavení window/level. Druhý způsob přináší vyhodnocování dat pomocí SUV (Standard Uptake Value). Jedná se o semi-

kvantitativní parametr, který vyjadřuje poměr lokální akumulované koncentrace radionuklidu v lézi k průměrné koncentraci v celém těle. Pro středně kumulující léze se SUV pohybuje kolem 2,5. Limitující pro tuto metodou bývá časový rozestup mezi podáním injekce a skenováním, hydratace a hladina metabolických látek v krvi pacienta, jeho hmotnost a konstituce, dále malé léze a prostorové rozlišení PET/CT. Metoda thresholdingu zahrnuje konturaci cílových objemu na základě pevně vymezené procentuální intenzity vzhledem k maximální aktivitě v lézi. Nejčastěji se jedná o hodnoty 40-50%. [4] [21]

### 2.2.3.1 PET/CT pro zakreslování cílových objemů v RT v ČR

Zakreslování cílových objemů v RT se v ČR řídí standardy zdravotní péče, resp. Národními radiologickými standardy-radiačními standardy, které jsou součástí Věstníku MZ ČR. Tyto standardy vycházejí z aktuálně publikovaných konsenzuálních doporučení, která jsou dostupná na stránkách Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Z níže přiložené tabulky lze vyčíst, u jakých indikací můžeme využít PET/CT vyšetření. Červeně jsou pak vyznačeny ty indikace, které jsou doporučeny právě dle Národních radiologických standardů. Ostatní nepodbarvené indikace vychází z dalších odborných doporučení. [22]

*Tabulka 2Přehled indikací k PET/CT vyšetření v onkologii [14]*

NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ	INICIÁLNÍ DIAGNOSTIKA	STAGING	RESTAGING	DETEKCE RECIDIVY	HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY	PLÁNOVÁNÍ LÉČBY
Nádory hlavy a krku		•	•	•	•	CT
Nádory štítné žlázy				•	•	CT
Nádory jícnu		•	•	•		CT
Nádory žaludku		•				CT
Nádory kolorekta		•	•	•		CT
Nádory řiti a řitního kanálu		•				CT
Nádory žlučníku a žlučových cest		•		•		CT, 4D-CT
Nádory slinivky břišní, jater		•		•		CT
Nádory plic	•	•		•	•	CT
Nádory prsu	•	•		•	•	CT
Gynekologické nádory	•	•	•	•		CT
Urologické nádory		•				CT
Nádory varlat		•	•			CT
Nádory penisu		•				CT
Nádory prostaty						CT
Nádory CNS				•		CT, MR
Nádory brzlíku		•				CT
Nádory pleury	•					CT
Lymfomy		•		•	•	CT



Myelomy	•		•	CT
Kožní nádory	•	•	•	CT
Neuroendokrinní nádory		•	•	CT
Paraneoplastické syndromy	•			CT
Muskuloskeletální nádory		•	•	CT

Je zjevné, že ČR standardně využívá jen zlomku možných indikací k vyšetřování pomocí PET/CT. V současné chvíli plánují lékaři ČR, stejně jako v zahraničí, cílové objemy u většiny diagnóz pomocí CT modality. PET/CT pro samotné plánování využívají v jasně standardizovaných případech. U zhoubných nádorů plic, konkrétně u NSCLC, mohou znalost PET použít pro zakreslení GTV v případě radikální (chemo-)radioterapie i předoperační chemoradioterapie. Dále je preferováno v rámci plánování léčby provedení PET/CT pro nádory anu. Pokud lékaři využívají PET/CT pro potřeby plánování v jiných indikacích, jedná se o individuální případy, kdy si nejčastěji nejsou jisti ohraničením nádoru. [22]

#### 2.2.4 Klinické využití PET/CT v RT

Můžeme předpokládat, že do budoucna bude PET/CT zastávat čím dál důležitější úlohu i v plánování radioterapie. Úspěšné plánování léčby zářením je podmíněno přesným vyhodnocením rozsahu onemocnění. Standardně se před samotným zahájením ozařování provádí CT vyšetření a simulace. Pro vymezení svazku záření se využívá informace o anatomii dané oblasti. Mikroskopický rozsev v blízkém okolí nádoru však nelze určit pomocí informací získaných pomocí CT. Na druhé straně je ale přesná lokalizace GTV rozhodující pro optimalizaci terapie. Změřením metabolické aktivity nádoru pomocí PET lze získat data, která mohou být následně použita pro zlepšení představy o rozsahu onemocnění včetně odhalení metastáz či postižených uzlin. Níže uvedené studie ukazují, že PET/CT může poskytnout velmi důležité informace i pro přesný staging a rozhodování v oblasti radioterapie. Často dochází na základě nových skutečností odhalených díky PET/CT ke změnám léčby, které zahrnují prevenci nevhodné radioterapie, změny v dávkách záření, úpravy cílových objemů, změny cílů léčby. Zároveň lze PET/CT využít pro hodnocení odezvy na radioterapii. U konvenčního zobrazování dochází k nepřesnostem v důsledku špatně odhadnutelného rozsahu fibrózy, atelektázy, zánětů apod. Otázkou stále zůstává, kdy je nejvhodnější doba pro provedení PET/CT, aby nedocházelo k falešně negativním či pozitivním výsledkům. Všechny níže i výše uvedené informace tedy naznačují, že v přesně definovaných případech by se PET/CT mohlo stát základní metodou při plánování radioterapie.



## 2.2.4.1 Nádory plic

### 2.2.4.1.1 Situace ve světě

Staging nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) pomocí PET/CT s aplikací FDG je dle publikovaných studií pravděpodobně jednou z nejčastějších indikací, které se provádějí na odděleních nukleární medicíny. Způsobené to může být samozřejmě i tím, že obecně plicní nádorová onemocnění patří celosvětově k těm nejrozšířenějším. Dle Wenga E. et al. bylo přidáním PET/CT ke konvenčnímu posouzení stagingu údajně dosaženo přehodnocení stádia nádorů u 20-30% pacientů s NSCLC. Jednalo se převážně o upstaging onemocnění. [23] Z několika nedávných studií, hlavně z randomizované studie Maziaka et al., vyšlo najevo, že pokud se provede zobrazení nádoru pomocí PET/CT bezprostředně před operací, odhalí více pacientů s postižením mediastina a vzdálenými metastázemi v porovnání s konvenčními zobrazovacími postupy. S tříletým odstupem byl však zjištěn jen nepatrný rozdíl v úmrtnosti u pacientů, kteří podstoupili staging pomocí PET/CT ve srovnání s těmi, kterým byl proveden konvenčními postupy. [24] Ficher et al. si všimli, že použitím PET/CT pro předoperační staging NSCLC bylo možné snížit celkový počet provedených thorakotomií a tím pádem i určité procento zbytečných torakotomií, aniž by to ovlivnilo celkovou úmrtnost. [25]

Modalita PET/CT s FDG poskytuje informaci o nádoru podle kritérií TNM<sup>12</sup> klasifikace. Prospěch při stanovování T rozsahu, především T3 a T4, nebyl ještě přesně stanoven. Jako hlavní výhodu oproti konvenčnímu zobrazování lze však považovat lepší zhodnocení oblasti pohrudnice, kam se může nádor šířit. Například pleurální výpotek je poměrně častým jevem u pacientů s NSCLC. Je to ale jev, který se vyskytuje i u pacientů s obstrukční pneumonií. Může tedy být jak maligního, tak benigního původu. Dle studie, kterou provedl Remge M. Pieterman. et al. byla citlivost a specifická PET/CT ve stanovení pleurální invaze v rozmezí 91% a 86%. [26] Omezení PET/CT pro T staging vyplývají z anatomické lokalizace a problémů s měřením velikosti, z podcenění nádoru na úrovni mikroskopického rozsevu onemocnění nebo absence akumulace FDG u nízko-metabolických nádorů (ca bronchoalveolárních buněk, karcinoidy). I přes to se však PET/CT ukázalo jako jeden z nejlepších nástrojů pro zhodnocení T stagingu, přesnější diagnostiku přineslo ve 86%, oproti samotnému PET, které odhalilo správně staging 72% klasickému CT, které správně odhadlo staging pouze u 68% pacientů. [27]

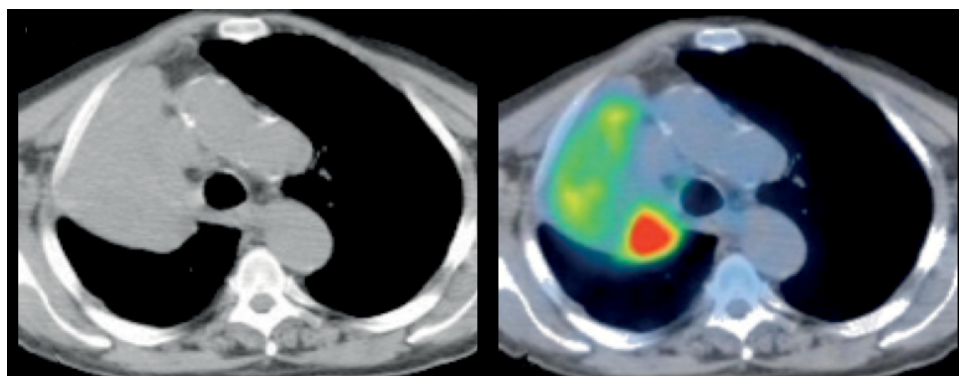
Funkční zobrazování pomocí PET/CT s užitím FDG se dále ukázalo být velmi dobrou možností pro hodnocení rozsahu N postižení. To je dáno tím, že se přidá informace právě o metabolismu uzlin. Jsme schopni odhalit šíření dřív, než je ho možné vysledovat i morfologicky. V konečném důsledku se tak zvyšuje specifická a prediktivní hodnota N klasifikace. [28] Jako příklad lze uvést prospektivní studii, které se účastnilo 106 pacientů s NSCLC. Senzitivita, specifická i přesnost byly vyšší při užití PET/CT s FDG (84%) než při konvenčním CT vyšetření (69%). Nicméně citlivost metody při samotném hodnocení N byla nízká a byly hlášeny i případy falešně negativních uzlin. Jednalo se zejména o uzliny ve velikosti menší než 10mm. Dalšími omezeními byly i falešně pozitivní uzliny a to v důsledku nespecifického vychytání FDG nebo z důvodu granulomatózního onemocnění

<sup>12</sup> TNM klasifikace-nejrozšířenější systém užívaný ve stagingu; T-tumor, N-nodus, M-metastázy

(např. sarkaidozy). [29] Z tohoto důvodu stále zůstává chirurgický staging standardním, a to zejména pro detekci okultního mediastinálního šíření.

PET/CT s FDG může dále demonstrovat svůj přínos v získávání informací o šíření metastáz u NSCLC. Je schopné odhalit vzdálené metastázy, a má tak značný vliv na výsledný terapeutický plán. Příkladem může být studie, která se zabývala odlišením maligních a benigních lézí nadledvin. Citlivost a specifčnost metody byla hlášena na 100% a 80-100%, i když v některých případech bylo třeba ještě další zobrazovací techniky. [30] PET/CT je také, dle některých publikací, velmi vhodný nástroj pro detekci kostních metastáz a to s přesností větší, než kterou poskytuje zobrazení pomocí magnetické rezonance a kostní scintigrafie. [31] [32]

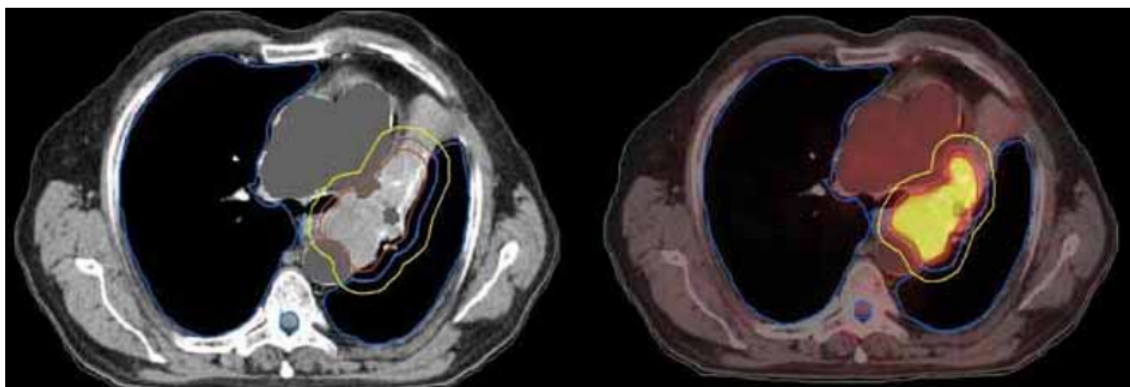
***Obrázek 8 Výstup PET/CT vyšetření u pacienta s NSCLC. Bez PET/CT by nebylo možné diferencovat nádor od okolní zdravé tkáně [33]***



#### 2.2.4.1.2 Situace v ČR

V České republice se využitím PET/CT v radioterapii plicního karcinomu zabýval Vojtíšek a spol. Zaměřil se na porovnání výsledků dosud publikovaných zahraničních studií. Na základě analýzy jednotlivých dat potvrdil, že PET/CT může mít pozitivní vliv na přesnost konturace cílových objemů. Zároveň doporučil pro samotné plánování léčby zářením využít kontrastní vyšetření, které má zaručit přesnější identifikaci nádoru. Připouští i možnou změnu léčby na základě informací PET/CT. Co se týká zlepšení kvality života či léčby, má stejný názor jako odborníci ve světě. Je potřeba mnoha dalších studií k tomu, aby bylo možné přínos jednoznačně potvrdit. [34]

**Obrázek 9** Změna konturace cílových objemů. Vlevo na základě CT dat, vpravo na základě PET/CT dat. [34]



#### 2.2.4.2 Kolorektální karcinom

##### 2.2.4.2.1 Situace ve světě

U této diagnózy se standardně PET/CT nevyužívá, je však možné, dle pokynů NCCN z roku 2013, vyšetření použít u pacientů se zvýšenou CEA<sup>13</sup> nebo u operačně řešitelných metastáz. Nejčastěji se však doporučuje pro T klasifikaci využít zobrazení pomocí MR či endoretálního ultrazvuku. Pro N a M klasifikaci se pak nejčastěji doporučuje USG, MR, CT a případně PET/CT. Výsledky PET/CT mohou sice poskytnout informaci o metabolické aktivitě, ale naráží zde na své limity kvůli prostorovému rozlišení, které představuje nedostatečnou citlivost metody v této oblasti. [35] Příkladem může být studie Y. Tsunoda et. al. zahrnující 88 pacientů, u nichž pomocí PET/CT zlepšili přesnost předoperační detekce s citlivostí 51% a senzitivitou 85% u lokálních a 62% a 92% u vzdálených uzlin. [36] Co se týká M stagingu, metoda zde nemá takovou účinnost, jako například MR. V těchto případech je lepší jako metodu první volby zvolit MR a PET/CT pak lze využít až ve druhé linii. Dokazuje to zajímavá prospektivní metaanalytická studie M.Ch.Niekela et al., kam bylo zařazeno 3 391 pacientů, s cílem posoudit úlohu zobrazování jaterních metastáz touto hybridní metodou. [37] Studie Briggse et.al. zase přichází s výsledky u pacientů s neurčitými lézemi a potenciálně operabilním metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), které ukazují, že modalita měla zásadní vliv na způsob léčby u 30% pacientů, menší vliv pak na dalších 12%. [38] A konečně i ekonomicky zajímavou studii pak provedli Brush J. et al.. Jedná se o systematický přehled a ekonomické hodnocení právě standardního využití PET/CT pro CRC. Výsledky vypovídají o tom, že metodu je vhodné používat z hlediska efektivity a nákladů pouze jako doplňkovou ke konvenčním modalitám u předoperačního stagingu recidivujícího CRC (citlivost 91% a specifita 91%) a v případě podezření na metastazující proces (citlivost 91% a specifita 76%). Upozorňují též na to, že data k této diagnóze jsou v dnešní době rozporuplná a ne příliš kvalitní. [39]

<sup>13</sup> CEA-karcinoembryonální antigen; tumor marker, který zvýšený u velkého množství nádorů

Ve studii Krengliho et al. analyzovali možný dopad PET/CT při definování cílových ozařovacích objemů u kandidátů na kurativní radioterapii postižených karcinomem rekta. Do výzkumu bylo zařazeno celkem 27 pacientů s bioticky potvrzeným karcinomem rekta. Jednalo nepřevážně o nemocné se spinocelulárním karcinomem, dále pak adenokarcinomem a bazocelulárním karcinomem. U všech pacientů byly provedeny základní fyzikální vyšetření, krevní obraz, jaterní testy a testy ledvin, endoskopie a kontrastní CT v rozsahu břicha a rentgen hrudníku. Následně byla provedena simulace pomocí PET/CT, kdy byl pacient uložen na zádech s podloženými koleny. Výsledné snímky ve třech základních rovinách byly přeposlány do plánovacího systému pro následné porovnání s CT. Nejprve zkušený radiační onkolog se specializací na nádory GIT zakreslil ručně cílové objemy v rozsahu GTV a CTV a samozřejmě i rizikové orgány do CT snímků. Pro vymezení PET/CT GTV a PET/CT CTV využil jak ruční, tak semi-autonomické zakreslení. GTV zahrnovalo primární nádor a postižené uzliny. U CTV byl v obou případech zahrnut okraj nejméně 1,5cm od primárního nádoru a dále regionální uzliny. Na CT obrazech za pozitivní nález uvažoval všechny uzliny větší než 15mm nebo ty, které naznačovaly možnou nekrózu. U PETu to byla každá uzlina s výrazně vyšší aktivitou než je očekávaná. Následně pomocí Wilcoxonova párového testu hodnotili data. Jednalo se o porovnání PET-GTV a PET-CT proti CT-GTV a CT-CTV. PET/CT vedlo ke změně zakreslení GTV a CTV u 15 (55.6%) a 10 (37%) pacientů. Co se týká velikosti svazku, tak analýza pomocí Wilcoxonova testu ukázala, že PET-GTV a PET-CTV bylo podstatně menší než CT-GTV. PET/CT-GTV a PET/CT-CTV byly naopak významně větší než CT-GTV a CT-CTV. Průměrný rozdíl GTV činil v průměru 11,1% v porovnání s CT-GTV. Změna klinického stádia na základě získání informací pomocí PET/CT byla pozorována u 18,5% případů, ve 3,7% to znamenalo i změnu léčby. Autoři se shodli, že tyto změny v objemech mohou mít zásadní vliv na použití vysoce konformní radioterapie. [40]

Studie Brushe et al se mimo systematického přehledu zabývala také ekonomickým zhodnocením PET/CT ve vztahu ke kolorektálnímu karcinomu. Pro tento účel byly navrženy ekonomické modely pro každý z chorobných stavů: primární, recidivující a metastatický. Tyto modely byly navrženy a využity na základě různých informačních zdrojů, literatury a po konzultaci s klinickými odborníky. Ekonomickým hodnocením se zjistilo, že náklady na určení správné diagnózy pro primární kolorektální karcinom favorizují konvenční zobrazovací metody oproti PET/CT. Stejně tomu bylo i v případě QALY<sup>14</sup>. Naopak pro recidivující onemocnění rektální oblasti vyšel ICER<sup>15</sup> £ 21 434 za QALY a pro oblast tlustého střeva £6 189 za QALY. U metastatického postižení se jednalo o ICER £ 21 434 za QALY. Vzhledem k tomu, že NICE určil prahovou hodnotu na £ 20 000-30 000 za QALY, tyto hodnoty ICER mohou být považovány za nákladově efektivní. Autoři však upozorňují na nedostatek kvalitních a dostupných ekonomických dat. [39]

---

<sup>14</sup> QALY- the Quality-Adjustment Life Year, vyjádření roku života upraveného v závislosti na jeho kvalitě

<sup>15</sup> ICER-poměr inkrementálních nákladů a přínosů

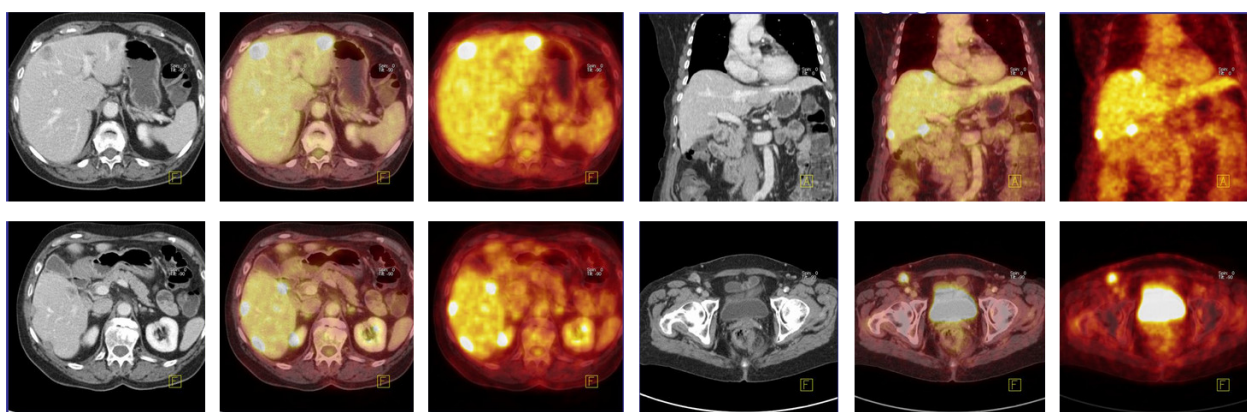
#### 2.2.4.2.2 Situace v ČR

Významem PET a CT vyšetření v radioterapii kolorektálního karcinomu se na úrovni studie v ČR nikdo nezabýval. Vlastní zkušenosti prezentovali Z.Řehák a spol. z ODD NM, MOÚ v Brně. Primodiagnostika je, dle autorů, spíše náhodnou záležitostí u nemocných s jinou základní diagnózou. Primární diagnostika bývá zatížena nízkou senzitivitou i specificitou. Vyšetření doporučují jako předoperační u pacientů s potenciálně operabilním metastatickým onemocněním a dále tam, kde je nutno pátrat po příčinách vzestupu CEA u nemocných po terapii. Sami nedokázali, stejně jako ostatní, jasně stanovit roli PET/CT v dalších indikacích. Zároveň uvádějí, že použití dalších „neglukózových“ radiofarmak u karcinomu rekta nepřineslo předpokládané výsledky. [41]

#### 2.2.4.2.3 Kazuistika

76leté pacientka podstoupila resekci colon descendens a sigmoidea z důvodu karcinomu. Dále bylo odstraněno ještě šest patologických ložisek na omentu, z nichž čtyři byly následně na základě histopatologického vyšetření vyhodnoceny jako metastázy. Po této operaci pacientka absolvovala 8 cyklů CHT. Po půl roce bylo zaznamenáno zvýšení tumorových markerů. Na základě CT vyšetření bylo vysloveno podezření na metastázu v játrech. Pacientka byla proto indikována k PET/CT vyšetření, které mělo pomoci v rozhodování, jaký další léčebný postup bude nejvhodnější, zda zvolit další chirurgický zákrok nebo naopak raději doporučit CHT. Díky provedení PET/CT, které identifikovalo zvýšený metabolismus glukózy v několika ložiscích v játrech a lymfatické uzlině v třísle vpravo, což ukazovalo na generalizaci choroby, byla zvolena systémová CHT. [42]

**Obrázek 10** Využití PET/CT u CRC [42]



### 2.2.4.3 Rakovina jícnu

#### 2.2.4.3.1 Situace ve světě

Rakovina jícnu má vysokou míru úmrtnosti na celém světě, výsledky současné léčby jsou zatím stále nedostatečné. Přesné vymezení ozařovaných objemů je velmi důležité ve strategii léčby nádorů jícnu pomocí radioterapie. PET/CT bylo popsáno v určitých případech jako efektivní diagnostická metoda u pacientů s počátečními stádii karcinomu jícnu. Zvláště v případech odhalování postižení lymfatických uzlin nebo vzdálených metastáz se zdá být PET/CT užitečné. Obecně je ale podobně jako u CRC zobrazování a staging u rakoviny jícnu pomocí PET/CT nejisté. Na konferenci EORTC<sup>16</sup> roku 2012, kde se sešlo přes 300 odborníků z oblastí gastroenterologie, patologie, lékařských fakult atd. ze 43 zemí, se mimo další témata zabývali právě využitím PET/CT jako součástí rutinního předoperačního stagingu. Došli k závěrům, že výsledky vyšetření by mohly odhalit jinak neobjevené vzdálené metastázy, které by se tak mohly stát kontraindikací chirurgického přístupu, dále by mohly usnadnit plánování léčby pro radioterapii. Pro adenokarcinom gastroesofageálního spojení a jícnu převládla doporučení zobrazování pomocí metod zlaté střední cesty, tedy CT a EUS<sup>17</sup>. V případě lokálního postižení je vhodná endoskopie, EUS – zvláště pro T klasifikaci, CT, MR. PET/CT se rutinně nedoporučuje, může se však použít pro N staging. [43] Dle studie V.Sequeriosa je údajně nepřesnější metodou pro předoperační loko-regionální staging karcinomu jícnu EUS v případě, že CT nebo PET vyloučí vzdálené metastázy. Celkovou přesnost zhodnotil na 69% pro CT, 56% pro PET/CT a 81% pro EUS. EUS byl nejcitlivější modalitou, zatímco PET/CT i CT naopak specifitější. [44] Nejnovější meta-analýza potvrdila omezenou přesnost PET/CT pro N staging. Udávaná senzitivita byla jen 62% a specifita 96%. [45] Další meta-analýza E.P.M. van Vlieta et al. zaměřená na M staging potvrdila opět vyšší citlivost i specifitost modalit vůči samotnému CECT při hledání vzdálených metastáz. [46]

Ve studii Vrieze et al. bylo sledováno 30 pacientů s pokročilým karcinomem. Plánování radioterapie, konkrétně optimalizace vymezení CTV, se zakládalo na vyšetření konvenčním CT a EUSem v porovnání s PET/CT. Získaná data byla posuzována z hlediska rozhodování o tom, jaké části by měly být ozařeny. Výsledkem bylo, že u 14 (47%) pacientů ze 30 se rozcházel závěr vyšetření z CT+EUSu a PET/CT. U celkem 8 nemocných odhalilo patologické šíření do uzlin pouze konvenční zobrazování, nikoliv PET. To by znamenalo, že u 3 pacientů by nesprávně, na základě výstupu PET/CT, došlo ke zmenšení velikosti ozařovaného objemu. Na druhou stranu u 6 postižených bylo pomocí hybridního zobrazování odhaleno celkem 6 pacientů s pozitivním nálezem na uzlinách, který nebyl CT ani EUSem zachycen. U 3 nemocných by toto zjištění vedlo ke zvětšení ozařovacího objemu. Z toho vyplývá, že šance, kdy dojde k falešně negativnímu vyhodnocení postižení uzlin, je poměrně nezanedbatelná a je dobré nespoléhat se pouze jenom na toto vyšetření. Stejně tak samostatné CT s EUSem se neprojevilo jako naprosto spolehlivá metoda. [47] Dle této studie je tedy na zvážení, zda PET/CT nezařadit k CT a EUSu standardně mezi vyšetřovací metody. V jiném výzkumu o 21 pacientech změnil

<sup>16</sup> EORTC-Evropská organizace pro výzkum a léčení rakoviny

<sup>17</sup> EUS-endoskopická sonografie

výsledek PET/CT vyšetření v 8 (38%) případech klinické stádium. Čtyři postižení měli vzdálené metastázy a další čtyři šíření v regionálních uzlinách. Tato zjištění vedla ke změnám v chemoradioterapeutickém plánu u pěti z těchto pacientů (24%). Změna plánu byla velmi výrazná, neboť zde došlo ke změně z radikální kurativní léčby na paliativní terapii. V podobné studii sledovali konturaci cílových objemů založené na CT vyšetření a následném porovnání s konturací na základě PET/CT vyšetření. Celkem se tohoto výzkumu účastnilo 34 pacientů s karcinomem jícnu. Všichni byli podrobeni oběma vyšetřeními vždy ve stejné pozici léčby. PET/CT u dvou pacientů diagnostikovalo dříve nezjištěné vzdálené metastázy, což vedlo vyloučení těchto nemocných z plánu konformní radioterapie. GTV bylo fúzí obrazů sníženo u 12 (35%) a zvětšeno u 7 (21%). Redukce GTV byla  $>$  nebo  $=25\%$  u 4 pacientů v důsledku zkrácení délky karcinomu jícnu. Nárůst GTV byl  $>$  nebo  $=25\%$  u 2 pacientů, u kterých PET/CT odhalilo okultní mediastinální lymfatické šíření nádoru nebo zvětšení délky nádoru. Modifikací GTV došlo u 18 pacientů ke změně plánování. Díky tomu také došlo k celkové změně v ozařování okolních tkání. Jaký měl tento výzkum dopad na výsledek léčby, není známo, a je nutné to prozkoumat. Dle výzkumu, který porovnával různé předoperační metody s následným histopatologickým vyšetřením, PET/CT nedokázalo dostatečně zobrazit onemocnění v 7 případech z 20. Dle IAEA i přes rostoucí oblibu PET/CT při plánování radioterapie jícnu je nutné brát výsledky této modalitty s rezervou. [48]

#### 2.2.4.3.2 Situace v ČR

Využitím PET/CT v plánování radioterapie jícnu se zabývala v rámci NS-Resortního programu výzkumu a vývoje a zároveň v rámci své dizertační práce K. Vomáčková. Jejím cílem bylo posoudit význam PET/CT pro staging a hodnocení léčebného efektu. Do prospektivní studie bylo zařazeno 354 pacientů s karcinomem jícnu, u 349 bylo provedeno vstupní PET/CT. Dle získaných informací byl stanoven staging a strategie léčby. U naprosté většiny pacientů toto vyšetření správně (na základě následného histopatologického porovnání) posoudilo rozsah onemocnění. Jen u 1,43% byl objeven falešně negativní výsledek. Zároveň má PET/CT dle výsledků velký význam na stanovení léčby a hodnocení jejího efektu. V závěru práce však informovali, že výsledky nelze ještě považovat za jednoznačné a budou pokračovat v zařazování dalších pacientů a dalším výzkumu. [49]

#### 2.2.4.4 Nádory žaludku a gastroesofageální nádory

Podobně jako u nádorů jícnu, odborníci EORTC zastávají stanovisko, že v současnosti neexistuje rozumná indikace pro aplikaci PET/CT vyšetření do rutinního stagingu pro karcinom žaludku. Pro předoperační T staging zůstává první volbou EUS, zatímco CT či PET/CT jsou velmi užitečné pro hodnocení vzdálených metastáz. Zároveň se ale ukázalo, že zobrazení bývá podmíněno histologickým podtypem nádoru. Například PET/CT má výrazně nižší citlivost u difúzních typů nádorů (mucinózní) než u interstinálních nádorů (nemucinózních). Jako další omezení této modalitty se mohou jevit falešně negativní případy kvůli okultní peritoneální diseminaci onemocnění. Dle, v literatuře dostupných,



informací se míra okultního peritoneálního šíření pohybuje kolem 20-25%. [50] [51] [43] [52]

#### **2.2.4.5 Rakovina slinivky**

##### 2.2.4.5.1 Situace ve světě

Naopak u nádorů slinivky je metoda PET/CT čím dál víc vnímána jako velmi užitečná ať už v oblasti diagnostiky, stagingu nebo kontroly během terapie. Podle nedávno provedené meta-analýzy, do které bylo zařazeno 30 studií, má modalita citlivost 91% a specificitu 81%. [53] Parametr SUVmax může posloužit v diferenciální diagnóze osamocených pankreatických lézí nebo ho lze použít v predikci proliferační aktivity nádorů slinivky břišní. Zároveň bylo vyzpozorováno, že vyšší SUVmax primárního nádoru pankreatu bylo spojeno se špatnou prognózou. [54] Pokud by nás zajímala reakce jednotlivých histologických typů nádorů, tak zvýšeným metabolismem FDG reagují pankreatický duktální adenokarcinom a solidní pseudopapilární tumor. Stejně jako u jiných nádorů je občas potřeba rozlišit zánětlivé ložisko od maligního nádorového. Zde metoda trochu naráží na své možnosti, neboť se hodnoty SUVmax zánětu překrývaly s těmi rakovinnými. Zde může být zajímavou možností využití poměrně nové, ale málo dostupné, metody PET/MR, která oproti PET/CT zlepšuje přesnost diagnostiky (96,6% oproti 89,6%). [55] Přesnost N a T stagingu zůstává nejasný. Podle meta-analýzy Wanga et al. je citlivost a specifická u N klasifikace 64% a 81%, u jaterních metastáz 67% a 96%. [53] Řada studií se také zaměřuje na využití PET/CT pro zhodnocení terapeutického účinku. Příkladem může být práce Topkana et al., kde metoda změnila původní rozhodnutí týkající se plánu chemoradioterapie v 36,6% případech u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu. U dalších 26,8% pacientů restaging ukázal vzdálené metastázy, jež nebyly zjištěny pomocí konvenčních modalit. [56]

##### 2.2.4.5.2 Situace v ČR

Využitím PET/CT u karcinomu pankreatu se zabýval v České republice například J. Kysučan a spol. z FN a UP v Olomouci. Konkrétně zkoumali jeho přínos v předoperačním stagingu. Vzorek o 195 pacientech se suspektní lézí slinivky byl podroben PET/CT vyšetření. Senzitivitu modality v případě záchytu primární léze byla 92,2% a specificita 90,5%. Stejně dobře se osvědčila metoda i v dalších oblastech, jako bylo odhalení vzdálených metastáz. Autoři shledali PET/CT jako velmi vhodné vyšetření k předoperačnímu stagingu a dodali, že získané informace zpřesňují výběr pacientů indikovaných k radikálnímu chirurgickému výkonu a zároveň snižují množství nesprávně určených indikací k operaci. [57]



## 2.2.4.6 Nádory hlavy a krku

### 2.2.4.6.1 Situace ve světě

U tzv. HNSCC<sup>18</sup> se provádí předoperační staging pomocí jiných zobrazovacích metod, nejčastěji pomocí CECT nebo MR. Obě tyto modalities dokážou dobře detekovat morfológickou invazi, ale malé nádory jsou mnohem lépe rozpoznatelné opět díky PET/CT. Stejně tak nekrotické léze nehromadily FDG. [58] V N stagingu bylo doporučeno chirurgům i onkologům spoléhat na klinický úsudek a vlastní zkušenosti, protože dynamické zobrazování pomocí PET/CT nebylo úplně přesvědčivé. Z výsledků lze odečíst, že jako metastatické uzliny byly považovány ty, které vykázaly v určitém časovém období vyšší nárůst metabolické aktivity než je standardní. Po histopatologickém prozkoumání uzlin byla však senzitivita, specificita, pozitivní predikce, negativní predikce a celková přesnost PET/CT stanovena na 60,3%, 70,5%, 66%, 65,2% a 65,5%. Nicméně klinické využití pro počáteční staging u nádorů hlavy a krku bylo prokázáno v další studii. Jednalo se o prospektivní šetření o 76 pacientech. U 34% pacientů toto vyšetření vedlo k změně klasifikace TNM, u 29% případů pak byla změněn i radioterapeutický plán anebo dávka. [59] U pacientů, kde je podezření na recidivu nádorů hlavy a krku, nedávno provedená meta-analýza o 759 pacientech provedená v roce 2013 ukázala, že PET/CT má vysokou citlivost (92%), specificitu (95%), přesnost (97%) pro vyhledávání vzdálených metastáz. [60] Pokud bychom tedy měli zhodnotit užitečnost dané modality, je v případě HNSCC vhodná při plánování léčby, poskytuje možnost odhalení primárního nádoru či lokoregionálního či vzdáleného metastatického postižení.

L.Dentonia et al. ve studii zkoumali potenciální přínos PET/CT v samotném stagingu a plánování radioterapie u 22 pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku bez jakékoliv předchozí kurativní operace. Zajímali se o zobrazování zájmové oblasti především pro zakreslení GTV objemů. Výsledná data pak analyzovali, porovnávali a vyhodnocovali, zda a do jaké míry může PET/CT ovlivnit TNM klasifikaci a GTV objemy. Všichni pacienti podstoupili rutinní vyšetření zahrnující klinickou prohlídku, endoskopii, kontrastní CT hlavy a krku, RTG hrudníku a USG jater. Na základě výsledků vyšetření byli vyloučeni ti, kteří měli nádor slinných žláz nebo nádor neznámé primární lokalizace, dále ti, u nichž existovala možnost vzdálených metastáz v počátečním stádiu či potřeba chirurgického zákroku. Během samotné studie podstoupili nemocní rutinní CT simulaci v poloze vleže na zádech s fixovanou hlavou pomocí termoplastické masky. Rozsah plánování byl stanoven na celou hlavu, krk a horní polovinu hrudníku. Obrazy ze simulátoru pak byly fúzovány a porovnávány se snímky z PET/CT. PET/CT, při kterém byl pacient uložen ve stejné poloze, bylo provedeno do 5 pracovních dní od CT simulace.

Cílové objemy byly zakreslovány dvěma v oblasti nádorů hlavy a krku zkušenými onkology. Vznikly tak konturace pro CT-GTV a PET-GTV a PET/CT-GTV, kde byly zahrnuty obě informace. CTV bylo definováno jako PET/CT-GTV s 5mm okraji a regionálními uzlinami, podobně i PTV bylo konturováno s 5mm k CTV. Rozdíly mezi PET-GTV, CT-GTV a PET/CT-GTV byly analyzovány pomocí Wilcoxonova „signed rank“ testu.

<sup>18</sup> HNSCC-dlaždicobuněčný nádor hlavy a krku

Zobrazování PET/CT podle studie vedlo ke změně TNM klasifikace a klinického stádia u 5 (22%) případů v porovnání s CT. T se změnilo u 3 pacientů, N u 2 pacientů. Pokud se zaměříme na konturaci objemů, PET/GTV byl menší než CT-GTV (17,2 ml vs 20,0 ml) s průměrným rozdílem 2,8ml, což neznamenovalo statisticky významný rozdíl. U PET/CT-GTV však došlo k poměrně velkým rozdílům (6ml) oproti CT-GTV.

Ve výsledku lze říct, že tato studie ukázala, jak zobrazování PET/CT může mít v oblasti karcinomu hlavy a krku vliv na nádorový staging a plánování radioterapie. PET/CT může mít potenciální dopad na optimalizování vysoce konformní a biologicky účinné léčby zářením. [61] Nákladovou efektivitou u rakoviny hlavy a krku se zabýval Sher DJ a další ve studii, která však není zaměřená přímo na radioterapii. Posuzovali nákladovou efektivitu PET/CT jako prediktoru potřeby adjuvantní krční disekce v porovnání s disekcí pro všechny pacienty. Jako model si zvolili 5-letité přežití mužského pacienta ve věku 50 let trpícího spinocelulárním karcinomem orofaryngu ve stádiu T1-3 N2 M0 po podstoupení chemoradioterapie. Byly porovnávány 3 varianty: disekce u všech pacientů, disekce u pacientů s reziduem na CT a disekce u pacientů s reziduem na PET/CT. Byly sem zahrnuty náklady na diagnostiku (CT či PET/CT) a léčbu. I když vyšlo najevo, že krční disekce na základě vyšetření PET/CT byla nejlepší variantou, celková studie měla hodně omezení a nedostatků, které výzkumníci nebrali v potaz. Pravděpodobnostní analýzy citlivosti potvrdily, že varianta s PET/CT byla téměř jistě nákladově efektivní při společenské „willingness-to-pay“<sup>19</sup> na hranici 500 000\$ za 1QALY. [62]

#### 2.2.4.6.2 Situace v ČR

Využitím PET/CT v radioterapii nádorů hlavy a krku se též zabýval Vojtíšek a spol. Nejednalo se však o rozšířené FDG PET/CT vyšetření, ale o vyšetření pomocí F-FLT. Cílem jeho studie bylo porovnat dosud známý staging onemocnění s výsledky následně provedeného plánovacího PET/CT a vliv nově získaných informací na konturaci primárního nádoru a definování metastaticky postižených lymfatických uzlin. Do své studie zařadil celkem 26 pacientů s karcinomem hlavy a krku. U 22 z nich byla na základě znalosti vyšetření F-FLT-PET/CT změněn staging onemocnění. V 19 případech vyšetření vedlo k upstagingu onemocnění, ve 3 k downstagingu a u jednoho pacienta byla nalezena sekundární malignita. Na základě těchto výsledků tvrdí, že F-FLT-PET/CT má velký potenciál v přesném hodnocení onemocnění a konturaci cílových objemů. [63]

Zároveň byla v ČR vydána publikace Význam PET/CT pro plánování radioterapie hlavy a krku. Text vychází z dizertační práce autorky Ivety Kolářové a zabývá se ozařovacími technikami, léčbou, dispenzarizací a statistickým vyhodnocením výsledků. Na základě výsledků bylo PET/CT zavedeno jako standardní postup při plánování radioterapie ORL oblasti. [64]

---

<sup>19</sup> willingness to pay - ochota platit za zdraví, resp. za nějaký environmentální statek; vyjadřuje peněžní částku, jejíž obětování je pro subjekt naprosto stejné jako zachování status quo (pozitivní efekt), nebo částku, při jejímž obdržení je subjekt indiferentní mezi ní a spotřebou daného statku (negativní efekt)

## 2.2.4.7 Nádory prsu

### 2.2.4.7.1 Situace ve světě

Současná literatura se o možnostech PET/CT jako modalitě pro detekci primárních tumorů, lokoregionálních či vzdálených metastáz, restagingu již poměrně odvážně zmiňuje. Není tajemstvím, že jako metoda prvního zhodnocení nádorového onemocnění prsu se využívá mamografie, dále USG a MR. Existují studie, které přesvědčují o prokazatelně vysoké přesnosti PET/CT při detekci podezřelého primárního ložiska, ale měli bychom mít na paměti, že jsou zavedeny osvědčené postupy a PET/CT by mělo být používáno až v případech již potvrzeného onemocnění. [65] Důvodem mohou být například falešně negativní případy u nádorových lézí menších než 20mm, dále byly falešně negativní případy hlášeny u lobulárního karcinomu. [66] Naopak falešně pozitivní případy se vyskytovaly u fibroadenomů, zánětlivých procesů, gynekomastie, mastitidy, granulomů, po kojení, po operačních výkonech nebo v případech radiační nekrózy. [67] Zajímavou a dnes i rozšířenou možností, jak využít metody nukleární medicíny u nádorů prsu, je vyhledávání tzv. sentinelové uzliny. Nepoužívá se však FDG a PET/CT, ale koloid značený Tc a konvenční gamakamera či SPECT/CT. Jedná se o zlatý standard s vysokou citlivostí a specifíčností pro detekci uzlin, že se nepředpokládá jeho nahrazení modalitou PET/CT. [68] Několik studií se zaměřilo na srovnávání konvenčního morfologického a funkčního zobrazování metastáz. Meta-analýza provedená z 862 případů ukázala, že PET i MR mají nižší citlivost a specifitu než metoda sentinelové uzliny, ale současně vykazují méně nežádoucích účinků. Z analýzy také vyplynulo, že i MR je citlivější než samotný PET. Díky nákladové efektivitě, kterou výzkumníci zpracovali, lze usuzovat, že je MR dokonce výhodnější metodou než SLNB. Tato strategie totiž snižuje náklady a zvyšuje QALY díky menšímu množství nežádoucích účinků. Sami autoři však vzhledem k nedostatku kvalitních dat, ať už klinických, tak ekonomických, dodávají, že je nutné brát tyto výsledky s rezervou. [69] I když lze tedy uvažovat o omezené citlivosti a využitelnosti PETu pro uzliny v axilární oblasti, dle dalších studií můžeme tuto metodu poměrně dobře použít při detekci extra-axilárních lymfatických uzlin, může odhalit například metastázy v podklíčkových uzlinách či vnitřních prsních. Dále bylo zaznamenáno, že PET/CT často změnilo počáteční staging. V prospektivní studii o 106 pacientech s primárními nádory většími než 3cm se změnil počáteční staging u 42% případů, u 14% případů navíc PET/CT odhalilo nádorové šíření v extra-axilárních uzlinách. Díky těmto nově objeveným skutečnostem si změnu léčebného procesu vyžádalo 8% případů. [66] K podobným výsledkům se dopracoval i Riegger et al., který zdůraznil, že PET/CT mělo vliv na klinické posouzení a léčbu u 14% pacientek z jeho retrospektivní studie. [70] U M stagingu bývá jako první metoda volby využívána scintigrafie z důvodu častých kostních metastáz. I zde se však najdou studie, které zkoumaly přesnost scintigrafie či jiných modalit oproti PETu. Mnohé studie naznačují převahu PET/CT oproti konvenční scintigrafii a MR. S. Hahn et al. podrobili ve své studii 29 pacientek s histologicky prokázaným karcinomem prsu kostní scintigrafii a celotělovému PET/CT a došli k závěrům, že PET/CT je citlivější metodou (96% vs 76%) ale méně specifickou (92% vs 95%). Při detekci plicních metastáz se PET/CT opět ukázalo jako velmi vhodné vyšetření. Navzdory všem skvělým výsledkům

v přesnosti stagingu u nádorů prsu se PET/CT neprokázalo jako nákladově efektivní při základní klasifikaci u asymptomatických pacientek. Ostatní zobrazovací metody se ukázaly být vhodnějšími a nedoporučuje se je nahrazovat tímto vyšetřením. [71]

#### 2.2.4.7.2 Situace v ČR

V tuto chvíli se nám nepodařilo nalézt studii prováděnou v ČR, která by se zabývala tématem využití PET/CT v radioterapii prsu. Může to být dáno závěry, které byly učiněny v zahraničí, kde se na základě zkoumání nepotvrdilo, že by tato modalita přinášela významnější výsledky než v současnosti standardně využívané metody.

#### 2.2.4.8 Nádory vaječníků

Dle dosavadních zkušeností lze říci, že PET/CT má stále vyšší význam v souvislosti s diagnostikou, léčbou a celkovým managementem rakoviny vaječníků. Hlavní využití se zdá být v případě detekce recidivy nádoru za současné přítomnosti zvýšeného CA-125<sup>20</sup> v séru a současného negativního nálezu z konvenčních zobrazovacích metod. [72] Výhody využití byly hlášeny s citlivostí více než 90% pro detekci skrytých metastáz. Novější prospektivní multicentrická kohortní studie o 90 pacientkách potvrdila pozitivní zkušenosti s PET/CT v případech podezření z recidivy onemocnění, kde u 60% z nich změnily výsledky vyšetření průběh a plán léčby (v 49% případech zásadně). Potvrdila se tak vyšší míra detekce ve srovnání s konvenčními postupy. [73] V případě pacientek s klinicky asymptomatickým adnexálním nálezem se PET/CT neosvědčilo. Jako screeningová metoda se nejvíce osvědčila transvaginální sonografie, která má být při podezřelých nálezech potvrzena/vyvrácena pomocí MR. Pro PET/CT zde není místo. Stejně tak pro počáteční stadia se běžně PET/CT nepoužívá. [74] Nicméně pro pokročilá stadia např. epitelálního ovariálního karcinomu se při hledání metastáz v lymfatických nadbráničních uzlinách jevílo PET/CT jako rozumnější volba oproti klasickému CT. [75] Stejně tak se v případě studie, jejímž cílem bylo zjistit, zda PET/CT zvýší přesnost v předoperační detekci šíření nádoru. Podařilo se mu to v 87% případech z 15ti pacientek. [76] Další studie se zabývala diagnostickou hodnotou PET/CT ve srovnání s MR u pacientek s podezřením na recidivu. Statistická data byla vyhodnocena pomocí Wilcoxonova testu. Všech 47 pacientek podstoupilo MR i PET/CT v rozmezí jednoho měsíce. Bylo zjištěno, že obě metody vykazují velmi podobné výsledky, jen PET/CT mělo vyšší přesnost pro identifikaci malých až středně velkých (<2 cm) peritoneálních lézí. U lézí menších než 5 mm má naopak PET menší schopnost detekce. [77] Zavedením PET/CT do předoperačních vyšetření u pacientů s epitelálním ovariálním karcinomem se zvýšila detekce extra-abdominálních metastáz, avšak klinický přínos není zcela jasný. Sice došlo k upstagingu, ale zároveň se ukázalo, že inta-abdominální postižení je daleko výraznějším faktorem v prognóze dalšího přežití u takto pokročilého šíření. [78]

---

<sup>20</sup> CA-125-sloučenina využívaná jako tumor marker v rámci screeningu, stagingu a monitorování gynekologických malignit

## 2.2.4.9 Karcinom děložního čípku

### 2.2.4.9.1 Situace ve světě

PET/CT může být často užitečnou modalitou pro primární klasifikaci cervikálního karcinomu u pacientek s lokálně pokročilým onemocněním. Je lepší než konvenční zobrazovací postupy v detekci šíření onemocnění do lymfatických uzlin i při vyhledávání vzdálených metastáz. Lze ho takové využít pro vyhodnocení odpovědi na terapii či v prognózách dlouhodobého přežití a v případech podezření na recidivu onemocnění. Pozitivní diagnóza karcinomu děložního hrdla bývá standardně stanovována pomocí klinického vyšetření a biopsie. Lokální rozsah onemocnění se většinou definuje kolposkopií, zatímco postižení parametria a ostatních měkkých tkání se vyšetřuje pomocí MR, a to hlavně z důvodu vysoké rozlišovací schopnosti. Karcinom děložního hrdla bývá velmi často doprovázen zánětem. Proto jsou zde možnosti využití PET/CT jako metody první volby při definování primárního nádoru velmi omezené. Na druhé straně se ale osvědčilo jako dobrá modalita při klasifikaci lymfatických uzlin, a to především u pacientek s pokročilým onemocněním. [79] Hlavním problémem ve stagingu uzlin je relativně nízká citlivost anatomického a funkčního zobrazování nádoru v případě jeho mikroskopického uzlinového šíření. Studie zaměřená na tento staging u pacientek s pokročilým onemocněním potvrdila, že PET či PET/CT je nejpřesnější metodou pro zhodnocení mimopánevních oblastí. U PET pozitivních para-aortálních uzlin by bylo možné i odstoupit od chirurgického stagingu. V případě negativního PET/CT v oblasti para-aortálních uzlin ale nastal problém s falešně negativními výsledky u 12% pacientek a u 22% v případě negativních pánevních uzlin. V takových situacích je zapotřebí stále využívat laparoskopický chirurgický staging para-aortálních uzlin, z důvodu detekce okultního šíření a zároveň pro zachování optimálního nastavení léčby (rozšíření radioterapie i na oblast para-aortální). Dále předoperační posouzení nádorové metabolické aktivity SUVmax u karcinomu děložního hrdla se zdá být dobrým prognostickým nástroj. [80] Je zřejmé, že i přes zlepšení v detekci nádorů pomocí PET/CT, se této modalitě nepodařilo nahradit chirurgický staging. PET/CT je ale možné s dobrými výsledky využít pro M klasifikaci. Do studie byly zařazeny pacientky s invazivní rakovinou děložního čípku. Všechny podstoupily vyšetření PET a dále CT nebo MR. Výsledky byly porovnány a byla prokázána převaha PETu nad CT i MR při detekci kostních metastáz. To vedlo ke změně radioterapeutického plánu v oblasti dávky u 34% pacientek a celá léčebná strategie byla změněna u 23% nemocných. [81]

### 2.2.4.9.2 Situace v ČR

Významem PETu v radioterapii karcinomu děložního hrdla se zabývala H.Doležalová a spol. na Klinice radiační onkologie LF MU a MOÚ v Brně. Zabývala se porovnáním výstupů z PETu a CT vyšetření. Ve studii byl opravdu odhalen rozdíl v nálezech jednotlivých modalit. Jednalo se především o nálezy v oblasti lymfatických uzlin. Její výsledky tak potvrdily významnou roli PETu v diagnostice i léčbě karcinomu děložního hrdla. Zároveň poukázala na využití při zakreslování cílových objemů v RT. Na základě

této studii pak bylo vyšetření PET zařazeno mezi standardní postupy pro stanovení stadiu tohoto onemocnění. [82]

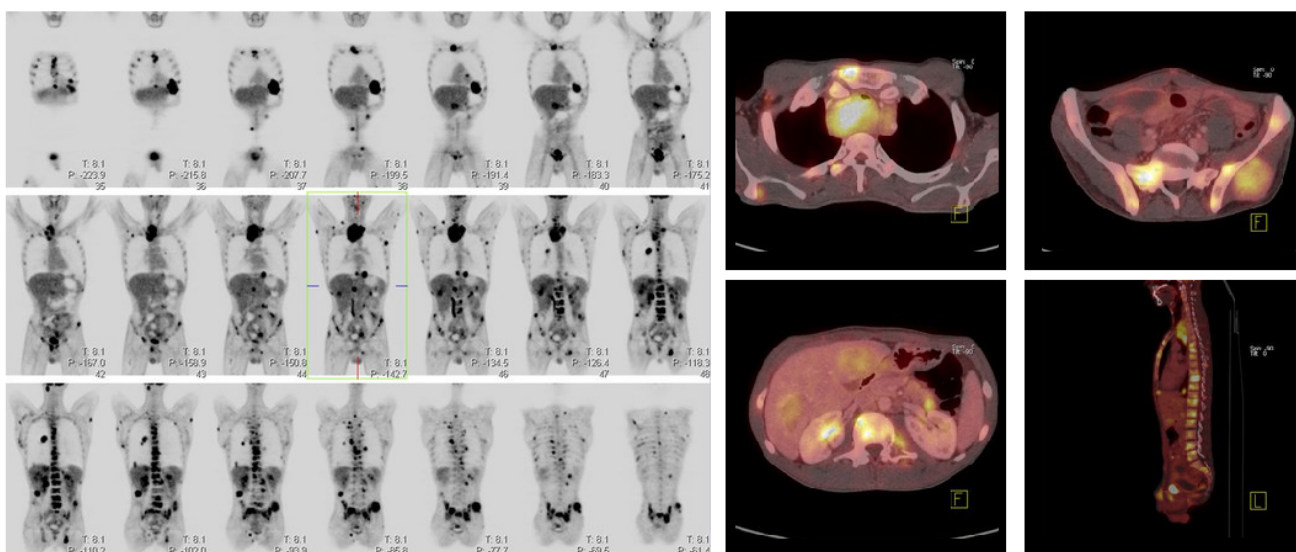
#### **2.2.4.10 Melanom**

Několik studií provedených za posledních 10 let potvrdilo přínos PET/CT při rozhodování o budoucí léčbě pacientů s pokročilým stádiem melanomu. Senzitivita a specifita PETu byla vyhodnocena na 92%. Nicméně bylo též zdůrazněno, že je potřeba kvalitnějších dat a zároveň vyjasnění, jaký je přínos modalit při včasné detekci metastáz s ohledem na přežití. Dále bylo doporučeno provedení analýzy nákladů a efektivity, aby bylo možné zvažovat, zda tuto metodu zařadit do standardních vyšetření při plánování léčby. I další nerandomizovaná studie Holdera Jr. et al. o 76 pacientech přinesla informace, že PET/CT může být citlivější i specifitější metodou pro detekci metalického šíření melanomu, než dokážou prokázat standardní zobrazování pomocí CT. [83] U další studie došli k podobným závěrům s tím rozdílem, že nedoporučují používat PET/CT pro detekci metastáz v oblasti mozku. Tam se jako přínosnější jeví využití MR. Stejně, jako u předchozích studií doporučují, aby se další analýzy zaměřily na zhodnocení nákladové efektivity využití PET/CT při managementu léčby melanomu a zvážily možné standardní využívání této modalit.

##### **2.2.4.10.1 Kazuistika**

U 32letého pacienta byla provedena radikální excize maligního melanomu z dermy oblasti levé lopatky. Následně byla pacientovi doporučena imunoterapie a RT. Tu však pacient odmítl podstoupit a na základě svého rozhodnutí si vybral alternativní léčbu v podobě Brussovy diety. O pět měsíců později bylo u pacienta nezbytné provést operaci kvůli ileu. Důvodem byla metastáza maligního melanomu. Pro to, aby bylo možné posoudit rozsah onemocnění, bylo indikováno PET/CT, které identifikovalo mnohočetné léze se zvýšenou akumulací glukózy. Ložiska byla zobrazena v měkkých tkáních oblasti mediastina a infraklavikulárně, bilaterálně v plicích, játrech, lymfatických uzlinách krku, axil a retroperitonea, dále v podkoží, svalech, páteři, pánvi, sternu, žebrech, lopatkách, stehenních i pažních kostech. Postižení bylo definováno jako masivní generalizace primárního tumoru. [42]

## Obrázek 11 Využití PET/CT u maligního melanomu [42]



### 2.2.4.11 Lymfomy

#### 2.2.4.11.1 Situace ve světě

V současnosti nepoužívanější technikou pro zobrazování maligního lymfomu je CT. Potenciálními alternativami mohou být však i celotělové MR či PET/CT. Ve studii T.C. Kwee et al. systematicky prozkoumávali publikovaná data s cílem porovnat jednotlivé zobrazovací postupy a vybírali ten nejvhodnější pro staging tohoto onemocnění. Zobrazovacím standardem pro počáteční stádia zvolili CT, pro restaging PET, ale připouští, že fúze PET/CT by byla metodou nejvhodnější. Data pro porovnání MR nebyla dostatečná. Stejně tak pouze uvažují nad nezpracovanou ekonomickou stránkou věci a tedy nad nutností sestavit v budoucnu analýzu nákladové efektivity pro co nejpřesnější výběr vhodné metody. [84] Většina dat o přínosu PET/CT u lymfomů pochází ze studií provedených na pacientech s HL. Zde se ukázala být technika zobrazení citlivější i specifitější než u jiných konvenčních způsobů. [85] Největším předmětem debaty je rozhodnutí, zda využívat pouze PET/CT nebo spíše PET/CECT. Ve studii Chalaye J. et al. nebyly statisticky zaznamenány žádné zásadní rozdíly v obou metodách, ale případy, kdy po provedení CECT<sup>21</sup> došlo ke změně stagingu, existují. Doporučuje se tedy CECT zvažovat u konkrétních nejasných či jinak komplikovaných případů, jinde postačuje klasické CT. Využití LD PET/CT<sup>22</sup> a FD PET/CT<sup>23</sup> pak může pomoci při rozlišení lymfatických uzlin od sousedních střevních kliček a cév. [86] Elstroma et al. se zabývali rozdílem při využití klasického diagnostického kontrastního CT a LD PET/CT. Jednalo se o smíšený výběr pacientů. 37 trpělo HL<sup>24</sup> a 38 DLBCL<sup>25</sup>. Po provedení PET/CT byla odhalena u 1/3 případů další léze a u 33% bylo na základě vyšetření změněno klinické

<sup>21</sup> CECT - contrast-enhanced CT; kontrastní CT vyšetření

<sup>22</sup> LD PET/CT – Low dose CT; nízkodávkové CT vyšetření

<sup>23</sup> FD PET/CT – PET/CT s využitím FDG

<sup>24</sup> HL – Hodgkinův lymfom

<sup>25</sup> DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom

stádium. U dvou pacientů pak došlo k úplné změně léčby. Na rozdíl od PET/CT pak diagnostické CT detekovalo u tří pacientů ne nádorové léze na slezině a u dalších dvou žilní trombózu. Tyto nálezy však považují za vzácné, i když zároveň připouštějí, že podobná studie s obdobnými nálezy by mohla vyvolat debatu mezi odborníky. Závěr autorů je tedy takový, že diagnostické CT by mělo být užíváno u pacientů s neprůkazným nálezem na PET/CT. V takových případech by to umožnilo úspory z hlediska nákladů a ozáření pacienta. [87] Posuzován byl taky přínos biopsie kostní dřeně v porovnání s PET/CT u pacientů s HL. V retrospektivní kohortní studii o 454 pacientech, kde byli všichni podrobeni těmto vyšetřením, se ukázalo, že vynechání kostní biopsie po již provedeném PET/CT by nezměnilo (až na 5 případů upstagingu, který však nevedl k přehodnocení terapie) ani klasifikaci ani léčebnou strategii. Poukázalo se tak na omezenou klinickou užitečnost běžně prováděné biopsie u nově diagnostikovaných. Proto je nyní doporučováno odstoupení od rutinního vyšetřování kostní dřeně u pacientů s počátečním nálezem HL a použít zde vyšetření pomocí PET/CT. V ostatních případech může mít biopsie stále zásadní diagnostický význam. [88] Pro svou schopnost vyhodnotit správně nodální a extranodální, jako je kosterní, jaterní a plicní, postižení, je PET/CT běžně užíváno pro staging u difuzního velkobuněčného B-lymfomu. V retrospektivní studii Khana et al. o 130 pacientech s tímto onemocněním byla odhalena celkově vyšší přesnost PET/CT při detekci kostního a dřeňového postižení ve srovnání s biopsií kostní dřeně. Opět se zabývali myšlenkou, zda PET/CT dokáže nahradit invazivní metodu. Citlivost a specifická biopsie byla 40% a 100%, u PET/CT to bylo 94% a 100%. Ve zkušených rukách by se tak úvaha mohla stát realitou. [89] Prognostická hodnota PET/CT byla zkoumána u folikulárního lymfomu. Součástí této retrospektivní práce bylo také zhodnocení stagingu a restagingu u nemocných. PET/CT detekovalo o 51% více nodální a o 89% více extranodálních lézí než CT. U 11% pacientů na základě výsledků bylo přehodnoceno stádium onemocnění. PET/CT mělo v této studii i přesnější prognostický faktor v porovnání s FLIPI skórem, které je běžně užíváno pro určování prognózy u pacientů s folikulárním lymfomem. I přesnost terapeutické odpovědi byla přesnější než u CT a to hlavně díky schopnosti identifikovat neaktivní zbytkovou hmotu. PET/CT bylo tak opět vyhodnoceno jako užitečná modalita. [90] Naopak dle studie Barringtona et al. se PET/CT nehodí pro kožní lymfomy a malobuněčné lymfomy/ chronické lymfocytické leukémie. [91]

#### 2.2.4.11.2 Situace v ČR

Přínosem samotného PETu u mnohočetného myelomu, který je dle WHO řazen do agresivní skupiny lymfomů, se zabýval například Z. Adam a spol. ve své studii už v roce 2006. Jeho cílem bylo zhodnotit přínos vyšetření, přesnost a další vliv na léčebný postup. Studie se účastnilo celkem 50 pacientů a pro verifikaci byly využity modalita MR nebo CT. Na základě výsledků potvrdil, že PET může přispět k přesnějšímu stagingu u pacientů s mnohočetným myelomem a negativním nálezem na RTG skeletu. Dále se, dle jeho závěrů, PET jeví jako vhodná metoda pro dispenzarizaci nejen u pacientů, u nichž nelze využít MR. Též potvrdil přínos v oblasti hodnocení výsledků chemo a radioterapie. [92]

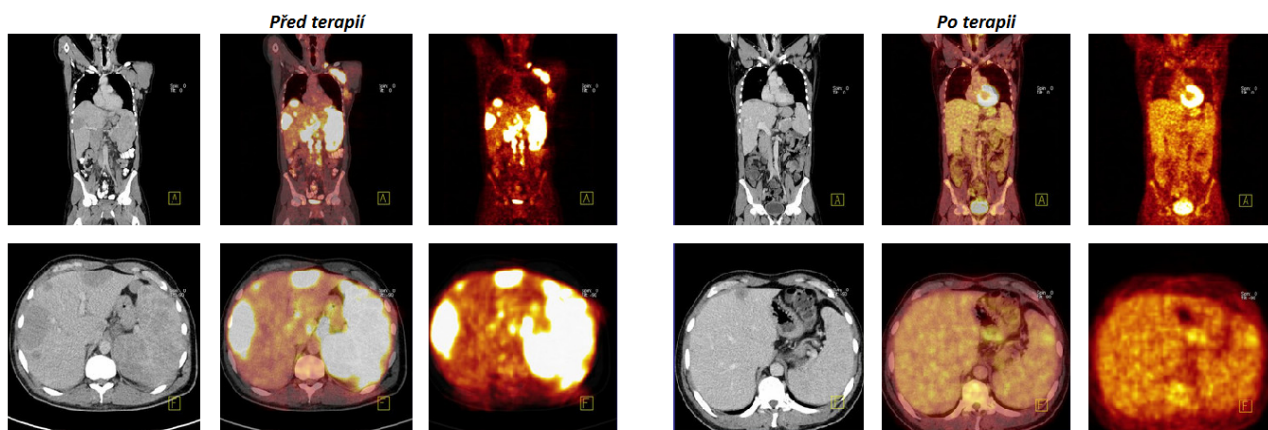


### 2.2.4.11.3 Kazuistika

Přikládáme příklady klinického využití PET/CT u 39letého pacienta, který podstoupil exstirpaci uzliny o velikosti 2x2x3 cm v axile vlevo. Dle následného histopatologického rozboru se ukázalo, že se jednalo B-difuzní velkobuněčný lymfom bohatý na T lymfocyty. Díky USG pak byla objevena hepatosplenomegalie s ložisky ve slezině a játrech. Dále byla zjištěna též adenomegalie v oblastech břicha a axil. Na základě těchto zjištění bylo pacientovi indikováno PET/CT vyšetření za účelem sledování jeho onemocnění.

Na přiložených obrázcích lze vidět patologická ložiska, v nichž dochází k hyperkumulaci RF. Pomocí PET/CT podařilo zobrazit hypermetabolismus glukózy v uzlinách levého nadklíčku, axile, ve skeletu, játrech i slezině. Po tom, co pacient podstoupil dva cykly CHT, se PET/CT zopakovalo a z jeho výsledků lze říci, že odezva na léčbu se jeví jako pozitivní, neboť byla zaznamenána úplná regrese nálezu. PET nezobrazil žádné ložisko, které by tomu nasvědčovalo. [42]

**Obrázek 12** Využití PET/CT u lymfomu [42]



### 3 Cíle

Z výše uvedených informací nám vyplynulo několik otázek, kterými se budeme zabývat v praktické části této diplomové práce. První dílčím cílem je nalezení odpovědi na hypotézu, zda s pouhou znalostí CT skenů dochází ke konturaci větších cílových objemů, než je tomu se znalostí PET/CT. Domníváme se, že lékaři vědomě/podvědomě zakreslují objem GTV (a následně automaticky CTV a PTV) větší, než je potřeba, a tím zbytečně vystavují větší objem zdravé tkáně záření, což může mít negativní následky na zdraví pacienta v průběhu léčby i postradiačně. Dále budeme zjišťovat, zda existuje skupina pacientů, která vykazuje větší rozdíly mezi plánování cílových objemů pomocí CT a pomocí PET/CT. Dle současných doporučení, vyplývajících z výsledků klinických studií, má ideálně každý pacient podstoupit vyšetření PET/CT pro plánování léčby, pokud je to možné. Toto doporučení však považujeme za neefektivní a domníváme se, že takto drahé vyšetření nemá u všech pacientů vždy stejný, dostatečný přínos. Pokusíme se proto najít vlastnosti, které by se mohly stát vodítkem pro vytvoření standardu, resp. doporučení, kdy tuto modalitu vždy využít, aby byla nákladově i klinicky efektivní. Tím se dostáváme k poslednímu a hlavnímu úkolu této práce, a to je vypočtení nákladové efektivity zavedení PET/CT jako standardu pro plánování RT.

Pokud tedy shrneme předešlý odstavec do bodů, cíl práce je následující:

Zhodnotit nákladovou a klinickou efektivitu zavedení PET/CT jako standardu pro zakreslování cílových objemů pro konkrétní diagnózu

Pracovní hypotézy vycházející z vedlejších cílů:

Znalost CT informací vede ke konturaci větších cílových objemů oproti případům se znalostí PET/CT informací

Konturace na základě PET/CT informací vede k většímu klinickému efektu v následné léčbě záření oproti případům se znalostí informací CT

Existuje skupina pacientů konkrétní diagnózy, u kterých dochází na základě PET/CT k větší změně klinického efektu než u ostatních pacientů

## 4 Metody

### 4.1 Nákladová analýza

Zkoumání nákladů a souvisejících ekonomických dopadů tvoří hlavní skupinu metod používaných v HTA – tzv. ekonomické analýzy. Jako cíl těchto analýz definujeme objasnění vztahů mezi náklady a důsledky při zavádění a následném užívání nových zdravotnických technologií a to ve srovnání s jednou či více alternativami v oblastech prevence, screeningu, diagnostiky, terapie nebo rehabilitace. Díky těmto analýzám se pokoušíme odpovědět na otázky týkajících se celospolečenských priorit, jejichž cílem je dosáhnout co možná nejvyššího užitku za vynaloženou jednotku. [93] [94] [95]

Správný výběr a využití konkrétních analýz záleží na účelu a dostupnosti dat a zdrojů. Každá analýza má svá specifika a závisí na tom, čeho potřebujeme jejím využitím docílit. Jednotlivé metody při určování nákladů a výstupů v těchto analýzách lze realizovat z různých hledisek. Záleží na výběru komparátora, na perspektivě nebo na časovém horizontu. Vzhledem k rozmanitosti přístupů, jakými je možné nákladová data získat, je důležité mít předem jasně stanovený postup, jak s daty pracovat. Při plánování metodiky nákladové analýzy je vhodné zvážit některá základní hlediska. Patří mezi ně:

- Komparátor
- Perspektiva
- Časový horizont
- Výstupy
- Účinnost, efektivita
- Metoda získávání dat
- Diskontování
- Modelování
- Nejistota výsledku
- Citlivostní analýza
- Zdroj financování
- Náklady

Autoři, kteří zvažují využití nákladové analýzy, by měli pečlivě zhodnotit tato hlediska. To samé by však měli učinit i hodnotitelé, kteří následně přezkoumávají a hodnotí výstupy těchto analýz, a samozřejmě i politici, kteří plánují využití získaných poznatků. Vzhledem k různorodosti postupů, jakými lze náklady a efekty určit, je vhodné předem stanovit postup nákladové analýzy. [94] [96]

#### **Komparátor**

Ve všech nákladových analýzách je potřeba definovat tzv. komparátor, s nímž následně srovnáváme danou technologii či intervenci. U zdravotnické technologie nelze říci, že je pouze nákladově efektivní. Je totiž vždy efektivní ve srovnání s jinou technologií. Na základě dostupných doporučených postupů, výstupů klinických studií a s přihlédnutím k aktuální a skutečné praxi dané země je důležité řádně zdůvodnit volbu porovnávané intervence. V případě analýzy nákladové efektivity je potřeba porovnat jen takové technologie, kde jsou výstupy měřeny ve stejných jednotkách. [97] [98]

*V této diplomové práci jsme zvolili CT jako komparátor k PET/CT vyšetření pro potřeby plánování RT. Důvodem našeho rozhodnutí byl fakt, že se v současnosti jako standard pro konturaci a plánování RT využívá právě CT vyšetření.*

## Perspektiva

Důležitým prvkem nákladových studií je definování perspektivy neboli pohledu, z jakého náklady a přínosy daných intervencí hodnotíme. Studii lze provést z hlediska celé společnosti, plátců zdravotnické péče, lékařů, nemocnic či pacienta.

Vzhledem k tomu, že každá perspektiva uvažuje jiné náklady, je potřeba vždy rozeznat z jakého pohledu byla analýza provedena. Ve velkém množství studií se upřednostňuje perspektiva celospolečenská. Je nejkompexnější a zaujímá nejširší úhel pohledu. Všechny ostatní perspektivy jsou pak jejími podmnožinami. Zahrnuje všechny náklady spojené s onemocněním a jeho léčbou. Oproti tomu poskytovatel zdravotní péče nebo plátcé zdravotní péče započítá do nákladové analýzy pouze ty náklady, které jsou pro něj relevantní. Příklady zdravotnických položek z různých perspektiv zobrazuje *Tabulka 3*. [97] [98] [99]

*Pro potřeby diplomové práce jsme zvolili dvě perspektivy. První je hodnocení nákladů z hlediska poskytovatele zdravotní péče. Druhým je proplácení výkonů zdravotními pojišťovnami. Tyto perspektivy jsme zvolili proto, že výstupy této práce budou sloužit pro potřeby konkrétního ZZ.*

### **Přímé a nepřímé náklady**

Máme-li určenou perspektivu, lze identifikovat i všechny relevantní náklady pro dané onemocnění právě z tohoto úhlu pohledu. Je důležité, aby byly definovány i ty náklady, které negativně ovlivňují vlastní výsledek a v případě jejich nezapočtení by došlo ke zlepšení výsledku. Náklady je možné rozdělit na přímé (medicínské a nemedicínské) a na náklady nepřímé. Do přímých nákladů řadíme zboží, služby a ostatní zdroje, které jsou potřebné k zajištění zdravotní péče. Medicínské přímé náklady zahrnují veškeré náklady na diagnostiku a terapii daného onemocnění, lékařské služby, služby nemocnice, léky a ostatní složky, které je potřeba vynaložit na zajištění zdravotní péče. Další náklady, které je nutné započítat, jsou náklady přímé nemedicínské. Jedná se o oblast, která zahrnuje například zdravotní péči rodinných příslušníků, dopravu do místa, kde je poskytována zdravotní péče, apod. Některé nákladové analýzy uvažují též náklady nepřímé. Někdy tyto náklady bývají označovány jako „ztráta produktivity“. Mezi takové náklady lze zahrnout ztrátu práce z důvodu absence nebo předčasného odchodu do penze, či presenteismus<sup>26</sup>. I když náklady spojené s bolestí, utrpením nebo smutkem jsou skutečné a často dlouhodobé, je náročné je změřit. To bývá důvodem, proč je většina analýz ze svých výpočtů vypouští. [94] [98]

---

<sup>26</sup> presenteismus-snížení pracovního výkonu

**Tabulka 3 Rozdělení nákladů [99]**

NÁKLADY	PERSPEKTIVA				
	Společnost	Plátce ZP	Nemocnice	Lékař	Pacient
<b>PŘÍMÉ MEDICÍNSKÉ NÁKLADY</b>					
Zdravotnické přístroje	•	•	•	-	-
Léky	•	•	•	-	•
Čas lékaře	•	•	•	•	•
Čas nelékařů	•	•	•	•	-
Laboratorní vyšetření	•	•	•	-	-
<b>PŘÍMÉ NEMEDICÍNSKÉ NÁKLADY</b>					
Administrativní	•	•	•	-	-
Cestovní náklady pacienta	•	-	-	-	•
Najatá péče	•	-	-	-	•
Ztráta výdělku	•	-	-	-	•
Čas mimo práci při nemoci	•	-	-	-	•
Doplňky	•	•	-	•	-
<b>NEPŘÍMÉ NÁKLADY</b>					
Čas mimo práci za účelem návštěvy lékaře	•	-	-	-	•
Čas mimo práci při nemoci	•	-	-	-	•
Ztráta výdělku	•	-	-	-	•

### Časový horizont

Dalším faktorem, který je nutné vzít v potaz, je časový horizont. Jedná se o období, ve kterém jsou hodnoceny náklady a přínosy spojené s onemocněním. Toto období může mít vliv na výši nákladů. Je nutné zvolit takový časový horizont, aby umožnil spolehlivé a odůvodněné závěry pro porovnání intervencí. Je zřejmé, že porovnáním dat, resp. nákladů, po jednom roce sledování budeme získávat jiné výsledky než za období 2krát nebo 5krát delší. Časové období by také mělo korelovat s délkou trvání onemocnění. Opět je zjevné, že chronická onemocnění bude vyžadovat delší časové horizont než onemocnění akutní. To se provádí s ohledem na dosavadní vědecký výzkum a zkušenosti v reálné klinické praxi srovnávaných intervencí. V ideálních případech by měl být časový úsek zvolen tak, aby zahrnoval období onemocnění a život klienta. Někde může být užitečné sledovat i několik generací. Musí se však dbát na vliv času na hodnotu nákladů. V případech, kdy je nutné definovat náklady a výsledky nad rámec dostupných dat, se volí metoda kvantitativního modelování. [97] [98]

*Měření námi zvoleného efektu bude probíhat ve velmi krátkém časovém horizontu po provedení vyšetření.*

### Diskontování

Tato metoda se využívá pro úpravu budoucích nákladů a přínosů na jejich aktuální tržní hodnotu. Jak již bylo zmíněno, je nezbytné, aby nákladová analýza vždy počítala s vlivem času, neboť hodnota nákladů a přínosů s časem obvykle klesá. Diskontování tedy odráží časovou preferenci dřívějších benefitů před pozdějšími a umožňuje nám srovnávat náklady a efekty, které se v průběhu času mění. Náklady a přínosy bychom měli diskontovat vzhledem k jejich aktuální hodnotě. Výpočet lze provést pomocí následujícího vzorce:

$$PV = \sum_{n=1}^n \frac{Fn}{(1+r)^n}$$

kde PV je současná hodnota, F<sub>n</sub> je budoucí hodnota nákladů nebo efektu v roce n, r je roční diskontní sazba, n je časové období v letech. V případech, kde dochází k realizaci nákladů a efektů v jednom roce, je logické, že nemá význam tento výpočet provádět. Diskontaci je vhodné využít tam, kde je časové období delší než jeden rok. To bývá případem zdravotnických technologií, kde má dlouhý časový horizont významný vliv na závěry hodnocení. Na doporučení České farmakoekonomické společnosti je obvyklé používat diskontní sazbu 3% ročně v horizontech delších než jeden rok. [94] [98]

*Vzhledem k tomu, že měření námi zvoleného efektu bude probíhat ve velmi krátké době po provedení vyšetření, resp. ve stejném roce, nemá význam tento výpočet provádět.*

### **Modelování**

Kvantitativní modelování je využíváno tam, kde je potřeba vyhodnotit klinických a ekonomických dopadů vlivem zásahů zdravotní péče. Tyto modely nám pomáhají najít odpovědi na otázky „Co kdyby?“. Využíváme je tedy k simulování procesů či rozhodnutí ve zdravotní péči a jejich dopady v případech pochybností. Z důvodů velkých nákladů a době trvání velkých randomizovaných studií vzrůstá zájem o vývoj alternativních metod umožňujících sběr a propojování dat, za účelem odpovědět na otázky týkajících se důsledků zavádění nových postupů či intervencí. K hlavním typům kvantitativního modelování řadíme rozhodovací stromy, fuzzy logika, stavově přechodový model a rozhodovací analýzu. [94] [99]

### **Nejistota výsledku**

Během každé nákladové analýzy je nutné počítat s určitou mírou nejistoty a variability. V ekonomických hodnoceních zaměřených na zdravotnictví je nejistota popsána ve dvou hlavních oblastech. O první hovoříme tehdy, když si nejsme jisti skutečnou hodnotou ceny nebo nákladu. Druhou nejistotou popisujeme stav, kdy si nejsme jisti rozsahem vstupu či výstupu. Veškerá hodnocení by měla být kontrolována takovými metodami, abychom dosáhli spolehlivých hodnot výsledků hodnocení. Stručně řečeno, je potřeba zajistit, aby vypočtené výstupy a náklady byly co možná nejbližší reálným hodnotám z klinické praxe. [94] [100]

*Nejistotu výsledku se budeme snažit potlačit co nejvíce tím, že budeme pracovat s konkrétními hodnotami získanými od konkrétního ZZ a zároveň efekt bude měřen jen u pacientů, kteří podstoupili vyšetření právě v tomto zařízení.*

### 4.1.1 Analýza nákladové efektivity – Cost effectiveness analyses

Analýza nákladové efektivity (CEA) je metodou, která umožňuje posoudit efektivitu dvou srovnávaných intervencí vzhledem k jejich přínosům. Jejím cílem je porovnat všechny vynaložené náklady se vzniklými důsledky, které jsou spojené s konkrétní terapií či zákrokem, a to v předem definovaném časovém období. Výstupem by mělo být nalezení takové alternativy, která vykazuje nejnížší náklady na jednotku výstupu. Náklady uváděné v peněžních jednotkách jsou srovnávány s výstupy neboli efekty, jejichž hodnota se uvádí v naturálních jednotkách. Za naturální jednotky se často považuje snížení mortality, morbidity apod. Pozitivem této analýzy je fakt, že není potřeba převádět efekty na monetární jednotky. Zároveň z toho vyplývá, že lze porovnávat pouze takové technologie, jejichž výsledky jsou měřeny ve stejných jednotkách. [93] [94] [98]

Pro výpočet CEA využíváme vzorce poměru nákladů (ceny) k efektu, kde v čitateli tohoto zlomku uvádíme náklady a ve jmenovateli pak míru účinku (efekt). Ukazatelem je kritérium efektivity, které můžeme formulovat dvěma způsoby. První možností je, vyjádřit ho za pomoci nákladů na jednotku výstupu (nákladová efektivita),

$$\frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B}$$

kde se za  $C_A$  skrývá současná hodnota nákladů intervence A,  $C_B$  je současná hodnota nákladů intervence B,  $E_A$  je naturální efekt výdajové intervence A a nakonec  $E_B$  je naturální efekt výdajové intervence B. Druhou možností, jak vyjádřit ukazatel CEA, je pomocí efektivity na peněžní jednotku nákladů, tzn. že efektivita je převrácenou hodnotou nákladů,

$$\frac{E_A}{C_A} > \frac{E_B}{C_B}$$

Rozhodnutí, zda novou technologii uvést či nikoli, není snadné a nezřídka se stává, že není možné na první pohled určit, jaká z technologií bude efektivnější. Během srovnávání nákladů a efektů dvou technologií může nastat celkem devět situací. Všechny situace jsou znázorněny v následující tabulce. [95]

**Tabulka 4 Možné situace při srovnávání nákladů a efektů technologie [95]**

	Menší efekt	Stejný efekt	Větší efekt
Nižší náklady	1 <b>Není jednoznačné</b>	2 Zavedení nové technologie	3 Zavedení nové technologie
Stejně náklady	4 Zachování původní technologie	<b>5 Technologie jsou srovnatelné</b>	6 Zavedení nové technologie
Vyšší náklady	7 Zachování původní technologie	8 Zachování původní technologie	<b>9 Není jednoznačné</b>

Pro jednoznačné rozhodování lze vytyčit dvě situace. První situace nastává tehdy, je-li nová intervence klinicky efektivnější za současně nižších či stejných nákladů. Nová technologie je tedy dominantnější než stávající a bez váhání by měla být přijata. S druhou extrémní situací se setkáváme tam, kde nová technologie přináší klinické výsledky stejné či horší než stávající za současně vyšších nákladů. Je zřejmé, že v takové

situaci není důvod zavádět nové intervence a nadále se používá technologie stávající. Tyto extrémní situace jsou zaznamenány v tabulce jako výsledky rozhodnutí s čísly 2, 3, 4, 6, 7 a 8. Tyto možnosti však v praxi nastávají jen vzácně. Většinou se setkáme se situacemi znázorněnými v tabulce pod čísly 1 a 9. V prvním případě je nová zdravotnická technologie sice klinicky přínosnější, její náklady však převyšují náklady stávající technologie. Na druhé straně máme technologii levnější, ale zároveň i méně efektivní oproti standardně zavedenému postupu. Nelze tedy určit, zda je nová technologie výhodnější či nevýhodnější. Je zřejmé, že konečné rozhodnutí o výběru technologie nelze přijmout jen na základě porovnání nákladů a důsledků obou zdravotnických technologií. Proto musíme vzít v úvahu, zdali by další efekt nabytý z nové, resp. staré technologie stál za dodatečné náklady. Velmi dobrým pomocníkem se zdá být koeficient ICER (incremental cost-effectiveness ratio), jenž definuje výši nákladů na další jednotku účinku nové technologie. Jako příklad lze uvést náklady za získaný rok života navíc. Koeficient definován též jako poměr, tentokrát však rozdílu nákladů daných intervencí a rozdílu jejich výsledných efektů, tedy

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

kde  $C_1$  jsou náklady na stávající technologii,  $C_2$  náklady na novou technologii,  $E_1$  klinické efekty stávající technologie a  $E_2$  efekty nové technologie. Pravá strana rovnice obsahuje otazník, který představuje částku, kterou je daný zdravotnický systém ochoten vynaložit na zlepšení jednotky klinického efektu. Tato předem stanovená prahová hodnota je následně porovnána s hodnotou ICER. Zároveň platí, že čím vyšší je hodnota ICER, tím jsou i dodatečné náklady na další jednotku efektu vyšší. Tento koeficient můžeme použít jako podklad pro rozhodování o zavedení nové technologie prováděné zodpovědným orgánem (např. zdravotními pojišťovkami). Je zřejmé, že použití tohoto ukazatele je možné převážně ve státech, které mají stanovenou prahovou částku, jakou je systém ještě ochoten zaplatit za zlepšení jednotky klinického efektu. [93] [95] [98]

### **Zdůvodnění výběru**

*Pro CEA jsme se rozhodli na základě dostupných informací a předchozích zkušeností. Zároveň se budeme zabývat možností zavedení vyšetření PET/CT jako standardní metody pro plánování RT u konkrétní skupiny pacientů s nádorovým onemocněním. Jako vhodný nástroj se tedy jeví i užití koeficientu ICER.*



## 4.2 Klinická efektivita

Pro hodnocení klinické efektivity byla zvolena metoda statistická., resp. biostatistická. Jejím záměrem je získat informace o cílové populaci, jejíž prvky jsou obvykle vymezením společných atributů. Většinou je ale objasňování pozorovaných vlastností u všech členů cílové populace nemožné a je zapotřebí se omezit jen na její část. Tuto část označujeme jako výběr z cílové populace neboli experimentální vzorek. Sledované znaky výběru pro vyhodnocení převádíme na číselné hodnoty neboli data a ty se stávají našim předmětem zájmu. Zároveň předpokládáme, že existuje určitý pravděpodobnostní model sledované cílové populace a tím pádem i tohoto výběru. Konkrétní otázky pak formulujeme v našem modelu jako hypotézu a její platnost klasifikujeme na základě vybraného modelu a sledovaných dat.

### 4.2.1 Design studie

#### 4.2.1.1 Pozadí

Nádory plic a průdušek představují velmi nehomogenní skupinu nádorů, které mohou na počátku vyrůstat v oblasti trachey, v bronchách, bronchiolách, ale také v alveolech a plicním parenchymu. Většina nádorů plic a průdušek je zhoubných a nejčastějším z nich je karcinom plic. Představuje 90% ze všech. Benigní nádory jsou méně časté. [101]

Co se týká epidemiologie, patří toto onemocnění mezi nejčastější zhoubné nádory v ČR vůbec. I když index růstu incidence od roku 2010 má spíše klesající trend, stále je incidence dost vysoká. V roce 2013 se u mužů jednalo o 85,6/100 000 obyvatel a u žen o 35,7/100 000 obyvatel. Zároveň mortalita v roce 2013 byla u mužů 71,5/100 000 a u žen 30/100 000. Onemocnění se nejčastěji vyskytuje ve věku 55-80 let. Nejrozšířenější výskyt hlásí kraje Jihočeský, Plzeňský, Karlovarský a Ústecký, čemuž odpovídá i mortalita. Mapování klinických stádií v posledních letech ukázalo, že nejpočetnější zastoupení má IV. stádium onemocnění (50%), dále pak III. (23%), I. (9%) a II. (8%). Zbývajících 10% připadá na nejasné případy. [101]

Radioterapie jako léčebná metoda je v současnosti využívána jen u 12,3% onkologických pacientů. Co se týká karcinomu plic, je kurativní radioterapie většinou kombinována s chemoterapií a nejčastěji se jedná o pacienty, u nichž nelze indikovat chirurgické řešení onemocnění. S užitím radioterapie s kurativním záměrem se tak lze setkat téměř ve všech stádiích NSCLC a u limitovaného stádia SCLC. [101]

Jak již bylo zmíněno výše, použití vyšetření PET/CT doporučováno u všech pacientů se zhoubnými novotvary pro naplánování léčby zářením. Finanční ani přístrojové však pro takové doporučení neposkytuje zázemí.

#### 4.2.1.2 Výběr cílové populace

Pro naši práci jsme si zvolili jako cílovou populaci pacienty a pacientky s diagnózou C34 (zhoubný novotvar průdušky – plíce a bronchu), kterým byla doporučena léčba zářením. Důvodem výběru této diagnózy byla především vysoká incidence tohoto onemocnění

v ČR, poměrně dobrá zobrazitelnost pomocí FDG PET a samozřejmě i dostupnost dat. Přesnější diagnóza bude určena až na základě konkrétních dat.

#### **4.2.1.3 Sběr dat**

Data budou získána retrospektivně a budou pocházet z téhož pracoviště, což zajišťuje, vzhledem k zavedeným standardům, stejné zobrazovací podmínky při vyšetření a plánování. Data vycházející z PET/CT vyšetření byla vytvořena za účelem léčby pacientů a zároveň v rámci jedné z několika částí studie této problematiky zkoumané na tomto oddělení. Zaměříme se na sběr informací, jako jsou:

- Věk
- Pohlaví
- Typ nádoru
- Stádium onemocnění
- Objem GTV, PTV dle CT
- Objem GTV, PTV dle PET/CT
- Tumor Control Probability
- Případně další:
  - Identifikace atelektázy
  - Změna stádia onemocnění

#### **4.2.1.4 Velikost vzorku**

Předpokládaná velikost vzorku je 100 subjektů na základě dostupných možností pracoviště.

#### **4.2.1.5 Metodika**

Všichni pacienti byli podrobeni vyšetření PET/CT, kde byly následně manuálně zakresleny cílové objemy pro naplánování léčby zářením. Tyto objemy byly zakresleny zvláště jen při znalosti CT a dále při znalosti PET/CT.

Tato část tedy zahrnuje správné nastavení pacientů do stejné polohy, jako je ta ozařovací. Jedná se o polohu a vleže na zádech s podloženými koleny a s horními končetinami položenými za hlavu. Správná pozice pak byla nastavena pomocí pozičních laserů. Záznam PET byl uskutečněn po 60 minutách od podání FDG o aktivitě cca 300-400MBq. CT záznam byl proveden okamžitě po podání kontrastní látky. Snímky obou modalit pak byly přeneseny do systému pro plánování radioterapie. Následně byly v plicním a mediastinálním okně do dat z CT zakresleny cílové objemy a kritické struktury (plíce, srdce, jícn, mícha) podle mezinárodních, resp. národních standardů a standardů oddělení a na základě ostatních vyšetření a skutečností. To samé bylo provedeno s fúzanými daty PET a CT. Kromě vlastního úsudku a všech dostupných informací nebyl využit žádný jiný pomocný algoritmus. Následně byly vytvořeny DVH na základě CT a PET/CT. Pro vyhodnocení veličiny TCP pak bylo nutné použít program BioGray pro modelování a predikci radiobiologických účinků v RT.

Takto získaná data budou statisticky porovnána a testována. Jako cíle této části práce jsme si stanovili posouzení změn v konturacích cílových objemů, nalezení/nenalezení skupiny pacientů se stejnými vlastnostmi, u nichž znalost PET/CT vedla/nevedla k významné změně zakreslování, zjištění, zda by tyto změny měly vliv (efekt) v léčbě pacienta atd.

#### 4.2.1.6 Definování efektu pro CEA

Abychom mohli využít metodu CEA, bylo potřeba vybrat vhodný parametr, který by nám definoval efekt. Vzhledem k tomu, že porovnááme výstupy vyšetření, které mají vliv na další vývoj plánování radioterapie, zvolili jsme parametr, který je právě závislý i na správném zakreslení cílových objemů. Zvolili jsme veličinu, která nám definuje pravděpodobnost vyléčení nádoru (anglicky Tumor Cure/Control Probability). [4]

Tato veličina vychází z předpokladu, že pro úspěšnou radioterapii je nutné zničit co nejvíce (ideálně všechny) klonogenních buněk v tumoru, které, pokud by přežily, by mohly způsobit následnou recidivu onemocnění. Účinek na radiobiologické úrovni a chování buněčné populace odpovídá pravděpodobnostnímu profilu a řídí se Poissonovým statistickým rozdělením, resp. statistikou. Pravděpodobnost, že se po radioterapii klonogenní buňky nezačnou znovu množit a nádor nezačne znovu růst, je definována exponenciálním vztahem

$$TCP = e^{-N},$$

kde  $N$  představuje počet pozůstalých žijících klonogenních buněk v ložisku po jeho vystavení radiaci. Ač se může zdát být tento vztah jako velmi jednoduchý, vychází z daleko složitějších zákonů matematické statistiky. Jak již bylo zmíněno, celkové přežívání buněk je tedy stochastickou náhodnou veličinou binomického charakteru, jenž se řídí Poissonovou statistikou. Pokud budeme uvažovat střední počet klonogenních buněk  $N$ , pak pravděpodobnost  $P(n)$  náhodného jevu, který určuje přežívání  $n$  buněk, je definována vztahem

$$P(n) = \left(\frac{N^n}{n!}\right) * e^{-N}$$

Pro hodnotu  $n=0$  pak dostáváme

$$P(0) = \left(\frac{N^0}{0!}\right) * e^{-N}$$

$$P(0) = e^{-N}$$

Z výše uvedených skutečností a vztahů je tak možné tvrdit, že pokles počtu zbylých klonogenních buněk na hodnotu  $n=0$  je možný považovat za záruku definitivního odstranění nádoru. Pravděpodobnost je tedy  $TCP=e^{-N}$ . [4]

Pokud bychom za  $N$  dosadili z modelu LQ, získali bychom pro závislost TCP na dávce  $D$  dvojitý exponenciální vztah

$$TCP(D) = e^{-N_0 * e^{-(\alpha D + \beta D^2)}}$$

kde  $N_0$  vyjadřuje prvotní počet klonogenních buněk v nádoru před radioterapií. Pokud bychom si nakreslili graf pro tuto funkci, měl by esovitý tvar. To značí, že hodnoty pravděpodobnosti vyléčení nádoru blízké k nule ukazují na skoro žádný léčebný účinek. Následně graf roste a s tím stoupá účinek TCP, až graf dosáhne maxima a s ním i „nasyčení“ hodnoty TCP. Zde se tedy pravděpodobnost vyléčení nádoru rovná hodnotě 1, neboli 100% účinku léčby. Konkrétní hodnoty se liší v závislosti na různých typech nádorové tkáně a jejich radiosenzitivitě, které ve vzorci představují hodnoty  $\alpha$  a  $\beta$ . [4]

Pro získání pravděpodobnosti vyléčení nádoru u každého pacienta byl využit program BioGray [102], který byl vyvinut ve Východoslovenském onkologickém ústavu v Košicích jako počítačový „stand-alone“ systém pro lékaře a fyziky, pro zhodnocení, modelování, predikci radiobiologických parametrů. Může být užitečným nástrojem pro optimalizaci plánování, posuzování možností léčby či nekonvenčních případů, rozdílných postupů apod. Vzhledem k databázi, kde jsou uloženy radiobiologické parametry nádorových i normálních tkání, je program nenáročný na vstupní data. Vychází se z DVH z plánovacího systému, z něhož software vypočítá hodnotu pravděpodobnosti lokální kontroly, resp. vyléčení tumoru.

#### 4.2.1.7 Statistické vyhodnocení

Získaná data budou vyhodnocována pomocí funkcí MS Excel a pomocí programu R, což je matematický software specializovaný na statistiku.

Na základě výběrových dat je prováděna statistická indukce na obecnější skutečnosti, které se týkají celé populace. Díky tomu lze dosáhnout přehlednějšího a názornějšího pohledu na statistický soubor a na jeho strukturu. Jedním ze základních úkolů statistiky je posouzení neznámých parametrů základního souboru na základě údajů získaných náhodným výběrem z cílového souboru. Významným znakem odhadování je pravděpodobnostní charakter, který je možný provést dvěma metodami:

- ***Bodovým odhadem***

Neznámý parametr základního souboru je odhadován na základě jediného čísla, bodu. Výstupem tohoto odhadu jsou popisné charakteristiky výběrového souboru.

- ***Intervalovým odhadem***

Ve druhém případě je neznámý parametr základního souboru odhadnut za pomoci dolní a horní hranice intervalu hodnot. Mezi těmito hranicemi se pak s určitou pravděpodobností, nalézá parametr základního souboru. [103] [104]

Mezi nejčastěji užívané charakteristiky variability patří variační rozpětí, rozptyl, směrodatná odchylka, variační koeficient, střední chyba průměru.

- **Odhad parametrů souboru – Gaussovo normální rozdělení**

Odhadovány jsou parametry, používané pro charakteristiku Gaussovy křivky: parametr  $\mu$  (střední hodnota) a parametr  $\sigma$  (směrodatná odchylka), parametr  $\sigma^2$  (rozptyl)

- **Odhad parametrů souboru s neznámým rozdělením**

Odhadován je medián, jenž je považován za střed křivky u souborů s neznámým rozdělením. [103] [104]

Mezi další popisné parametry patří:

- **Kvantily**

Jedná se o čísla, která dělí soubor seřazených hodnot na několik, zhruba stejně velkých, částí. Pro kvantil, označme jej jako  $Q_p$  platí, že  $100 \cdot p\%$  hodnot je menších než  $Q_p$  a  $100 \cdot (1-p)\%$  hodnot má naopak hodnotu vyšší. Dále existují konkrétní kvantily se speciálním označením, mezi ně řadíme např. kvartil. My v této DP budeme využívat pro vyhodnocení tři kvantily, které nám rozdělí statistický soubor na čtvrtiny. Označují se jako 25% a 75% kvartil, nebo též jako dolní a horní kvartil. Třetí z kvartilů, 50% kvartil, udává přesně polovinu souboru a jedná se o již zmiňovaný medián.

Pomocí charakteristiky variability výsledků jsou získány informace o vzájemném rozložení hodnot statického souboru. Mezi charakteristiku variability je řazeno mimo jiné variační rozpětí, směrodatná odchylka a související variační koeficient. Variační rozpětí definuje rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou ve statistickém souboru dat. Často používanou charakteristickou hodnotou variability dat je směrodatná odchylka. Relativní míru variability udává variační koeficient, někdy zmiňován jako relativní hodnota směrodatné odchylky. Stanoven je podílem výběrové směrodatné odchylky a průměrné hodnoty.

Aby bylo možné data vyhodnotit a usoudit z nich jisté závěry, je potřeba určit charakter rozdělení naměřených hodnot. Lze použít grafickou metodu, sestavení histogramů, nebo testováním hypotéz o rozdělení četností.

- **Chí-kvadrát test dobré shody**

Tento test je používán k testování shody četností, ale lze jej využít i k otestování shody rozdělení četností u znaků kvantitativních (porovnáním distribuční funkce sledované spojité náhodné veličiny s distribuční funkcí normovaného normálního rozdělení). Test dobré shody je založen na posouzení rozdílu mezi empirickými četnostmi výskytu hodnot ve výběrovém souboru a očekávanými teoretickými četnostmi, odpovídajícími příslušnému předpokládanému Gaussovu normálnímu rozdělení. Za předpokladu platnosti nulové hypotézy, že testovaná náhodná veličina má normální rozdělení, má testovací statistika [103] [104]:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^k \frac{(n_j - o_j)^2}{o_j}$$

- **Wilcoxonův test**

Vzhledem k tomu, že v tuto chvíli nepředpokládáme Gaussovo normální rozdělení, budeme uvažovat možnost hodnocení párových pokusů za pomoci Wilcoxonova testu, který porovnává 2 měření provedená u jednoho výběrového souboru. Pomocí testu je ověřována hypotéza rovnosti distribučních funkcí na základě ověření symetrického rozložení sledované náhodné veličiny. Výpočet testu je založen na párových hodnotách dvou měření na jednom výběrovém souboru, na veličinách  $X$  a  $X'$ . Postup testování vypadá následovně:

- Stanoví se rozdíly mezi párovými hodnotami (veličina  $Z$ )
- Nulové rozdíly z dalšího hodnocení jsou vyřazeny
- Nenulové rozdíly jsou uspořádány vzestupně bez ohledu na znaménko
- Každému rozdílu je přiřazeno pořadí (stejným hodnotám průměrné pořadí)
- Následuje otestování hypotézy, že rozdíly jsou rozloženy symetricky kolem 0
- Označíme:  $W_+$  - součet pořadí odpovídajících kladným rozdílům;  $W_-$  - součet pořadí odpovídajících záporným rozdílům

$$\text{Zároveň platí: } W_+ + W_- = \frac{n \cdot (n+1)}{2}$$

- Menší z obou součtů  $W_+$  a  $W_-$  jsou využity jako testovací kritérium:  $W = \min(W_+, W_-)$
- Porovnájí se vypočtené testovací kritérium  $W$  s tabelovanou kritickou hodnotou pro příslušné  $n$  a zvolenou hladinu významnosti  $\alpha$ :  
 Je-li  $W < W(\alpha, n) \Rightarrow$  lze zamítnout hypotézu o shodnosti rozdělení veličiny  $X$  a  $X'$   
 Je-li  $W > W(\alpha, n) \Rightarrow$  nelze zamítnout hypotézu o shodnosti rozdělení veličiny  $X$  a  $X'$   
 [103] [104]

## 5 Výsledky

### 5.1 Ekonomická část

Aby bylo možné zjistit skutečné náklady na vyšetření, je zapotřebí vypočítat nákladové položky na kalkulační jednici, tedy na jednu minutu nebo jeden výkon. Cena vyšetření včetně režie neboli reálná částka je získána pomocí součtu položek přímých nákladů, přímého materiálu a režijní části nákladů.

Pro zjednodušení nazýváme vyšetření pro účely plánování RT v této části práce jako „*CT vyšetření plic*“ a jako „*PET/CT vyšetření plic*“. Ve skutečnosti se při vyšetření zobrazuje větší rozsah těla, zpravidla trup, než jen samotná oblast plic. Důvodem tohoto pojmenování je pouze fakt, že jsme se zaměřili na pacienty s NSCL. Naše označení však nemá absolutně žádný vliv na výsledky práce.

Díky tomu, že přímé platy a režijní část nákladů bude nutné transformovat na minutovou kalkulační jednici, je potřebné znát dobu trvání vyšetření právě v minutách. Doba trvání vyšetření jsme určili tak, že bylo sledováno 10 vyšetření CT a 10 vyšetření PET/CT plic. Každé vyšetření zahrnovalo poučení a přípravu pacienta, uložení pacienta do správné (stejně jako ozařovací) pozice, samotné vyšetření, sundání pacienta a jeho odchod do kabinky. Naměřené časy byly průměrovány pro každou modalitu zvlášť a tím byl získán čas pro další výpočty. Pro vyšetření PET/CT je průměrná doba 121 minut, pokud by existoval pouze 1 pacient, pro CT vyšetření pak 17,3 minut. Vzhledem k tomu, že se jedná o vyšetření pro plánování radioterapie, celková doba je delší než je běžné, neboť je potřeba pacienta správně položit a také připravit posuvný stůl. Tato doba odpovídá i časovému vytížení radiologického asistenta a sestry. Je však patrné, že do času není započtena faktická práce lékaře, radiologa, který musí následně posoudit obrazovou dokumentaci. Lékař je však před získáním skenů přítomen, i když se na přípravě pacienta nepodílí. Z tohoto důvodu je nutné ke každému vyšetření přičíst čas v délce 15 minut, aby bylo možné správně definovat mzdu lékaře na jeden výkon. Cena nákladů na přímý materiál bude vypočítána na jedno vyšetření, neboť množství spotřebovaného materiálu je při vyšetření konstantní, s délkou vyšetření zůstává stejné.

#### 5.1.1 Náklady na CT vyšetření

##### 5.1.1.1 Náklady na přímý materiál při využití CT

Do přímého materiálu spotřebovaného při CT vyšetření plic zahrnujeme speciální zdravotnický materiál a léčivé přípravky.

Speciální zdravotnický materiál je ve srovnání s ostatními položkami poměrně zanedbatelnou položkou. Patří sem převážně spotřební materiál jako jsou kanyly, tampony, náplasti, stříkačky, rukavice, buna apod. Dle dostupných dat tyto položky dohromady tvoří 160 Kč.

*Tabulka 5 Náklady na SZM při CT vyšetření*

<b>Speciální zdravotnický materiál</b>	<b>Spotřeba na 1 CT vyšetření [Kč]</b>
Buničitá vata - čtverce	0,395
Buničitá vata-přířezy	1,34
d.prostředek kůže	3,72
d.prostředek povrchu	3,54
Emitní miska papírová	3
Empír jednorázový	27
Injekční stříkačka	3,64
IV kanyla s křídélky a portem	27,72
Kalíšek plastový jednorázový	1
Náplast hedvábná hypoalergenní	4,56
Nepromokavá role na vyšetřovací lehátka	18,34
Proplach	0,64
Rukavice jednorázové práškové	7,1
Rouška jednorázová	9,4
Spojovací hadička	42,7
Tampónky gázové stáčené sterilní	5,19
Ubrousky papírové	0,72
<b>Suma</b>	<b>160,005</b>

Dále musíme připočítat léčivý přípravek ve formě fyziologického roztoku a kontrastní látky. I když zdravotní pojišťovna hradí celou kontrastní látku jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek, pro celkový přehled ho uvádíme též.

*Tabulka 6 ZULP při CT vyšetření*

<b>ZULP</b>				
<b>skupina</b>	<b>kód</b>	<b>Název</b>	<b>množství</b>	<b>cena</b>
1	0077019	Ultravist 370 inj.sol. 10*100ml	0,1	<b>909,52</b>

Naopak fyziologický roztok se při vyšetření plic započítává do nákladů na přímý materiál a aplikuje se v objemu 75 ml. Dle dostupných dat tento objem představuje částku **4,75 Kč**.

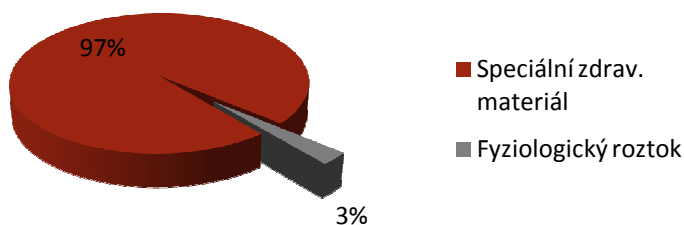
Celkové náklady na přímý materiál při CT vyšetření plic bez ZULP jsou tedy součtem speciálního zdravotnického materiálu a fyziologického roztoku. Lze si povšimnout, v tabulce, že celkové náklady na přímý materiál jsou tedy **164,75 Kč**.

*Tabulka 7 Celkové náklady na přímý materiál bez ZULP při CT*

<b>Materiál bez ZULP</b>	<b>Spotřeba na 1 CT vyšetření [Kč]</b>
Speciální zdrav. materiál	160,0
Fyziologický roztok	4,75
<b>Suma</b>	<b>164,75</b>



**Graf 13 Náklady na přímý materiál bez ZULP při CT v %**

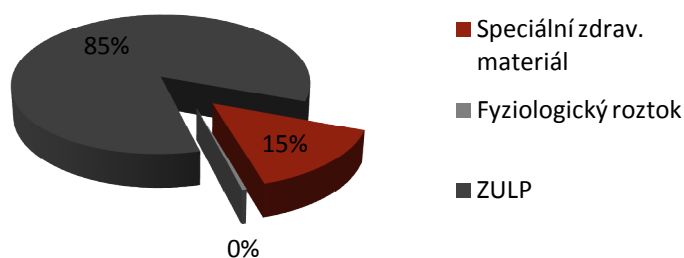


Pokud bychom uvažovali započtení i ZULP, budou výsledné náklady na vyšetření z hlediska materiálu 1 074,27Kč. Lze si povšimnout, že nejvyšší část nákladů pak vychází právě na ZULP, který má nemocnice však plně hrazený.

**Tabulka 8 Celkové náklady na přímý materiál se ZULP při CT**

Materiál se ZULP	Spotřeba na 1 CT vyšetření [Kč]
Speciální zdrav. materiál	160,0
Fyziologický roztok	4,75
ZULP	909,52
<b>Suma</b>	<b>1074,27</b>

**Graf 14 Náklady na přímý materiál se ZULP při CT v %**



### 5.1.1.2 Náklady na platy při využití CT

Abychom vypočítali plat na jednu minutu výkonu, použijeme průměrný plat na 1 úvazek daného zaměstnance. Níže v tabulce je znázorněno finanční ohodnocení lékaře, radiologického asistenta a sestry, kteří pracují na pracovišti výpočetní tomografie daného ZZ.

*Tabulka 9 Platy na CT dle pracovní pozice*

Pracovní pozice	Průměrný plat [Kč]
Lékař radiolog	110 500
Radiologický asistent	49 200
Sestra	35 200
<b>Suma</b>	<b>194 900</b>

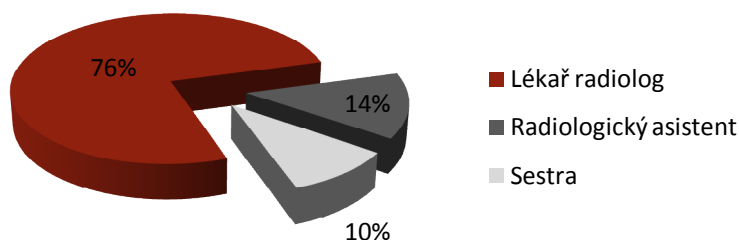
Z těchto platů jsme uvažovali částku každého pracovníka na jednu hodinu a tu následně přepočítali na minuty. Výsledné minutové ohodnocení na jedno vyšetření v závislosti na jeho délce najdete v následující tabulce.

*Tabulka 10 Minutové ohodnocení na vyšetření CT*

Pozice	Čas výkonu [min]	Plat na 1 min. [Kč]	Plat na 1 vyšetření [Kč]
Lékař radiolog	32,3	11,51	371,79
Radiologický asistent	17,3	5,13	88,66
Sestra	17,3	3,67	63,43
<b>Suma</b>	-	<b>20,30</b>	<b>523,88</b>

Náklady na přímý plat na jedno vyšetření plic pomocí modality CT odpovídají částce **523,88 Kč**. Z grafu je patrné, že největší část nákladů zaujímá platová složka radiologa.

*Graf 15 Rozložení platových složek dle pozice*



### 5.1.1.3 Režijní náklady při využití CT

V této části se budeme zabývat odpisy (přístroje CT, budov, ostatní přístrojové techniky), spotřebou energií, servisem a dalšími věcnými náklady.

CT přístroj a tlakový injektor se řadí do odpisové skupiny číslo 2, proto se odepisují po dobu 5 let. Budovy spadají do odpisové skupiny číslo 5 a jejich odepisování se počítá na období třiceti let. Do ostatních věcných nákladů bylo zařazeno osobní prádlo, kancelářský materiál, spoje, IT technika, technické plyny a úklid. Položka energie zahrnuje el. energii, vodné a stočné a teplo.

I zde bude nutné jednotlivé položky části režijních nákladů rozpočítat na 1 minutu vyšetření. U těchto nákladů budeme uvažovat dobu během celých 365 dní v roce 2015. Údaje, již vyhodnocené na 1 rok, o nákladech na odpisy budov, techniky a ostatní věcné náklady byly získány z dat poskytnutých ZZ. Dále uvažujeme skutečný provoz přístroje, který odpovídá 12-ti hodinovému dvousměnnému provozu v pracovních dnech. Do této doby rozpočteme celé roční náklady. Zde doba provozu pracoviště odpovídá přesně ročním nákladům, neboť se jedná o nepřetržitý provoz. V níže uvedené tabulce jsou znázorněny samostatné položky režijních nákladů. Finální hodnota režijních nákladů na 1 minutu CT vyšetření plic odpovídá **17,48 Kč**.

*Tabulka 11 Roční režijní náklady na CT*

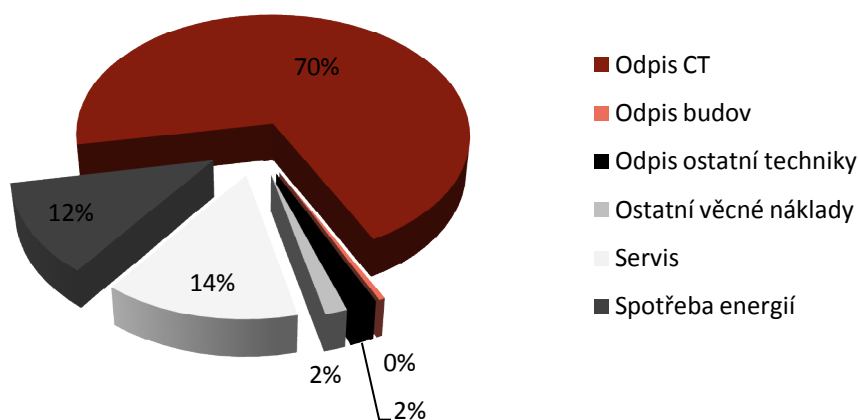
<b>Položka režijních nákladů</b>	<b>Režijní náklady za 1 rok [Kč]</b>	<b>Režijní náklady na 1min vyšetření [Kč]</b>
<b>Odpis</b> CT přístroje	6 443 376,00	12,26
budov	40 800,00	0,08
ostatní techniky	166 879,20	0,32
<b>Ostatní věcné náklady</b>	148 056,00	0,28
<b>Servis</b>	1 290 571,00	2,46
<b>Spotřeba energií</b>	1 095 400,00	2,08
<b>Suma</b>	<b>9 185 082,00</b>	<b>17,48</b>

V následující tabulce jsou hodnoty přepočítány už přímo na 1 samotné vyšetření. Jedná se o hodnoty, které byly získány rozpočítáním opět podle doby trvání jednoho vyšetření CT. Režijní náklady na toto vyšetření tak odpovídají **302,32 Kč**.

*Tabulka 12 Režijní náklady na CT vyšetření*

<b>Položka režijních nákladů</b>	<b>Režijní náklady za 1 CT vyšetření [Kč]</b>
<b>Odpis</b> CT přístroje	212,08
budov	1,34
ostatní techniky	5,49
<b>Ostatní věcné náklady</b>	4,87
<b>Servis</b>	42,48
<b>Spotřeba energií</b>	36,05
<b>Suma</b>	<b>302,32</b>

**Graf 16** Režijní náklady na CT vyšetření v %



#### 5.1.1.4 Celkové přímé náklady při využití CT

Následující tabulka znázorňuje zastoupení nákladů na jedno vyšetření a zároveň ukazuje, že celková cena celého vyšetření je **990,95Kč** bez ZULP.

**Tabulka 13** Celkové přímé náklady na CT bez ZULP

Složky nákladů bez ZULP	Částka na 1 vyšetření [Kč]
Přímý materiál	164,75
Přímé platy	523,88
Režijní náklady	302,32
<b>Suma</b>	<b>990,95</b>

Při započtení u pojišťovnou hrazeného ZULP by se jednalo o částku **1 900,47Kč**.

**Tabulka 14** Celkové přímé náklady se ZULP

Složky nákladů se ZULP	Částka na 1 vyšetření [Kč]
Přímý materiál	1074,27
Přímé platy	523,88
Režijní náklady	302,32
<b>Suma</b>	<b>1 900,47</b>

## 5.1.2 Náklady na PET/CT vyšetření

### 5.1.2.1 Náklady na přímý materiál při využití PET/CT

Stejně jako tomu bylo u CT vyšetření, tak i u PET/CT se do přímého materiálu zahrnujeme speciální zdravotnický materiál a léčivé přípravky.

Vzhledem k tomu, že postup vyšetření je obdobný jako u CT, i pomůcky resp. materiál se výrazně neliší. Dle získaných dat tyto položky dohromady tvoří **178 Kč**.

*Tabulka 15SZM na PET/CT vyšetření*

Speciální zdravotnický materiál	Spotřeba na 1 PET/CT vyšetření [Kč]
Buničitá vata - čtverce	0,474
Buničitá vata-přířezy	2,68
D. prostředek kůže	4,96
D. prostředek povrchu	3,54
Emitní miska papírová	3
Empír jednorázový	27
Injekční stříkačka 10ml	5,46
IV kanyla s křídélky a portem	27,72
Kalíšek plastový jednorázový	1
Náplast hedvábná hypoalergenní	6,84
Nepromokavá role na vyšetřovací lehátka	18,34
Proplach	0,64
Rukavice jednorázové práškové	9,94
Rouška jednorázová	14,1
Spojovací hadička	42,7
Tampónky gázové stáčené sterilní	8,65
Ubrousky papírové	0,96
<b>Suma</b>	<b>178,004</b>

Podobně je to i s léčivým přípravkem ve formě fyziologického roztoku, kontrastní látky a radiofarmakem. I zde je možné započítat kontrastní látku a radiofarmakum jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek, a není proto nutné jí započítávat do přímých nákladů, ale pro celkový přehled opět uvádíme. U kontrastní látky se jedná o stejné množství a typ jako u CT. Částka odpovídá **909,52Kč**. Zvlášť účtované radiofarmakum na jedno vyšetření, kdy se aplikuje v průměru 400MBq, odpovídá ceně **13 208Kč**.

*Tabulka 16ZULP na PET/CT vyšetření*

ZULP				
skupina	kód	název	množství	Cena [Kč]
1	0077019	Ultravist 370 inj.sol. 10*100ml	0,1	<b>909,52</b>
2	0002087	18F-FDG 18F	400	<b>13 208,00</b>

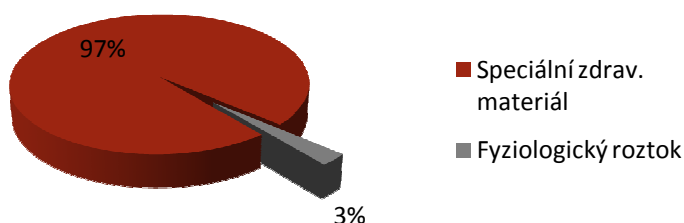
Fyziologický roztok se zde aplikuje o objemu 80ml. Dle dostupných dat tento objem představuje částku **5,06 Kč**.

Celkové náklady na přímý materiál bez ZULP jsou stejně jako u CT součtem speciálního zdravotnického materiálu a fyziologického roztoku. Lze si povšimnout, v tabulce, že celkové náklady na přímý materiál jsou tedy **183,06 Kč**.

*Tabulka 17 Celkové náklady na přímý materiál bez ZULP při PET/CT*

Materiál bez ZULP	Spotřeba na 1 PET/CT vyšetření [Kč]
Speciální zdrav. materiál	178,0
Fyziologický roztok	5,06
<b>Suma</b>	<b>183,06</b>

*Graf 17 Náklady na přímý materiál bez ZULP v % při PET/CT*

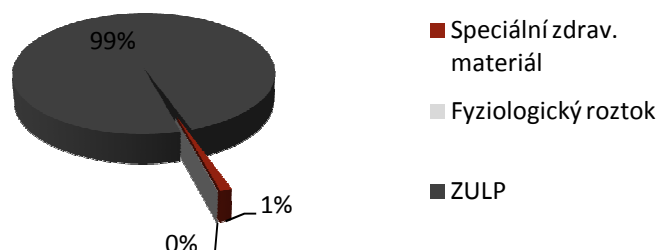


I přes lehce rozdílnou cenu jednotlivých položek, je jejich poměr stejný jako u CT vyšetření. Pokud bychom uvažovali započtení i ZULP, budou výsledné náklady na vyšetření z hlediska materiálu **14 300,58 Kč**. Lze si povšimnout, že nejvyšší část nákladů pak vychází právě na ZULP, který má nemocnice ale plně hrazený.

*Tabulka 18 Celkové náklady na přímý materiál se ZULP*

Materiál se ZULP	Spotřeba na 1 PET/CT vyšetření [Kč]
Speciální zdrav. materiál	178,0
Fyziologický roztok	5,06
ZULP	14 117,52
<b>Suma</b>	<b>14 300,58</b>

**Graf 18** Náklady na přímý materiál se ZULP v % při PET/CT



### 5.1.2.2 Náklady na přímé platy při využití PET/CT

Pro výpočet platu na jednu minutu výkonu, použijeme stejný postup jako při výpočtu přímých platů u modalit CT. Opět vycházíme z průměrného platu na 1 úvazek daného zaměstnance. Níže v tabulce je znázorněno kromě finančního ohodnocení lékaře, radiologického asistenta a sestry také finanční ohodnocení farmaceutického asistenta, který před samotným vyšetřením musí připravit přesné množství radiofarmaka, propočítat jeho aktivitu, vystavit průvodní list a po aplikaci provést likvidaci odpadu. Při PET/CT, jak již bylo zmíněno výše, se využívá FDG, která je připravována v cyklotronech a dovážena na oddělení nukleární medicíny. Díky tomu odpadá farmaceutickému asistentovi práce s jeho přípravou, jakou musí věnovat jiným typům radiofarmak u jiných vyšetření. Zároveň za kvalitu takto hromadně vyráběné FDG ručí dle platné legislativy výrobce a není nutné provádět kontrolu. Při rozpočítání zbylých činností vychází čas farmaceutického asistenta na 3 min na jedno vyšetření.

**Tabulka 19** Platy na PET/CT dle pozice

Pracovní pozice	Průměrný plat [Kč]
Lékař radiolog	110 500
Radiologický asistent	42 800
Sestra	32 100
Farmaceutický asistent	28 400
<b>Suma</b>	<b>213 800</b>

Postupovali jsme stejně jako u výpočtu u CT. Výslednou minutovou mzdu na jedno vyšetření v závislosti na jeho délce jsme přepočítali v následující tabulce. Je potřeba mít na paměti, že doba vyšetření je pro pacienta o tolik delší z toho důvodu, že pacient po aplikaci FDG musí hodinu čekat, než se látka rozmístí po organismu. Vyšetření neprobíhá plynule. Neznamená to však, že během této doby personál nepracuje. Naopak. Během této doby probíhá skenování předchozího pacienta. Pokud bychom tedy započítali celou dobu, kterou stráví pacient na oddělení, duplikovali bychom část pracovní doby u některých

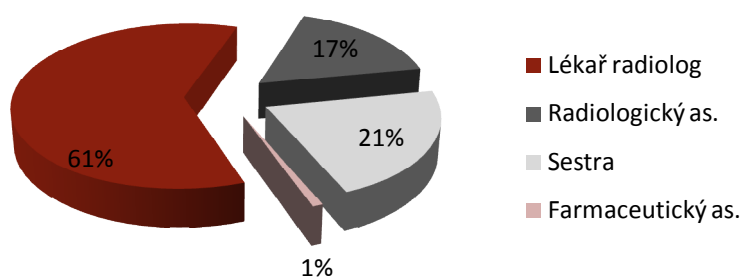
zaměstnanců. Proto jsme rozpočítali reálné časy jednotlivých zaměstnanců, které věnují jednomu pacientu. Poučení pacienta, uložení pacienta do správné polohy a samotné skenování zabere v průměru 38 minut. Této části se účastní radiologický asistent. Přítomen by měl být i lékař, který zároveň aplikuje radiofarmakum. Následně dalších 15 minut připočítáme jako dobu hodnocení snímků. Sestra zajišťuje žilní vstup a monitoruje pacienta během distribuce radiofarmaka, což jí zabere 50 minut. Práce farmaceutického asistenta byla zmíněna již výše.

**Tabulka 20Minutové ohodnocení na vyšetření PET/CT**

Pozice	Čas [min]	Plat na 1 min. [Kč]	Plat na 1 vyšetření [Kč]
<b>Lékař radiolog</b>	53	11,51	610,05
<b>Radiologický as.</b>	38	4,46	169,42
<b>Sestra</b>	50	3,34	167,19
<b>Farmaceutický as.</b>	3	2,96	8,88
<b>Suma</b>	-	<b>22,27</b>	<b>955,53</b>

Náklady na přímé platy na jedno vyšetření plic pomocí modality PET/CT odpovídají částce **955,53 Kč**. Z minutového platu lze vidět, že je podobná jako u vyšetření CT, neboť ve ZZ jsou platy zaměstnanců na stejných pracovních pozicích obdobné. To, co dělá náklady na přímé platy během tohoto vyšetření vyšší, je tedy délka vyšetření.

**Graf 19Rozložení platových složek dle pozice**



### 5.1.2.3 Režijní náklady při využití PET/CT

V této části se budeme opět zabývat, spotřebou energií, servisem a dalšími věcnými náklady.

Pravidla pro odpisy PET/CT přístroje, tlakového injektoru a budov byla zmíněna v předchozí kapitole o režijních nákladech při využití CT. Do ostatních věcných nákladů



bylo zařazeno kromě osobního prádla, kancelářského materiálu, spojů, IT techniky, technických plynů a klasického úklidu i údržba vymírací komory a likvidace odpadu. Položka energie zahrnuje el. energii, vodné a stočné a teplo.

I zde bude nutné jednotlivé položky režijních nákladů rozpočítat na 1 minutu vyšetření. Budeme však uvažovat provozní dobu 251 dní v roce 2015. Údaje, již vyhodnocené na 1 rok, o nákladech na odpisy budov, techniky a ostatní věcné náklady byly získány z dat poskytnutých ZZ. Vzhledem k tomu, že se nejedná o nepřetržitý provoz, je nutné rozpočítat celé roční náklady do skutečné doby provozu. To dělá také z PET/CT dražší modalitu než je samotné CT, protože tyto náklady je nutné uhradit, i když je pracoviště zavřené. V níže uvedené tabulce jsou znázorněny samostatné položky režijních nákladů. Finální hodnota režijních nákladů na jednu 1 minutu PET/CT vyšetření odpovídá **81,24 Kč**.

**Tabulka 21** Roční režijní náklady na PET/CT

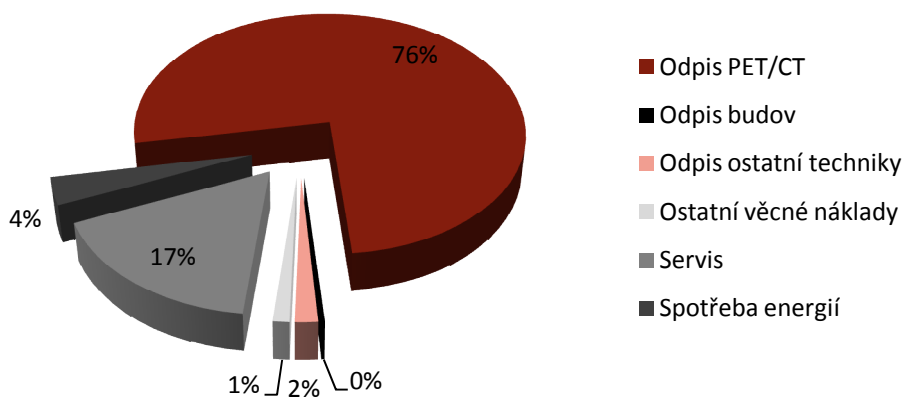
Položky režijních nákladů		Režijní část nákladů za 1 rok [Kč]	Režijní část nákladů na 1 min vyšetření [Kč]
<b>Odpis</b>	PET/CT přístroje	8 933 376,00	59,32
	budov	35 760,00	0,24
	ostatní techniky	255 848,40	1,70
<b>Ostatní věcné náklady</b>		184 860,00	1,23
<b>Servis</b>		2 276 400,00	15,12
<b>Spotřeba energií</b>		549 129,60	3,65
<b>Suma</b>		<b>12 235 374,00</b>	<b>81,24</b>

V následující tabulce jsou hodnoty přepočítány už přímo na 1 samotné vyšetření. Jedná se o hodnoty, které byly získány rozpočítáním opět podle doby trvání jednoho vyšetření PET/CT. Režijní část nákladů na toto vyšetření odpovídá **9 830,55Kč**.

**Tabulka 22** Režijní náklady na PET/CT vyšetření

Položky režijních nákladů		Režijní část nákladů za 1 vyšetření [Kč]
<b>Odpis</b>	PET/CT přístroje	7 177,55
	budov	28,73
	ostatní techniky	205,56
<b>Ostatní věcné náklady</b>		148,53
<b>Servis</b>		1 828,98
<b>Spotřeba energií</b>		441,20
<b>Suma</b>		<b>9 830,55</b>

**Graf 20** Režijní část nákladů v %



### 5.1.3 Celkové přímé náklady při využití PET/CT

Následující tabulka znázorňuje zastoupení nákladů na jedno vyšetření a zároveň ukazuje, že celková cena vyšetření je **10 969,14Kč** bez ZULP.

**Tabulka 23** Celkové přímé náklady při PET/CT bez ZULP

Složky nákladů bez ZULP	Částka na 1 vyšetření [Kč]
Přímý materiál	183,06
Přímé platy	955,53
Režijní náklady	9 830,55
<b>Suma</b>	<b>10 969,14</b>

Při započtení i ZULP se pak náklady vyšplhají k částce **25 086,66Kč**.

**Tabulka 24** Celkové přímé náklady při PET/CT se ZULP

Složky nákladů se ZULP	Částka na 1 vyšetření [Kč]
Přímý materiál	14 300,58
Přímé platy	955,53
Režijní náklady	9 830,55
<b>Suma</b>	<b>25 086,66</b>

## 5.1.4 Úhrada výkonů pojišťovnou

Úhrady zdravotní péče pojišťovny podléhají Úhradové vyhlášce a Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Pro úhradu výkonu jsou pak nejdůležitějšími položkami body a režie. Položka „body“ představuje všechny přímé náklady. Položku „režie“ nalezneme v 7. kapitole textové části Seznamu výkonů a jsou do ní zahrnuty veškeré nepřímé náklady jako spotřeba energií, spotřebovaný materiál, služby, daně a ostatní náklady. Aby bylo možné určit cenu, resp. hodnotu výkonu, bylo nutné provést několik následujících kroků. Nejprve jsme provedli součin počtu bodů ze Seznamu výkonů s hodnotou bodu, kterou udává Úhradová vyhláška. Následně jsme spočítali součin času výkonu (vyšetření) v minutách a minutové režijní sazby. Cena vyšetření pak byla vypočtena jako součet hodnot, které jsme získali z předcházejících součinů.

### 5.1.4.1 Úhrada CT vyšetření plic pojišťovnou

Vyšetření plic pomocí CT se vykazuje pomocí níže uvedeného kódu [105].

kód	odbornost	název vyšetření
89617	809	CT vyšetření kteréhokoliv orgánu nebo oblasti s aplikací k.l. intravazálně, případně intrathekálně nebo intraventrikulárně

Záměrně ani zde není uveden ZULP. U CT vyšetření plic by se jednalo o kontrastní látku, která je vždy hrazena zvlášť. Jak již bylo zmíněno, pro výpočet částky, kterou tedy pojišťovna proplácí za vyšetření, bylo nutné zjistit čas výkonu, počet bodů a režijní sazbu ze Seznamu výkonů a hodnotu bodu z Úhradové vyhlášky [105] [106].

kód	počet bodů (b)	čas (tv)	hodnota bodu (HB)	režijní sazba (rs)
89617	1293	30	1,10	3,01

**Výpočet:**

$$\begin{aligned}C &= b * HB + tv * rs \\C &= 1293 * 1,10 + 30 * 3,01 \\C &= 1512,6 \text{ Kč}\end{aligned}$$

Pojišťovna proplatí zdravotnímu zařízení za jedno CT vyšetření plic bez ZULP **1 512,6Kč**. Pro celkový přehled uvádíme i částku se započtením ZULP, který v tomto případě představuje kontrastní látku Ultravist 370 a odpovídá v daném množství 909,52Kč. Dohromady se jedná o částku **2 422,12Kč**.

### 5.1.4.2 Úhrada PET/CT vyšetření pojišťovnou

U výpočtu úhrady PET/CT vyšetření budeme postupovat obdobně jako v kapitole 4.3.1. Vyšetření se vykazuje pomocí níže uvedeného kódu. [105]

kód	odbornost	název vyšetření
47355	407	hybridní výpočetní a pozitronová emisní tomografie (PET/CT)

I zde je uveden výpočet bez ZULP, kam řadíme podání kontrastní látky a radiofarmaka. Obě položky jsou vždy zvlášť plně hrazené. Opět jsme dohledali čas výkonu, počet bodů a režijní sazbu ze Seznamu výkonů a hodnotu bodu z Úhradové vyhlášky. [105] [106]

kód	počet bodů (b)	čas (tv)	hodnota bodu (HB)	režijní sazba (rs)
47355	14506	90	1,03	3,01

**Výpočet:**

$$C = b * HB + tv * rs$$

$$C = 14506 * 1,03 + 90 * 3,01$$

$$C = 15\,212,08\text{Kč}$$

Pojišťovna proplatí zdravotnickému zařízení za jedno vyšetření PET/CT **15 212,08Kč**. Pro celkový přehled uvádíme ještě částku se započtením ZULP. Cena kontrastní látky odpovídá 909,52Kč a cena radiofarmaka 13 208Kč. Dohromady se pak bude jednat o částku **29 329,60Kč**.

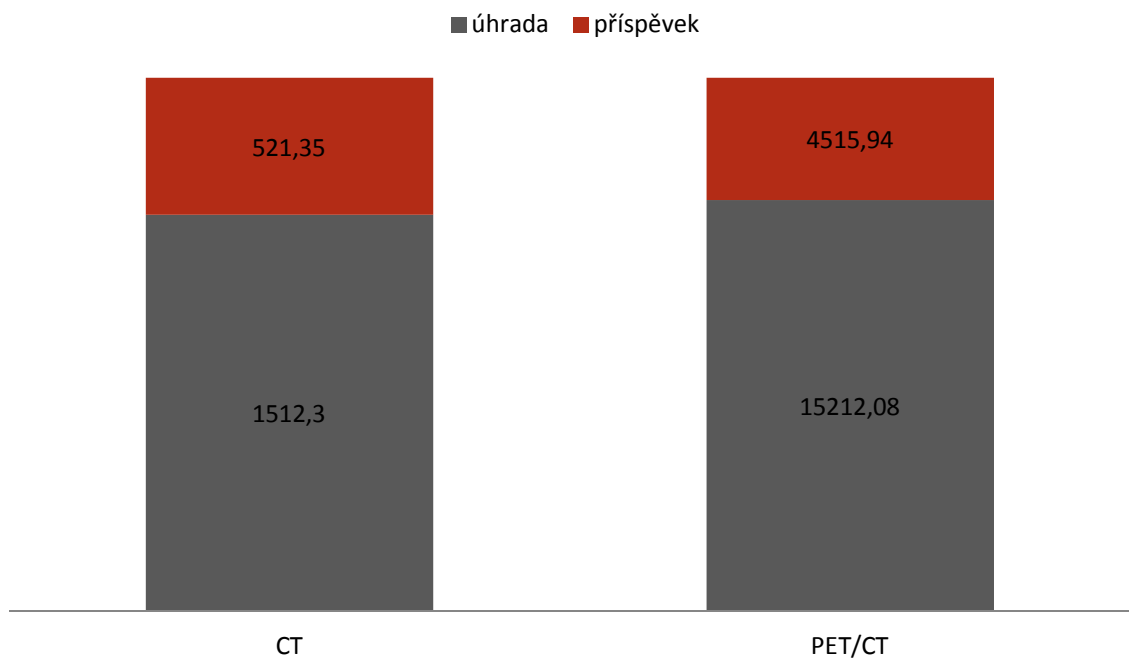
### 5.1.5 Kalkulace nákladů

Za pomoci kalkulační nákladů jsme porovnali rozdíly obou vyšetření vybraných modalit v rovině skutečných částek a financováním pojišťovnou. Reálné částky, zde představují přímé náklady, a stejně tak hodnoty úhrady od pojišťovny byly definovány v předchozích kapitolách. Výsledné hodnoty pro jednotlivá vyšetření jsou uvedeny v tabulce a reprezentují rozdíly mezi reálnými náklady na dané vyšetření a proplacením téhož vyšetření pojišťovnou. To představuje výši příspěvku na úhradu nákladů a na tvorbu zisku. Příspěvek na úhradu nákladů pro CT byl stanoven na **1 512,3 Kč**, z toho na tvorbu zisku **521,35Kč**. Příspěvek na úhradu nákladů pro PET/CT byl **15 212,08Kč**, z toho na tvorbu zisku **4 515,94Kč**. I přes to, že ZZ získá procentuálně více peněz z CT vyšetření, PET/CT hodnotíme z finančního hlediska zajímavější.

*Tabulka 25 Kalkulace*

	Vyšetření CT [Kč]	Vyšetření PET/CT [Kč]
Úhrada pojišťovnou	1 512,3	15 212,08
Přímé náklady	990,95	10 696,14
Rozdíl	521,35	4 515,94
<b>Podíl rozdílu a ceny</b>	<b>34%</b>	<b>30%</b>

### Graf 21 Kalkulace



## 5.2 Klinická část

Na počátku jsme si optimisticky stanovili, že velikost pozorovaného vzorku pacientů se bude pohybovat kolem 100 subjektů. Vzhledem k možnostem pracoviště, náročnosti získání dat a času byly nakonec nashromážděny informace jen od 78 pacientů. I přes to považujeme toto množství za velmi dobré, neboť jiné studie, jak již bylo možné si všimnout v teoretické části této diplomové práce, zkoumaly daleko menší vzorek pacientů a vyvozovaly z výsledných dat závěry.

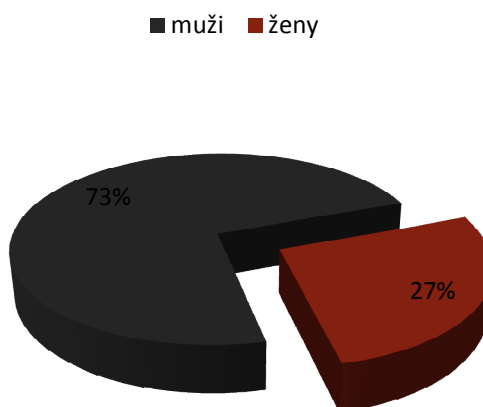
### 5.2.1 Věk a pohlaví subjektů, typ nádoru

Zaměřili jsme se na skupinu pacientů s potvrzeným nemalobuněčným plicním karcinomem, kterým byla doporučena léčba zářením. Celkem, jak již bylo řečeno, bylo v našem vzorku 78 pacientů. Z tohoto množství zde bylo 57 (73,07%) mužů a 21 (26,93%) žen ve věku 29-87 let, přičemž medián byl 65,5let a průměr 64,54 let. Rozložení pacientů dle věku a pohlaví je znázorněno níže.

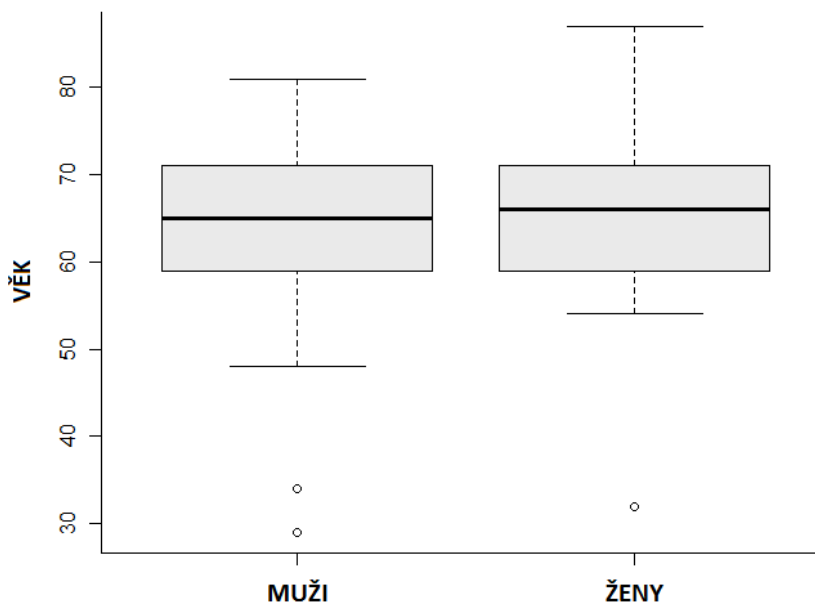
*Tabulka 26* Popisná statistika dle věku vzorku

	Celkový věk	Věk mužů	Věk žen
<b>Minimum</b>	29,00	29,00	32,00
<b>Horní kvartil <math>Q_{0,25}</math></b>	59,00	59,00	59,00
<b>Medián <math>Q_{0,5}</math></b>	65,50	65,00	66,00
<b>Průměr</b>	64,54	64,37	65,00
<b>Dolní kvartil <math>Q_{0,75}</math></b>	71,00	71,00	71,00
<b>Maximum</b>	87,00	81,00	87,00

*Graf 22* Zastoupení subjektů dle pohlaví



**Graf 23** Box plot dle věku a pohlaví subjektů

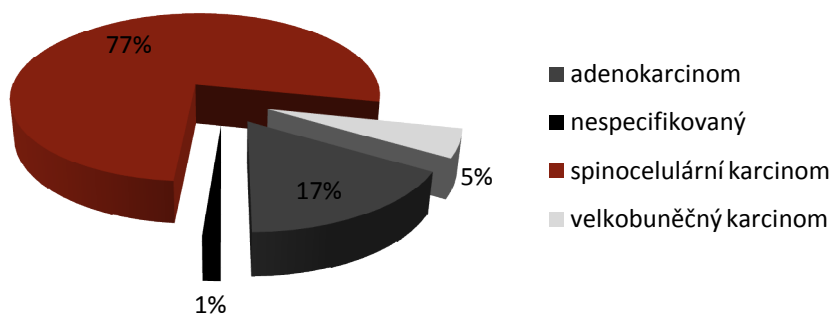


Histologie prokázala u 60 (76,92%) pacientů a pacientek spinocelulární karcinom, u 13 (16,67%) pak adenokarcinom, ve 4 (5,13%) případech se jednalo o velkobuněčný karcinom a v 1 (1,28%) případě nebylo možné nádor blíže specifikovat.

**Tabulka 27** Histopatologie NSCLC u subjektů

Typ NSCLC	Počet	%
Spinocelulární karcinom	60	76,92
Adenokarcinom	13	16,67
Velkobuněčný karcinom	4	5,13
Nespecifikováno	1	1,28

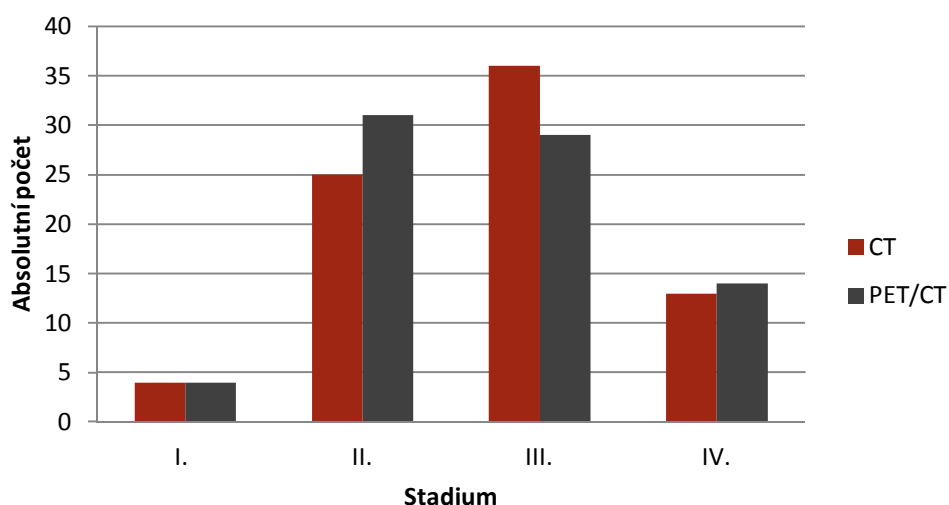
**Graf 24** Zastoupení jednotlivých typů nádorů



## 5.2.2 Stadium onemocnění a jeho změna

Co se týká stádia onemocnění, brali jsme v úvahu pouze jednoduché rozdělení na 4 stupně. Podle CT dat, která byla analyzována při vypnuté PET informaci, bylo celkem 36 (46,15%) pacientům diagnostikováno III. stadium onemocnění, 25 (32,05%) pacientům II. stadium, 4 (5,13%) pacientům I. stadium a u 13 (16,67%) pacientů se jednalo o IV. stadium.

**Graf 25** Změna stadia onemocnění



**Tabulka 28** Změna stádia onemocnění

Stadium	CT [počet]	CT [%]	PET/CT [počet]	PET/CT [%]
I.	4	5,13	4	5,13
II.	25	32,05	31	39,74
III.	36	46,15	29	37,18
IV.	13	16,67	14	17,95

V případě, že lékaři měli k dispozici i informaci PET, došlo ke změně stadia u 11 (14,10%) pacientů. Čtyřem pacientům (5,13%) bylo určeno I. stadium onemocnění, u 31 (39,74%) pacientů se jednalo o II. stadium, III. stadium mělo 29 (37,18%) subjektů a IV. stadium pak u 14 (17,95%) pacientů.

## 5.2.3 Změna léčby

Na základě výše uvedených skutečností pak byla upravena u všech těchto pacientů i léčba. Navíc v jednom případě došlo ke změně léčby beze změny stadia onemocnění. Vyšetření PET na rozdíl od CT odhalilo v 8 (10,25%) případech atelektázu, ve 6 (7,7%) změnu N



rozsahu a v jednom (1,28%) případě došlo ke změně na úrovni M. V 6 případech (46,15%) měly tyto nálezy vliv na další léčebný postup.

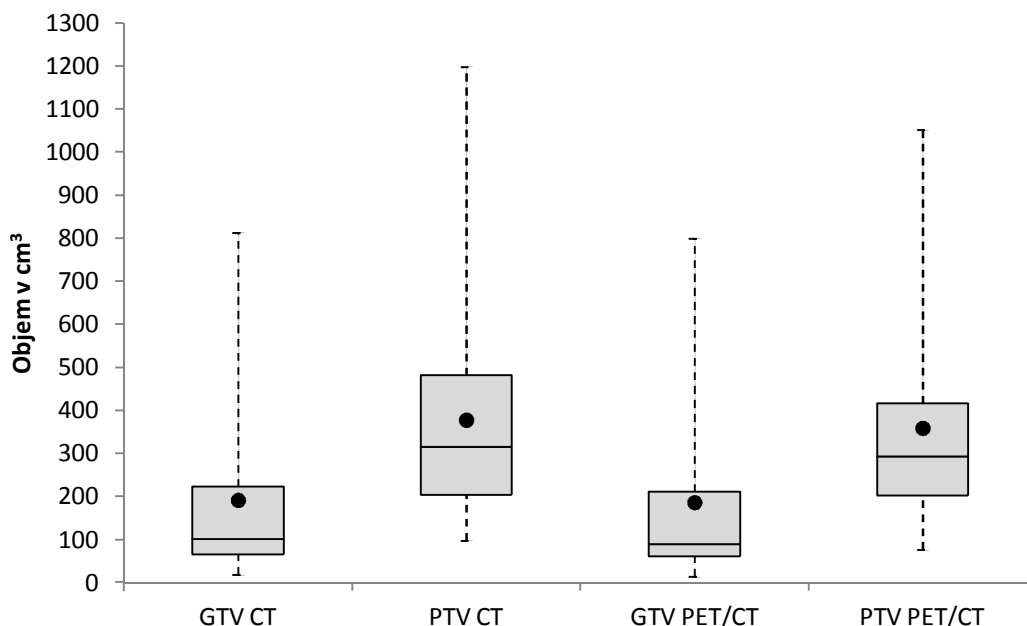
#### 5.2.4 Změna cílových objemů

Ke změně cílových objemů došlo u 88% pacientů. Při využití znalostí samotného CT se hodnoty konturovaného objemu GTV pohybovaly v rozmezí od 18,2 až do 813,0 cm<sup>3</sup>. Medián byl stanoven na 100,3 cm<sup>3</sup> a průměr na 191,6 cm<sup>3</sup>. Mezikvartilové rozpětí odpovídalo hodnotám 65,8-222,8 cm<sup>3</sup> a směrodatná odchylka byla 207,41 cm<sup>3</sup>. PTV dle CT vyšetření ukázalo hodnoty od 98-1 198,2 cm<sup>3</sup>. Medián PTV byl 315,8 cm<sup>3</sup> a průměr 378,1 cm<sup>3</sup>. Mezikvartilové rozpětí bylo určeno mezi 203,5-1 198,2 cm<sup>3</sup>. Směrodatná odchylka sd byla 244,93 cm<sup>3</sup>. Při použití informací i PET se hodnoty změnily. Medián GTV dle PET/CT byl 88,25 cm<sup>3</sup> a průměr pak 186,57 cm<sup>3</sup>. Minimum bylo 13,90 cm<sup>3</sup> a maximum 800,10 cm<sup>3</sup>. Mezikvartilové rozpětí jsme stanovili na 61,10-211,12 cm<sup>3</sup> a směrodatnou odchylku sd 204,83 cm<sup>3</sup>. Také u hodnot PTV dle PET/CT došlo ke změnám. Medián byl určen hodnotou 292,0 cm<sup>3</sup> a průměr 359,20 cm<sup>3</sup>. Rozsah hodnot byl 76,0 cm<sup>3</sup> až 1 052,0 cm<sup>3</sup>. Mezikvartilové rozpětí odpovídalo hodnotám 201,5-416,3 cm<sup>3</sup> a směrodatná odchylka sd 235,41 cm<sup>3</sup>. V průměru tak došlo ke změně cílových objemů o 7% u GTV a o 10% u PTV.

*Tabulka 29* Popisná statistika změn cílových objemů

	GTV CT [cm <sup>3</sup> ]	PTV CT[cm <sup>3</sup> ]	GTV PET/CT [cm <sup>3</sup> ]	PTV PET/CT [cm <sup>3</sup> ]
<b>Minimum</b>	18,20	98,00	13,90	76,00
<b>Horní kvartil Q<sub>0,25</sub></b>	65,80	203,53	61,10	201,50
<b>Medián Q<sub>0,5</sub></b>	100,35	315,75	88,25	292,00
<b>Průměr</b>	191,56	378,15	186,57	359,16
<b>Dolní kvartil Q<sub>0,75</sub></b>	222,80	481,53	211,13	416,30
<b>Maximum</b>	813,00	1 198,20	800,10	1 052,00
<b>Směrodatná odchylka sd</b>	207,41	244,93	204,83	235,41

**Graf 26** *Cílové objemy*



Na grafu s box ploty jsou vyneseny hodnoty včetně těch odlehlých. V našem případě tyto hodnoty nelze považovat za chybné, neboť nevychází např. z pokusných měření, ale ze skutečných hodnot nálezu u skutečných subjektů. Dle popisné statistiky a z grafu je evidentní, že došlo ke změně velikosti cílových objemů zakreslených na základě znalosti PET/CT oproti pouhé znalosti CT. U všech hodnot sledujeme jejich zmenšení při použití PET/CT. To podporuje naši úvahu o tom, že lékaři daného oddělení „pro jistotu“ konturují větší objemy, než je skutečně zapotřebí. Hypotézu však bylo nutné ještě otestovat.

### **Testujeme hypotézu:**

*Znalost CT informací vede ke konturaci větších cílových objemů oproti případům se znalostí PET/CT informací.*

Vzhledem k tomu, že jsme se zabývali dvěma cílovými objemy, GTV a PTV, bude nutné otestovat hypotézu pro každý cílový objem zvlášť.

#### **1. Testování hypotézy pro GTV:**

**H<sub>0</sub>:** Znalost CT informací vede ke konturaci stejných či nižších cílových objemů GTV jako v případech se znalostí PET/CT informací

**H<sub>1</sub>:** Znalost CT informací vede ke konturaci větších cílových objemů GTV oproti případům se znalostí PET/CT informací

Pro testování jsme použili program R a zde jsme zvolili Wilcoxonův test. Testovali jsme na hladině významnosti  $\alpha=0,05$ . Na základě našich dat jsme dospěli ke statisticky významnému rozdílu.

$$\mathbf{p\text{-value}_{gtv} < \alpha}$$
$$\mathbf{0,01163 < 0,05}$$

Jelikož je  $p\text{-value}_{gtv}$  menší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), **zamítáme** nulovou hypotézu  $H_0$ .

## **2. Testování hypotézy pro PTV:**

**$H_0$ :** Znalost CT informací vede ke konturaci stejných či nižších cílových objemů PTV jako v případech se znalostí PET/CT informací

**$H_1$ :** Znalost CT informací vede ke konturaci větších cílových objemů PTV oproti případům se znalostí PET/CT informací

Pro testování jsme použili program R a zde jsme zvolili Wilcoxonův test. Testovali jsme na hladině významnosti  $\alpha=0,05$ . Na základě našich dat jsme dospěli ke statisticky vysoce významnému rozdílu.

$$\mathbf{p\text{-value}_{ptv} < \alpha}$$
$$\mathbf{0,00236 < 0,05}$$

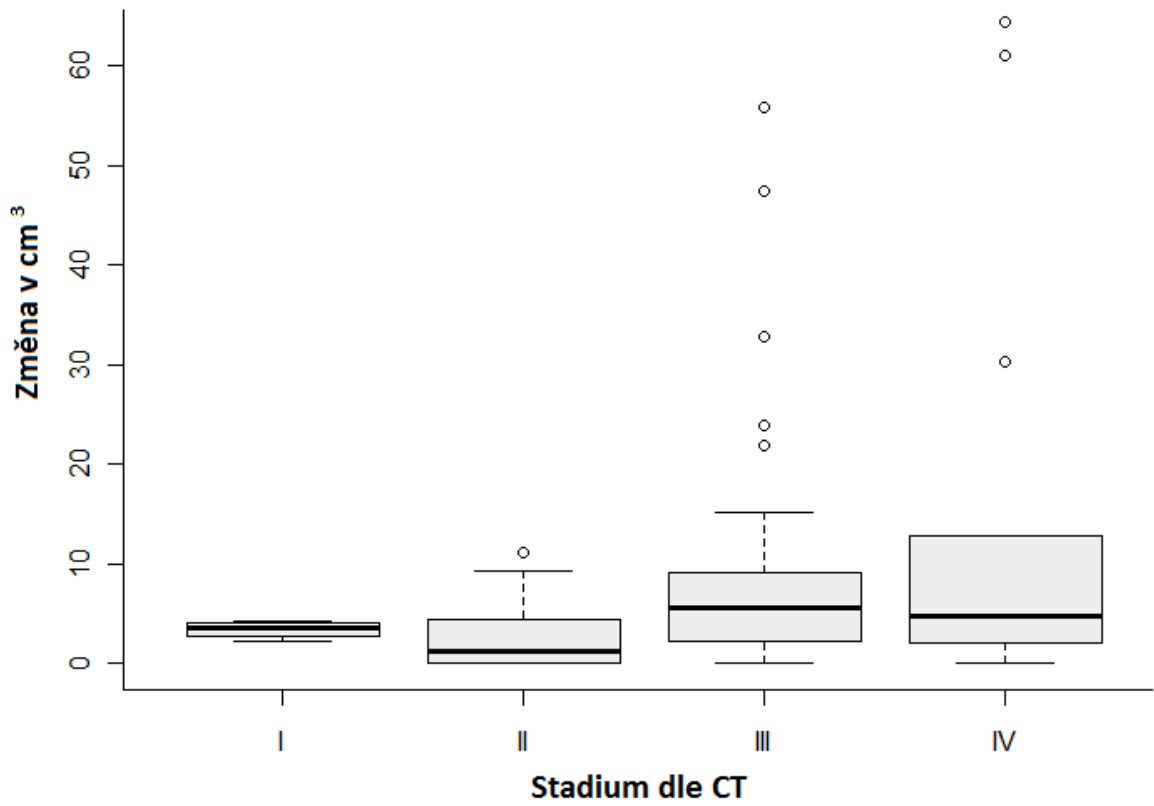
Jelikož je  $p\text{-value}_{ptv}$  menší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), **zamítáme** nulovou hypotézu  $H_0$ .

*Na základě výše zmíněných informací můžeme tvrdit, že lékaři daného oddělení konturují při samotné znalosti CT informace větší cílové objemy než při znalosti informací z PET/CT.*

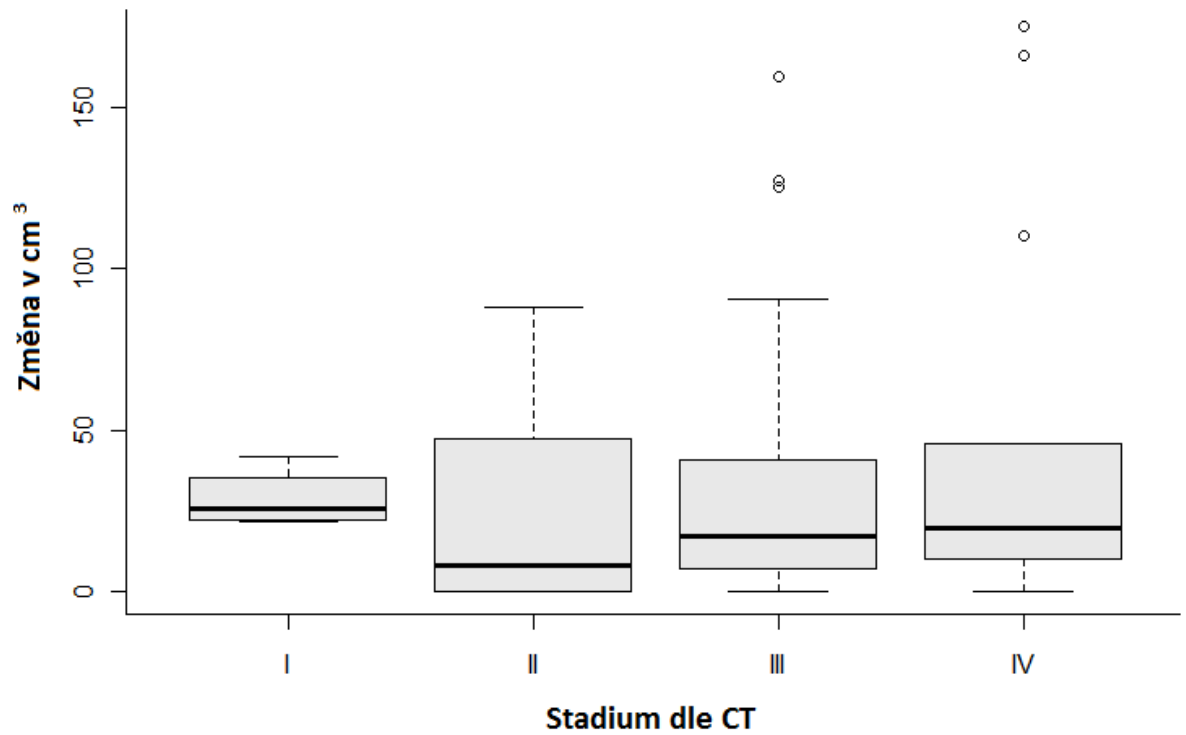
### **5.2.5 Změna cílových objemů dle stadia**

Vzhledem k tomu, že některé studie uvádějí, že k největší změně při konturacích cílových objemů dochází u plicních nádorů, které byly podle modality CT zařazeny do stadia IV, prozkoumali jsme toto tvrzení i u našeho souboru. Z grafů je patrné, že opravdu docházelo celkově k větším změnám u IV. stadia. Nicméně u subjektů zařazených do III. stadia byly evidovány též velké rozdíly v zakreslování. U PTV jsme zaznamenali kromě prvního stadia u všech výrazné změny.

Obrázek 13 Změna GTV v závislosti na stadiu dle CT



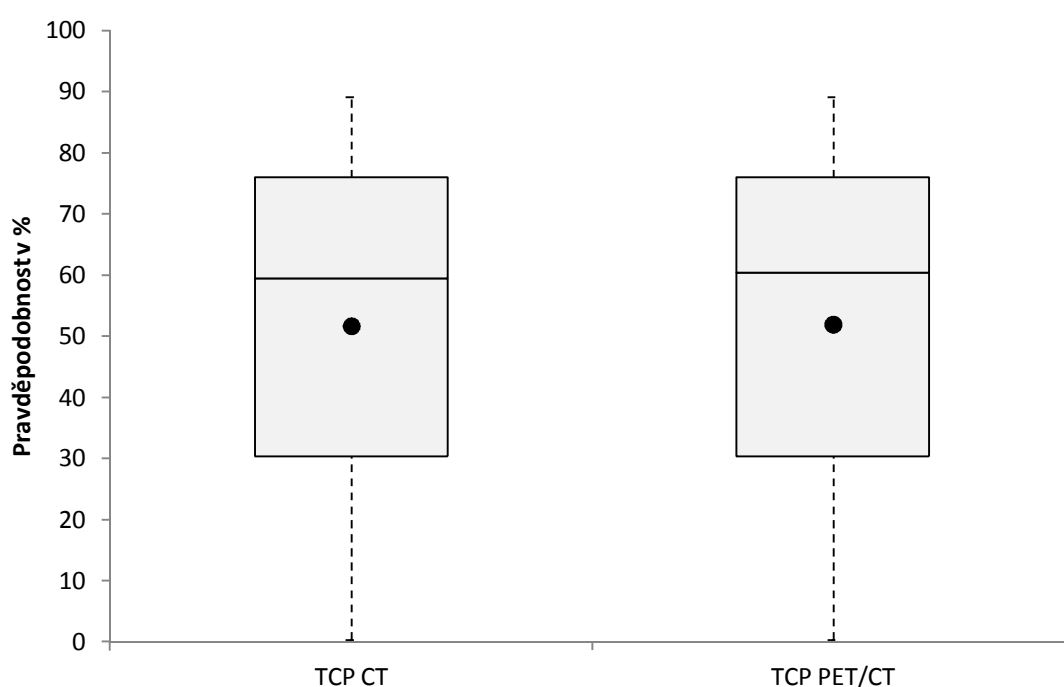
Obrázek 14 Změna PTV v závislosti na stadiu dle CT



## 5.2.6 Změna pravděpodobnosti vyléčení nádoru

Pro zhodnocení a porovnání efektu zakreslování cílových objemů na základě znalosti CT oproti znalosti PET/CT, jsme zvolili veličinu „Tumor Control Probability“, která nám ukazuje pravděpodobnost vyléčení nádoru. Zkoumali jsme, jak se tato veličina bude měnit během rozdílné kontumace cílových objemů u jednoho pacienta. Došli jsme k nepředpokládaným výsledkům. Z grafu je patrné, že nedošlo téměř k žádné změně v hodnotě pravděpodobnosti vyléčení nádoru.

**Graf 27**Pravděpodobnost vyléčení nádoru

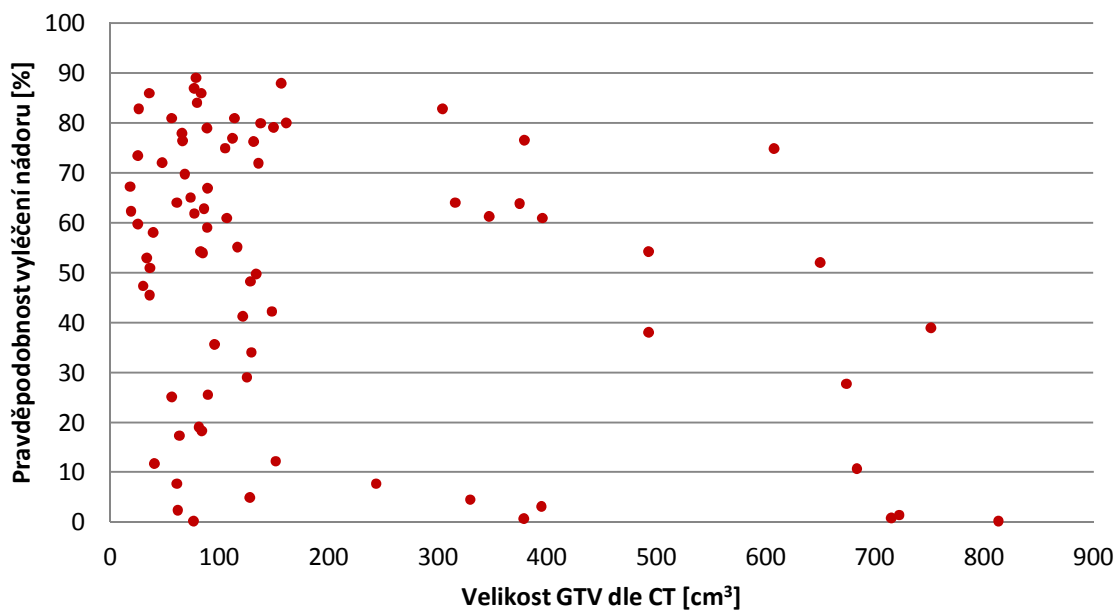


Pro lepší přehlednost přidáváme i tabulku s hodnotami a grafy. Změnu, i když velmi nepatrnou, tak lze sledovat pouze u hodnot mediánu, průměru a směrodatné odchylky. Z těchto výsledků není možné potvrdit, že statisticky významná změna cílových objemů vede i ke statisticky významné změně pravděpodobnosti vyléčení nádoru.

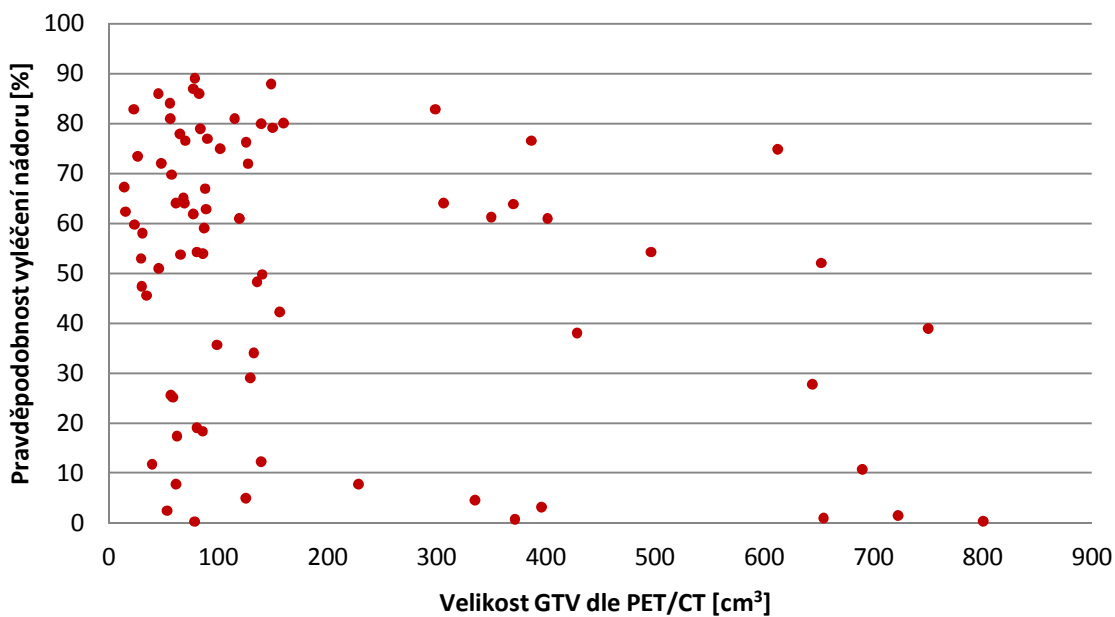
**Tabulka 30**Popisná statistika změn TCP

	TCP CT [%]	TCP PET/CT [%]
<b>Minimum</b>	0,30	0,30
<b>Horní kvartil <math>Q_{0,25}</math></b>	30,35	30,35
<b>Medián <math>Q_{0,5}</math></b>	59,45	60,40
<b>Průměr</b>	51,67	51,94
<b>Dolní kvartil <math>Q_{0,75}</math></b>	75,98	75,98
<b>Maximum</b>	89,10	89,10
<b>Směrodatná odchylka sd</b>	27,63	27,64

**Graf 28** Vztah mezi pravděpodobností vyléčení nádoru a velikostí GTV dle CT



**Graf 29** Vztah mezi pravděpodobností vyléčení nádoru a velikostí GTV dle PET/CT



Na základě tohoto výsledku jsme se rozhodli provést korelační analýzu, abychom zjistili, zda vůbec existuje korelace mezi konturací cílového objemu a pravděpodobností vyléčení nádoru u našeho souboru. Zvolili jsme neparametrickou metodu v podobě Spearmanova korelačního pořadového koeficientu.

### Testujeme:

**H<sub>0</sub>:** velikost cílového objemu a pravděpodobnost vyléčení nádoru jsou nezávislé náhodné veličiny

**H<sub>1</sub>:** velikost cílového objemu a pravděpodobnost vyléčení nádoru jsou závislé náhodné veličiny

Vzhledem k tomu, že pro naši velikost souboru není ve statistických tabulkách uvedena kritická hodnota Spearmanova korelačního koeficientu, museli jsme si tuto hodnotu vypočítat sami. Uvažovali jsme hodnoty  $\alpha=0,05$  a  $n=78$ . Dále jsme si spočítali koeficienty pro varianty hodnot na základě CT a PET/CT.

**Tabulka 31** Spearmanův koeficient

	Značení	Absolutní hodnota
<b>Kritická hodnota Spearmanova koeficientu</b>	$r_{Sp(0,05;78)}$	0,22335
<b>Spearmanův koeficient korelace pro CT</b>	$r_{Sp\ ct}$	0,23654
<b>Spearmanův koeficient korelace pro PET/CT</b>	$r_{Sp\ pet/ct}$	0,22811

Aby bylo možné potvrdit korelaci, musí být Spearmanův korelační koeficient větší než kritická hodnota Spearmanova koeficientu. Podařilo se nám tedy prokázat jen velmi slabou korelaci.

#### Pro CT:

$$r_{Sp\ ct} > r_{Sp(0,05;78)}$$

$$0,23654 > 0,22335$$

#### Pro PET/CT:

$$r_{Sp\ pet/ct} > r_{Sp(0,05;78)}$$

$$0,22811 > 0,22335$$

Na hladině významnosti 0,05 proto **zamítáme nulovou hypotézu**, že velikost cílového objemu a pravděpodobnost vyléčení nádoru jsou nezávislé náhodné veličiny. Z výsledků je ale patrné, že se nám podařilo prokázat jen velmi slabou korelaci.

I přes velmi slabou korelaci ještě otestujeme hypotézu, zda konturace na základě PET/CT informací vede k většímu klinickému efektu v následné léčbě zářením oproti

případům se znalostí informací CT. Jako efekt, jak již bylo zmíněno, jsme si zvolili právě veličinu TCP.

**Testujeme hypotézu:**

***Konturace na základě PET/CT informací vede k vyššímu TCP oproti případům konturace se znalostí informací CT***

**H0:** Konturace na základě PET/CT informací vede ke stejnému či nižšímu TCP jako v případech konturace se znalostí informací CT

**H1:** Konturace na základě PET/CT informací vede k vyššímu TCP oproti případům konturace se znalostí informací CT

Pro testování jsme použili program R a zde jsme zvolili Wilcoxonův test. Testovali jsme na hladině významnosti  $\alpha=0,05$ . Na základě našich dat jsme dospěli ke statisticky významnému rozdílu.

$$\begin{aligned} \mathbf{p\text{-value}} &< \mathbf{\alpha} \\ \mathbf{0,02953} &< \mathbf{0,05} \end{aligned}$$

Jelikož je  $p\text{-value}_{ct}$  menší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), **zamítáme** nulovou hypotézu  $H_0$ .

#### **5.2.6.1 Pravděpodobnost vyléčení nádoru- výběr ze souboru**

Dále jsme hledali odpověď na otázku zda:

***Existuje skupina pacientů konkrétní diagnózy, u kterých dochází na základě PET/CT k větší změně klinického efektu než u ostatních***

Na základě výše zjištěných skutečností jsme objevili skupinu pacientů, u nichž byl zaznamenán vyšší klinický efekt v podobě TCP než u ostatních. Jednalo se v průměru o 16% vyšší TCP. Pro porovnání, u celého souboru byl v průměru zaznamenána změna jen o 1,5% v TCP. Dalším zkoumáním bylo však zjištěno, že na základě znalosti PET/CT došlo nejen ke změně konturace objemů, ale zároveň v těchto případech lékaři simulovali i změnu dávek v cílových objemech. U těchto pacientů tak došlo k podstatné změně TCP. Domníváme se tedy, že kombinace těchto dvou parametrů, změna dávky a objemu, je klíčová pro změnu TCP. Vzhledem k tomu, že u ostatních pacientů nebyla simulována změna dávky, je pravděpodobné, že tím může být výsledný efekt zkreslen. Proto jsme se rozhodli tento úzký výběr zařadit ještě zvlášť při následném výpočtu nákladové efektivity. Níže v tabulce uvádíme hodnoty, které budou pro výpočet použity.



**Tabulka 32** Popisná statistika TCP- výběr

	TCP CT [%]	TCP PET/CT [%]
<b>Minimum</b>	0,3	0,4
<b>Horní kvartil Q<sub>0,25</sub></b>	0,9	1
<b>Medián Q<sub>0,5</sub></b>	41,3	53,8
<b>Průměr</b>	34,84	39,18
<b>Dolní kvartil Q<sub>0,75</sub></b>	55,2	64,1
<b>Maximum</b>	76,5	76,6

### 5.2.6.2 Pravděpodobnost vyléčení nádoru dle histologického typu nádoru

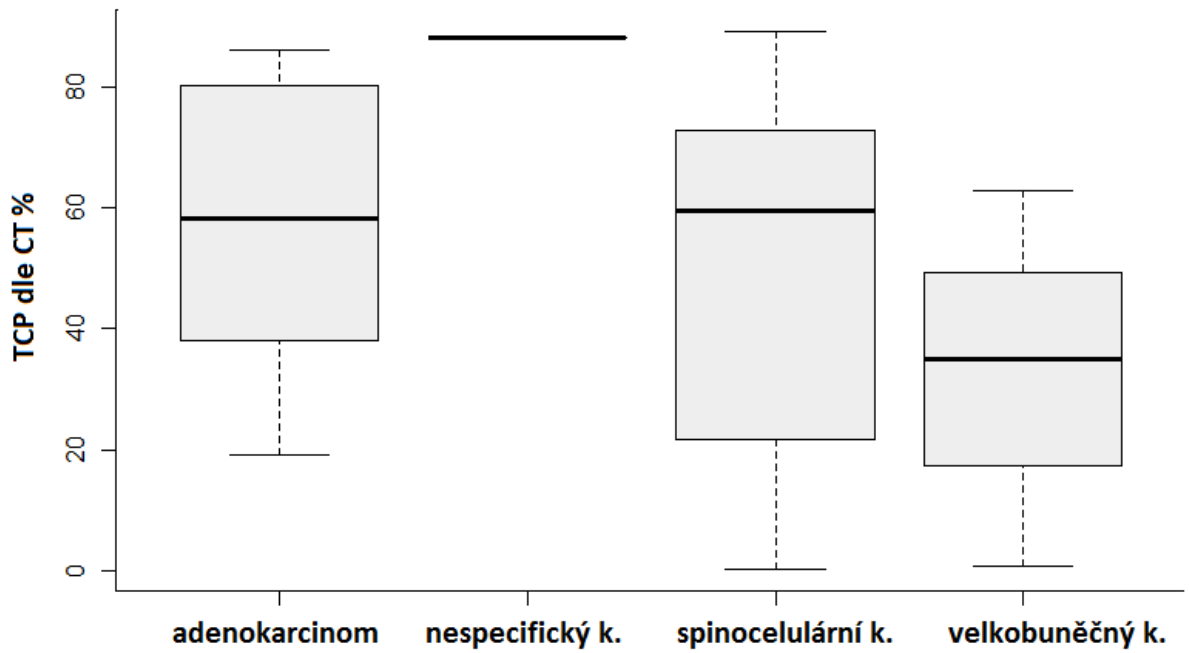
Nyní ještě navíc otestujeme hypotézu, zda u jednotlivých typů nádorů se projevuje na základě kontrurace cílových objemů pomocí PET/CT vyšší klinický efekt než u konturace pomocí CT. Rozdělili jsme si tedy soubor pacientů podle histologie jejich karcinomu. Blíže nespecifikovaný typ nádoru jsme samozřejmě ze souboru pro tyto výpočty vyloučili. V následující tabulce lze sledovat vliv kontumace pomocí PET/CT a CT na hodnotu TCP u jednotlivých typů nádorů.

**Tabulka 33** Popisná statistika pravděpodobnosti vyléčení nádoru dle histopatologie

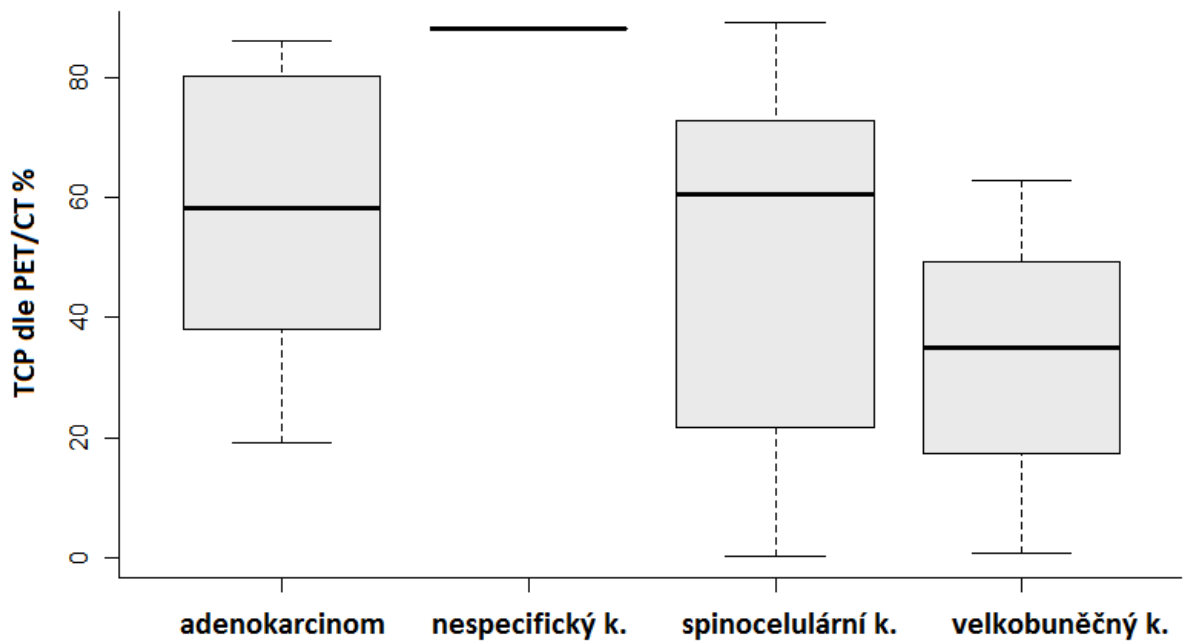
	TCP CT [%]			TCP PET/CT [%]		
	spinocelulární	adenokarcinom	velkobuněčný	spinocelulární	adenokarcinom	velkobuněčný
<b>Minimum</b>	0,30	19,10	0,8	0,30	19,10	0,8
<b>Horní kvartil Q<sub>0,25</sub></b>	23,50	38,10	25,78	23,50	38,10	25,78
<b>Medián Q<sub>0,5</sub></b>	<b>59,45</b>	58,10	34,90	<b>60,40</b>	58,10	34,90
<b>Průměr</b>	<b>49,79</b>	57,37	33,38	<b>50,15</b>	57,37	33,38
<b>Dolní kvartil Q<sub>0,75</sub></b>	72,45	80,10	42,50	72,45	80,10	42,50
<b>Maximum</b>	89,10	86,00	62,90	89,10	86,00	62,90

Z tabulky je patrné, že naprosto zanedbatelná změna TCP nastala pouze v případě spinocelulárního karcinomu. Graficky tato změna není téměř znatelná. I přes to provedeme ještě testování.

**Graf 30** Pravděpodobnost vyléčení nádoru dle CT a typu nádoru



**Graf 31** Pravděpodobnost vyléčení nádoru dle PET/CT a typu nádoru



### **Testujeme hypotézu pro spinocelulární karcinom:**

**H0:** Konturace GTV spinocelulárního karcinomu na základě PET/CT informací vede ke stejnému či nižšímu TCP jako v případech konturace se znalostí informací CT

**H1:** Konturace GTV spinocelulární karcinomu na základě PET/CT informací vede k vyššímu TCP oproti případům konturace se znalostí informací CT

Pro testování jsme použili program R a zde jsme zvolili Wilcoxonův test. Testovali jsme na hladině významnosti  $\alpha=0,05$ . Na základě našich dat jsme dospěli ke statisticky významnému rozdílu.

$$\begin{aligned} \mathbf{p\text{-value}<\alpha} \\ \mathbf{0,02953<0,05} \end{aligned}$$

Jelikož je  $p\text{-value}_{ct}$  menší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), **zamítáme** nulovou hypotézu  $H_0$ .

### **Testujeme hypotézu pro adenokarcinom:**

**H0:** Konturace GTV adenokarcinomu na základě PET/CT informací vede ke stejnému či nižšímu TCP jako v případech konturace se znalostí informací CT

**H1:** Konturace GTV adenokarcinomu na základě PET/CT informací vede k vyššímu TCP oproti případům konturace se znalostí informací CT

Pro testování jsme použili program R a zde jsme zvolili Wilcoxonův test. Testovali jsme na hladině významnosti  $\alpha=0,05$ . Na základě našich dat jsme dospěli ke statisticky nevýznamnému rozdílu.

$$\begin{aligned} \mathbf{p\text{-value}>\alpha} \\ \mathbf{1>0,05} \end{aligned}$$

Jelikož je  $p\text{-value}_{ct}$  větší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), **nelze zamítnout** nulovou hypotézu  $H_0$ .

## Testujeme hypotézu pro velkobuněčný karcinom:

**H0:** Konturace GTV velkobuněčného karcinomu na základě PET/CT informací vede ke stejnému či nižšímu TCP jako v případech konturace se znalostí informací CT

**H1:** Konturace GTV velkobuněčného karcinomu na základě PET/CT informací vede k vyššímu TCP oproti případům konturace se znalostí informací CT

Pro testování jsme použili program R a zde jsme zvolili Wilcoxonův test. Testovali jsme na hladině významnosti  $\alpha=0,05$ . Na základě našich dat jsme dospěli ke statisticky nevýznamnému rozdílu.

$$p\text{-value} > \alpha \\ 1 > 0,05$$

Jelikož je  $p\text{-value}_{ct}$  větší než hladina významnosti  $\alpha$  (chyba  $\alpha$ ), **nelze zamítnout** nulovou hypotézu  $H_0$ .

Na základě popisné statistiky našich dat a testování hypotéz můžeme tvrdit, že konturace GTV pomocí PET/CT vede k vyšší pravděpodobnosti vyléčení nádoru pouze u spinocelulárního karcinomu.

### 5.2.7 Kazuistiky

I když se nám v předchozích kapitolách podařilo ukázat význam a efekt PET/CT vyšetření v RT, na příkladu několika krátkých kazuistik zaměřených na pacienty s plicním nádorem nyní ještě budeme demonstrovat přínos PET/CT pro plánování RT.

#### 5.2.7.1 Pacient 1

68letý muž, učitel, dlouholetý silný kuřák. V rodinné anamnéze otec pacienta prodělal v 64 letech kolorektální karcinom. Sestra pacienta je zdravá, stejně tak obě děti. V minulosti pacient prodělal operaci katarakty bilaterálně. Dále se léčil s bilaterální pneumonií a frakturou 7. žebra vlevo.

Pacient byl vyšetřen u svého praktického lékaře z důvodu zhoršujícího se kašle bez hemoptýzy, dušnosti a ztráty hmotnosti. Na základě vyšetření byl indikován skiagram hrudníku, kde bylo vysloveno podezření na tumor v oblasti levé plice. Následně pacient podstoupil explorativní torakotomii s odběrem vzorků, při níž bylo potvrzeno tumorózní postižení. Vyšetření a histologie prokázaly inoperabilní adenokarcinom levé plice, vycházející z dolního pólu levého hilu. Biopsie byly ověřeny metastázy na viscerální pleure vlevo.

Dle provedeného CT vyšetření byl verifikován tumor levé plice o velikosti 28x39 mm. Díky svému tvaru dosahuje velikosti až 33x45 mm a obturuje lingulární bronchus.

Dále navazuje ve středním plicním laloku vlevo distálně od nádoru ploténková atelektáza. Jiné ložiskové změny plic nejsou diferencovány. Nejsou nalezeny ani zvětšené uzliny v mediastinu či dalších skupinách uzlin. Ostatní orgány zobrazené na CT nejeví známky metastatického onemocnění. Ani dodatečné CT vyšetření mozku neukázalo patologické změny způsobené nádorovým šířením. Závěr uvádí tumor navazující na dolní pól levého hilu s obstrukcí linguální větve bronchiálního stromu a navazující atelektázou za obstrukcí periferně.

Pacient byl indikován k RT. Z tohoto důvodu bylo doporučeno i PET/CT vyšetření pro účely plánování RT. Cca 60 minut od podání FDG o aktivitě 271 MBq a 80 ml neionické jódové kontrastní látky byl zahájeno skenování. Pacient byl při vyšetření uložen do polohy určené zvyklostmi RT oddělení. Na základě vyšetření byly nalezeny 4 uzlinové metastázy o velikosti cca 7 mm v levé axile. Několik dalších uzlin s metastatickým postižením bylo objeveno paratracheálně bilaterálně a v interkostálních skupinách. Jsou také identifikovány 2 nody nasedající na pleuru. Samotný tumor o velikosti 37x51 mm infiltroval kolabovaný S4 a S5. Jiné ložiskové změny v plicním parenchymu nejsou diferencovány.

Na rozdíl od CT vyšetření byla na PET/CT patrná podstatná změna velikosti tumoru, dále atelektáza a dokonce metastatické šíření do uzlin. Díky tomu lze PET/CT vyšetření pokládat na velmi přínosné nejen pro plánování RT.

#### **5.2.7.2 Pacient 2**

Žena, 72 let, vdova, dvě děti, původně zahradnice. Anamnéza, kromě CHOPN 2/A, nevýznamná. K praktickému lékaři se dostavila pro drobnou hemoptýzu a kachexii. Z důvodu podezření na plicní tumor odeslána na pneumologii. Zde podezření potvrzeno. Byl diagnostikován plicní karcinom pravé plíce.

Pacientka byla odeslána na kontrastní CT plic, mediastina a horního břicha, které zobrazilo centrálně uložený tumor o velikosti cca 32x26x22mm. Nebylo však možné odlišit přesné ohraničení nádoru oproti okolní nevzdušné tkáni. Dle popisu vychází expanze z plicního hilu a šíří se laterodorzálně. V okolí nádoru směrem k pleure jsou patrné adheze. Horní lobární bronchus bez zúžení. Dále jsou viditelné známky karcinomatózní lymfangiopatie v okolí. V S9/10 bylo objeveno ložisko o velikosti 5 mm, ve zbytku plicního parenchymu nebyly popsány jiné ložiskové změny. Na pravé polovině krku byly zaznamenány 2 hraniční uzliny o velikosti 10 mm a 12x10 mm. Zbytek uzlin krku, mediastina, axil a nadklíčků je drobné velikosti. Štítná žláza, nadledviny i ostatní orgány zachyceného epigastria jsou bez patologických změn. Též skelet nejeví známky ložisek vzhledu metastáz. Závěr tohoto vyšetření zněl: Centrálně uložený tumor pravé plíce s uzlinami hraniční velikosti v oblasti krku vpravo. Drobné ložisko v dolním laloku pravé plíce.

Pacientka byla doporučena k CH-RT. Pro potřebu plánování RT byla indikována k FDG PET/CT. Dále bylo žádáno posouzení rozsahu nemoci a odlišení atelektázy. PET/CT záznam byl proveden 65 minut po podání FDG o aktivitě 208 MBq a 80 ml neionické jódové kontrastní látky. Zde byl popsán metabolicky aktivní centrální tumor pravé plíce o velikosti 30x24x20mm, v okolí s atelektázou a známkami karcinomatózní lymfangiopatie.

Expanze vychází z pravého plicního hilu a šíří se laterodorzálně k pleuře. Kromě cípatého ložiska v S9/10 o velikosti 5mm je jinak plicní parenchym bez patologických změn. Na krku, v nadklíčcích i axilách nebyly nalezeny zvětšené či metabolicky aktivní uzliny. V mediastinu však byly objeveny zvětšené a metabolicky aktivní uzliny do velikosti 17x29 mm. U zbytku orgánů včetně skeletu nebyla diferencována žádná patologická ložiska metastatického původu. Závěr tohoto vyšetření zněl: Vysoce metabolicky aktivní tumor pravého horního laloku s metastázami do uzlin mediastina a drobným ložiskem v dolním laloku pravé plíce.

Závěry obou vyšetření se liší. Díky indikaci PET/CT vyšetření pro potřeby plánování léčby mohli lékaři správně upravit parametry léčby. Postup terapie i ozařovací plán by se, při pouhé znalosti CT, lišil.

### 5.2.7.3 Pacient 3

Muž, 78 let, silný kuřák, původním povoláním řidič, nyní v důchodu. V mládí podstoupil operaci tříselné kýly vlevo, dále pak operaci žaludku typu BI po perforaci žaludečního vředu. Pacient je též po operaci melanomu in situ na zádech, nefrektomii vpravo pro nenádorové onemocnění a fraktuře žeber vpravo a pravého humeru po autonehodě. Před několika měsíci (než byl diagnostikován plicní nádor) prodělal infarkt myokardu. V současné době trpí také arteriální hypertenzí a hypercholesterolemií.

Na základě recidivujících infekcí dýchacích cest a stálého kašle poslán praktickým lékařem na další vyšetření, která odhalila spinocelulární karcinom v pravém horním plicním laloku o velikosti cca 35x26 mm. CT vyšetření též identifikovalo expanzi do mediastina s podezřením na invazi do velkých cév. Dále byly nalezeny v mediastinu napravo před carinou tracheae 2 uzliny do velikosti 18 mm. Lékaři doplnili CT vyšetření o scintigrafii skeletu a CT mozku, kde nebyly identifikovány žádné známky metastáz. Stádium pacienta bylo hodnoceno jako III.B (resp. T4N2M0).

Na základě diagnózy bylo svoláno konzilium, kde bylo rozhodnuto o inoperabilitě nádoru a pacient byl tak indikován ke kurativní CH-RT. Pacientovi bylo provedeno pro účely plánování RT PET/CT vyšetření. Pacient byl uložen do polohy dle protokolu RT oddělení. Záznam PET byl proveden 60 minut po aplikaci FDG o aktivitě 240 MBq a CT záznam byl proveden po podání 80 ml neionické jódové kontrastní látky. Vyšetření neodhalilo žádné metastaticky postižené uzliny na krku, v nadklíčcích ani axilách. V mediastinu však byly potvrzeny 3 postižené uzliny do 16 mm, dále pak několik metabolicky aktivních i v oblasti levého plicního hilu. V oblasti pravého hilu identifikováno ložisko o velikosti 29x21 mm, které odpovídalo udávanému tumoru. Ten částečně zasahoval a stenózoval bronchus pro horní lalok. V okolí ložiska byla definována atelektáza. Další ložiskové změny nebyly v plicním parenchymu nalezeny. Ostatní zobrazené orgány nejevily známky žádného metastatického rozsevu. Závěrem byl: Vysoce metabolicky aktivní tumor v oblasti pravého plicního hilu s známkami generalizace do uzlin mediastina a uzlin levého plicního hilu.

I když na základě PET/CT vyšetření nedošlo ke změně stádia onemocnění, získané informace o skutečném rozsahu nádoru a definici atelektázy přispělo k přesnějším zakreslení cílových objemů.

## 5.3 Analýza nákladové efektivity

### 5.3.1 CEA z pohledu poskytovatele zdravotní péče

Nyní máme dostupná a analyzovaná veškerá data a můžeme vypočítat nákladovou efektivitu z hlediska poskytovatele zdravotní péče. Jako efekt, jak již bylo zmíněno v předchozích kapitolách, jsme si zvolili veličinu, která nám udává pravděpodobnost vyléčení nádoru.

**Výpočet při použití hodnoty mediánu TCP pro efekt:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	990,95	59,45	16,67	0,06
PET/CT	10 969,14	60,40	181,61	0,01

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	1 900,47	59,45	31,97	0,031
PET/CT	25 086,66	60,40	415,34	0,002

$$\frac{E_{CT}}{C_{CT}} > \frac{E_{PET/CT}}{C_{PET/CT}}$$

Je zřejmé, že z hlediska nákladů poskytovatele zdravotní péče je lepší používat CT vyšetření pro plánování radioterapie, neboť lékaři dosáhnou téměř stejného TCP za cenu, která je pro zdravotní zařízení skoro 11 krát nižší v případě bez započteného ZÚLPu a 13 krát nižší se započtením ZÚLPu než v případě použití PET/CT. V případě převrácené hodnoty získáme za 1 peněžní jednotku 0,06, resp. 0,031, TCP na základě CT vyšetření a 0,01, resp. 0,002, TCP na základě PET/CT vyšetření. Na základě pravděpodobnosti vyléčení nádoru u našeho výběru lze doporučit ponechání plánování na podkladech CT vyšetření, neboť přináší téměř stejný efekt jako u PET/CT, které je dražší.

**Výpočet při použití hodnoty průměru TCP pro efekt:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	990,95	51,67	19,18	0,02
PET/CT	10 969,14	51,94	211,19	0,01

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	1 900,47	51,67	36,78	0,027
PET/CT	25 086,66	51,94	482,99	0,002

$$\frac{E_{CT}}{C_{CT}} > \frac{E_{PET/CT}}{C_{PET/CT}}$$

I v případě, že uijeme místo hodnoty mediánu hodnotu průměru TCP, je z tohoto pohledu stále nákladově efektivnější využívat CT modalitu k zakreslování cílových objemů.

### 5.3.1.1 CEA z pohledu poskytovatele zdravotní péče - výběr ze souboru

Vzhledem k tomu, že jsme v klinické části DP objevili skupinu pacientů, u nichž došlo k vyšší změně TCP na základě PET/CT, rozhodli jsme se tuto skupinu otestovat zvlášť.

**Výpočet při použití hodnoty mediánu TCP pro efekt:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	990,95	41,3	23,99	0,042
PET/CT	10 969,14	53,8	203,89	0,005

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	1 900,47	41,3	46,02	0,022
PET/CT	25 086,66	53,8	466,30	0,002

$$\frac{E_{CT}}{C_{CT}} > \frac{E_{PET/CT}}{C_{PET/CT}}$$

I zde je zjevné, že z hlediska nákladů poskytovatele zdravotní péče je lepší používat CT vyšetření pro plánování radioterapie, neboť poměr nákladů a efektu je výhodnější právě při této modalitě. Na základě pravděpodobnosti vyléčení nádoru u našeho výběru lze tedy doporučit ponechání plánování na podkladech CT vyšetření, neboť přináší téměř stejný efekt jako u PET/CT, které je dražší.

**Výpočet při použití hodnoty průměru TCP pro efekt:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E[%]	C/E	E/C
CT	990,95	34,84	28,44	0,035
PET/CT	10 969,14	39,18	279,97	0,004



<b>Modalita</b>	<b>Náklady C se ZÚLP[Kč]</b>	<b>Efekt E[%]</b>	<b>C/E</b>	<b>E/C</b>
<b>CT</b>	1 900,47	34,84	<b>54,55</b>	<b>0,018</b>
<b>PET/CT</b>	25 086,66	39,18	<b>640,29</b>	<b>0,002</b>

$$\frac{E_{CT}}{C_{CT}} > \frac{E_{PET/CT}}{C_{PET/CT}}$$

I v případě, že uijeme místo hodnoty mediánu hodnotu průměru TCP, je z tohoto pohledu stále nákladově efektivnější využívat CT modalitu k zakreslování cílových objemů.

### 5.3.1.2 CEA z pohledu poskytovatele zdravotní péče – efekt PTV

V klinické části jsme se zabývali konturací cílových objemů, pokusili jsme se proto tento fakt zakomponovat i do analýzy nákladové efektivity. Velikost cílových objemů určuje velikost ozářené tkáně. Při zakreslování cílových objemů se snažíme o co možná nejmenší (rozuměj nejpřesnější) hodnoty objemu, které lze ještě použít pro kvalitní léčbu. Pomocí hodnoty PTV budeme sledovat nákladovou efektivitu na snížení ozáření pacienta. Musíme mít ale na paměti, že zde pracuje na principu „méně=více“. Z tohoto důvodu jsme museli použít převrácené hodnoty efektu. Výsledky můžeme sledovat v tabulkách.

#### Výpočet při použití převrácené hodnoty mediánu PTV pro efekt:

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E[cm <sup>3</sup> ]	C/E	E/C
CT	990,95	0,003167	312892,5	3,196*10 <sup>-6</sup>
PET/CT	10 969,14	0,003425	3202992	3,1221*10 <sup>-7</sup>

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E[cm <sup>3</sup> ]	C/E	E/C
CT	1 900,47	0,003167	600073,4	1,6665*10 <sup>-6</sup>
PET/CT	25 086,66	0,003425	7325305	1,3651*10 <sup>-7</sup>

$$\frac{E_{CT}}{C_{CT}} > \frac{E_{PET/CT}}{C_{PET/CT}}$$

#### Výpočet při použití převrácené hodnoty průměru PTV pro efekt:

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E[cm <sup>3</sup> ]	C/E	E/C
CT	990,95	0,002644	374727,7	2,6686*10 <sup>-6</sup>
PET/CT	10 969,14	0,002784	3939680	2,5383*10 <sup>-7</sup>

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E[cm <sup>3</sup> ]	C/E	E/C
CT	1 900,47	0,002644	718662,7	1,3915*10 <sup>-6</sup>
PET/CT	25 086,66	0,002784	9010125	1,1099*10 <sup>-7</sup>

$$\frac{E_{CT}}{C_{CT}} > \frac{E_{PET/CT}}{C_{PET/CT}}$$

Ani z hlediska menšího ozáření zdravé tkáně, kterého jsme dosáhli za využití PET/CT modalit, nemůže podle výsledků CEA hodnotit jako nákladově efektivnější metodu. I když je klinický přínos evidentní, cena vyšetření je více než 10krát vyšší, což dělá z PET/CT ekonomicky nevýhodnější variantu.

### 5.3.2 ICER z hlediska plátce zdravotní péče

Pomocí koeficientu ICERu ještě definujeme dodatečné náklady za zvýšení efektu v podobě zvýšení pravděpodobnosti vyléčení nádoru a to z hlediska plátce zdravotní péče. Opět jsme zvolili 2 varianty, v jedné jsme uvažovali medián hodnoty TCP a v druhém případě pak průměr. Stejně jsme postupovali i s hodnotou PTV, kde jsme definovali dodatečné náklady na snížení ozáření pacienta.

#### 5.3.2.1 ICER a TCP

**Výpočet při použití hodnoty mediánu TCP pro efekt:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E [%]
CT	1 512,30	59,45
PET/CT	15 212,08	60,40

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$
$$ICER = 14\,420,82 \text{ Kč}$$

Pokud bychom nezapočítali ZÚLP, dostali bychom se na částku **14 420,82 Kč** za další jednotku TCP.

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E [%]
CT	2 422,12	59,45
PET/CT	29 329,60	60,40

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$
$$ICER = 28\,323,66 \text{ Kč}$$

V případě, že uvažujeme i ZÚLP, dodatečné náklady za další jednotku TCP se vyšplhají až k částce **28 323,66Kč**.

**Výpočet při použití hodnoty průměru TCP pro efekt:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E [%]
CT	1 512,30	51,67
PET/CT	15 212,08	51,94

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$
$$ICER = 50\,739,93 \text{ Kč}$$

Při využití hodnoty průměru TCP by bylo nutné vynaložit na další jednotku efektu TCP **50 739,93 Kč** bez započtení ZÚLP.

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E [%]
CT	2 422,12	51,67
PET/CT	29 329,60	51,94

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

$$ICER = \mathbf{99\ 657,33\ Kč}$$

Za předpokladu započtení i ZÚLP se dodatečné náklady na jednotku TCP vyšplhají k částce **99 657,33Kč**.

### 5.3.2.2 ICER a PTV

Vzhledem k tomu, že jsme se v klinické části zabývali konturací cílových objemů, pokusili jsme se tento fakt zakomponovat i do analýzy nákladové efektivity. Jelikož velikost cílových objemů určuje velikost ozářené tkáně, budeme uvažovat ICER z hlediska dodatečně vynaložených nákladů na snížení ozáření pacienta. Na rozdíl od běžně užívaných efektů použijeme právě hodnoty pro PTV. Standardně využívané efekty pracují na principu, že čím je číselná hodnota efektu vyšší, tím je vyšší i reálný efekt. My však musíme při práci s PTV uvažovat obráceně. Při konturaci cílových objemů se totiž snažíme o co možná nejmenší hodnoty objemu, které lze ještě použít pro kvalitní léčbu. Vzorec jsme tedy modifikovali do podoby „čím méně, tím lépe“.

**Výpočet při použití hodnoty mediánu PTV jako ukazatele efektu:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E [cm <sup>3</sup> ]
CT	1 512,30	315,75
PET/CT	15 212,08	292,00

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

$$ICER = \mathbf{576,83\ Kč}$$

Pokud bychom nezapočítali ZÚLP, získali bychom částku **576,83 Kč** za jednotku relevantního zmenšení PTV.

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E [cm <sup>3</sup> ]
CT	2 422,12	315,75
PET/CT	29 329,60	292,00

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

$$ICER = \mathbf{1\ 132,95\ Kč}$$

V případě, že uvažujeme i ZÚLP, dodatečné náklady za další jednotku, která nám sníží relevantně objem PTV na základě PET/CT, budou odpovídat částce **1 132,95Kč**.

**Výpočet při použití hodnoty průměru PTV jako ukazatele efektu:**

Modalita	Náklady C bez ZÚLP[Kč]	Efekt E [cm <sup>3</sup> ]
CT	1 512,30	378,15
PET/CT	15 212,08	359,16

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

$$ICER = \mathbf{721,42\ Kč}$$

Při využití PET/CT pro zakreslení PTV by bylo nutné vynaložit na další jednotku relevantního zmenšení objemu **721,42 Kč** bez započtení ZÚLP.

Modalita	Náklady C se ZÚLP[Kč]	Efekt E [cm <sup>3</sup> ]
CT	2 422,12	378,15
PET/CT	29 329,60	359,16

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

$$ICER = \mathbf{1\ 416,93\ Kč}$$

Za předpokladu započtení i ZÚLP se dodatečné náklady na další jednotku zmenšení objemu PTV přiblíží k částce **1 416,93Kč**.

## 6 Diskuze

Na základě průzkumu trhu bylo zjištěno, že ČR je v současné době k dispozici 9 PET/CT přístrojů a jeden přístroj PET s možností SW fúze s dalšími modalitami. Toto množství je, dle koncepce České nukleární medicíny, při současném množství obyvatel ČR hraniční. Sami doporučují alespoň jeden přístroj na jeden milion obyvatel. Pokud bychom toto doporučení aplikovali na ostatní země OECD, mohli bychom tvrdit, že skoro 70% těchto zemí má k dispozici pro své obyvatele vyšší kapacity PET/CT přístrojů, než je tomu v ČR.

V případě, že bychom se zaměřili na absolutní počet vyšetření na jeden scanner, zjistili bychom, že se ČR řadí naopak na přední příčky mezi státy OECD. Naprostá většina (90%) vyšetření provedených na tomto přístroji, bývá uskutečněna na základě onkologických indikací. Vezmeme-li v úvahu skutečnost, že ČR patří z hlediska epidemiologie zhoubných nádorů mezi nejzatíženější země Evropy i světa, je tento současný stav do budoucna znepokojující. Lze sice za poslední roky zaznamenat stoupající trend, co se týče počtu přístrojů PET/CT, je však evidentní, že by ČR již v tuto chvíli dokázala plně využít i další přístroje. Čekací doby některých pracovišť jsou standardně i 12 týdnů. Někdy toto časové omezení může znamenat prodlevu v zahájení léčby pacienta. V ČR, podobně jako v jiných zemích, zřejmě způsobuje nemalou překážku finanční stránka problematiky. Dále však může být v ČR nesnadné získat všechny podklady a splnit všechny legislativní podmínky k provozování PET/CT (resp. i dalších modalit) za účelem primární diagnostiky. Je totiž nezbytné, aby zařízení podepsalo smlouvy s pojišťovny. Jako příklad lze připomenout nedávné spory Proton Therapy centra, s.r.o. (PTC) a pojišťoven ČR.

Tím se dostáváme k dalšímu problému, který byl během analýzy trhu zaznamenán. Jedná se o fakt, že na českém trhu najdeme v současné chvíli zastoupení značek jen dvou výrobců. Jedná se o firmu Siemens, která od roku 1999 doteď dodala na naše území celkem osm přístrojů PET/CT a jeden PET. Druhým zástupcem je výrobce GE Healthcare se třemi přístroji. Na světě jsou však další tři, resp. dva, výrobci, kteří se zabývají výrobou a vývojem PET/CT techniky. Můžeme se jen domnívat, že by vstup dalších výrobců na český trh s sebou přinesl zajímavější konkurenční prostředí a přijatelnější ceny z pohledu investorů.

V neposlední řadě je důležité také zmínit rozmístění jednotlivých přístrojů. V současnosti je ČR rozdělena do 14 krajů. I když je v republice celkem devět PET/CT přístrojů a jeden přístroj PET, najdeme je jen v šesti krajích. Pacienti z dalších osmi krajů jsou „nuceni“ na vyšetření dojíždět do jiných krajů. Hlavní město Praha, byť je zatíženo nejvyšší hustotou obyvatelstva, disponuje hned čtyřmi přístroji, zatímco čtvrtý nejhustěji osídlený kraj, Ústecký, nedisponuje ani jedním. Na druhé straně se v ČR nachází jinak velmi kvalitní síť komplexních onkologických pracovišť, která odpovídají současným celosvětovým trendům v poskytování péče onkologickým pacientům a která jsou rozmístěna, až na jednu výjimku, ve všech krajích. Ve všech krajích se pak také nachází lineární urychlovače s plánovacím systémem a, až na jednu výjimku, i s možností IMRT. A právě spojení přesného definování nádoru pomocí modality PET/CT s metodou ozařování modulovanou intenzitou svazku přináší atraktivní možnosti v léčbě pacientů. Je

tedy na škodu, že ve více než polovině komplexních onkologických center nemají k dispozici právě PET/CT přístroj. Zůstává otázkou, zda by se možnost, využívat bezprostředně tuto modalitu, odrazila i v následném plánování a léčbě onkologických pacientů těchto krajů.

Na základě rozhovorů s odborníky, lékaři, bylo však zjištěno, že ve většině případů se lékaři řídí standardy zdravotní péče, resp. Národními radiologickými standardy, které jsou stanoveny Věstníkem MZ ČR. Ten sice uvádí možnosti využít PET/CT pro účely RT v mnoha případech, ovšem pro samotné plánování, resp. zakreslování cílových objemů, doporučuje (nenařizuje) pouze ve dvou. Jednou z nich je definování GTV u radikální (chemo)radioterapie či předoperační chemoradioterapie u NSCLC. Druhou indikací jsou karcinomy anu. Nesmíme zapomenout, že v obou těchto případech je stále jako standardní vyšetření stanoveno CT. Ve všech dalších případech, kdy lékař provede PET/CT pro účely plánování RT, se jedná o nestandardní postup a činí tak na základě svého vlastního rozhodnutí. Nejčastějším důvodem pro tento krok bývá jejich vlastní nejistota v diferenciaci nádorového lůžka od zdravé okolní tkáně.

Z předchozích odstavců je tedy evidentní, že doporučení zavedení standardu využívání PET/CT jako modality pro plánování léčby zářením, byť jen pro jednu diagnózu, je při současném stavu z tohoto pohledu celoplošně nemožné.

Z čistě klinického hlediska by však bylo rozšíření této modality lékaři určitě vítáno. Prostudováním mnoha odborných článků (viz Kapitola 1.2.4.), především zahraničních, neboť v ČR se touto problematikou aktivně zabývá daleko méně odborníků, lze ve většině indikací spatřit výhody, které nám modalita přinese. Ve studiích dochází na základě nových skutečností, odhalených díky PET/CT, ke změnám léčby, které zahrnují prevenci nevhodné radioterapie, změny v dávkách záření, úpravy cílových objemů, změny cílů léčby. Zároveň lze podle nich PET/CT využít pro hodnocení odezvy na RT. Otázkou stále zůstává, kdy je nejvhodnější doba pro provedení PET/CT, aby nedocházelo k falešně negativním či pozitivním výsledkům.

Všechny studie naznačují, že v přesně definovaných případech by se PET/CT mohlo stát základní metodou při plánování radioterapie. Je nutné podotknout, že u případů, kdy bylo PET/CT opravdu doporučeno zařadit ke konvenčním metodám, bylo tak učiněno i na základě ekonomické analýzy. Největším problémem většiny studií je fakt, že se primárně zaměřují pouze na klinickou oblast problematiky a nezkoumají výsledky též z hlediska ekonomického. Mezi onemocnění, u kterých se, dle studií i praxe, osvědčily jiné, nákladově efektivnější, dostupnější metody, než je PET/CT, se řadí např. karcinom kolorekta. Zde se doporučuje využít MR a endorektální USG. PET/CT lze použít ve druhé linii nebo například u pacientů, kteří nemohou podstoupit MR vyšetření. Prostorové rozlišení modality však naráží na své limity. To samé potvrdil např. ve své ekonomicky zajímavé studii Brush J et al., která podpořila doporučení vyhledávat PET/CT jako metodu doplňkovou ke konvenčním modalitám. Jen u recidivujících onemocnění rekta a tlustého střeva vyhodnotil PET jako nákladově efektivnější [39]. Jeden z mála odborníků, kteří se touto problematikou zabývají i u nás, je Z.Řehák, jehož výsledky se shodovaly s výsledky ze světa. Ani použití ne glukózových radiofarmak nepřineslo dle Řeháka předpokládané výsledky [41].

Podobně je na tom i indikace u karcinomu prsu. Existují efektivnější a dostupnější metody první volby v podobě mamografie, USG a dokonce i MR. Právě pomocí meta-analýzy u 862 pacientů bylo prokázáno, že MR je citlivější metodou než PET a nákladově efektivnější než SLNB [69]. I když se najdou studie, které dokazují opak, v případech metastáz, vzhledem k jejich nejčastější lokalizaci, je doporučována spíše scintigrafie než PET/CT. To může být užitečné v případě plicních metastáz.

Po zpracování analýzy nákladové efektivity volají odborníci u melanomů, kde za posledních 10 let několik studií potvrdilo přínos PET/CT vyšetření např. v detekci metastáz. Je však potřeba vyčíslit náklady a efekty v porovnání s MR, aby bylo možné řádně zhodnotit využití PET/CT při managementu léčby melanomu a zvážit možné standardní využívání této modality.

Obdobnou situaci nalezneme i v případě lymfomů. I když nejpodstatnějším problémem je fakt, že dosud nebyla zpracována žádná kvalitní ekonomická analýza, odborníci nejvíce diskutují nad nepatrným rozdílem, který byl prokázán např. ve studii Chalaye J. et al. [86], ve výsledcích při použití PET/CT a PET/CECT. My však považujeme za daleko zajímavější informaci možnost pomocí PET/CT nahradit kostní biopsii u nově indikovaných pacientů. Věříme, že právě myšlenka nahrazení invazivního vyšetření neinvazivním, založená na výsledcích retrospektivní studie o 454 pacientech, brzo přiláká odborníky, kteří se zaměří i na zpracování nákladové analýzy.

Na druhé straně úplně nejčastější indikací pro PET/CT jsou plicní nádory. To může být způsobeno tím, že obecně plicní nádorová onemocnění patří celosvětově k těm nejrozšířenějším. Bylo to jedním z důvodů, proč i v této práci je zpracováno právě využití PET/CT u NSCLC. Jak již bylo zmíněno, za největší problém všech studií považujeme fakt, že lékaři, odborníci, se jen málokdy zabývají ve svých studiích i ekonomickou stránkou věci. V ČR se využitím PET/CT u plicních nádorů zabýval např. R. Vojtíšek [34]. Ve své, jinak kvalitní, práci taktéž uvažoval pouze klinickou část problematiky. Díky tomu ve svých závěrech používání PET/CT u NSCLC absolutně podpořil. Radioterapeutické oddělení nejmenovaného zdravotnického zařízení, se kterým jsme spolupracovali, mělo původně stejný záměr. Chtělo „pouze“ zhodnotit klinický efekt při využívání PET/CT modality pro zakreslování cílových objemů u tohoto onemocnění. Podnětem byla jejich potřeba ověřit validitu standardů, které používají na oddělení pro konturaci. Zajímalo je, zda jejich lékaři nekonturují zbytečně větší objemy, zda není potřeba upravit doporučení pro velikosti lemů, zda by standardní užívání PET/CT přineslo vyšší klinický efekt oproti samotnému CT. My jsme však odpovědi na jejich otázky rozšířili o problematiku nákladů, resp. o analýzu nákladové efektivity.

Už z počátku bylo evidentní, že vyšetření CT bude levnější než vyšetření PET/CT. Bude však klinický efekt PET/CT o tolik větší, aby nám finanční rozdíl kompenzoval? Využili jsme kalkulaci nákladů z pohledu ZZ a následně z hlediska proplácení výkonů pojišťovnami. Kalkulovali jsme s reálnými částkami, časy a dalšími hodnotami, které byly zapotřebí a které nám byly poskytnuty přímo od nejmenovaného ZZ. Je tedy zjevné, že v případě jiného ZZ se mohou tyto hodnoty lišit v závislosti na jejich standardech, platových podmínkách, používaných materiálech, přístrojovém vybavení apod. V případě využití výstupů této DP pro jiné ZZ by bylo nutné tyto parametry vždy upravit.



Náklady jsme si rozdělili pokaždé na přímé náklady na materiál, náklady na přímé platy a režijní náklady. Vzhledem k tomu, že vyšetření CT i PET/CT využívá téměř stejný speciální zdravotnický materiál, nebyl zde podstatnější rozdíl. Rozdíl byl zaznamenán až v případě ZULP. I když je tato položka vždy zvlášť plně hrazena pojišťovnou, pro přehled jí uvádíme. V obou případech byla ve stejném množství využita kontrastní látka, u PET/CT bylo nutné započítat i radiofarmakum. Díky tomu jsme už na úrovni nákladů na přímý materiál zjistili rozdíl 13 226,31Kč při započteném ZULP, pokud bychom však uvažovali jen náklady bez ZULP, rozdíl by činil 18,31Kč.

Další položkou byly přímé platy. Byly využity průměrné platy na 1 úvazek daného zaměstnance. V případě CT byli definováni lékař, radiologický asistent a sestra jako pracovníci, kteří se bezprostředně podílejí na vyšetření. V případě PET/CT jsme toto personální obsazení rozšířili ještě o farmaceutického asistenta. Radiologičtí fyzici nebyli, po diskuzi s odborníkem, započítáni. Důvodem tohoto rozhodnutí byl fakt, že jsou v rámci ZZ k dispozici neustále pro všechna oddělení, která standardně využívají jejich odbornosti. Aktivně se v tomto zařízení nepodílejí ani na jednom druhu vyšetření. Nebylo možné tady určit jejich reálné působení na vyšetření. Průměrné platy byly přepočteny vždy na jedno vyšetření v závislosti na jeho délce a časovém zatížení každého pracovníka. Mohli jsme vzít u PET/CT v úvahu pouze samotnou dobu vyšetření, ale vzhledem k tomu, že i při čekání na ideální distribuci radiofarmaka v těle pacienta je nezbytný neustálý dohled zdravotnického personálu, tuto variantu jsme zamítli. Naopak jsme téměř hodinu, kdy pacient čeká, započítali jako přípravu. Rozdíl v nákladech na přímé platy jsme zhodnotili jako 431,65Kč. Tento rozdíl je dán podstatně rozdílnou délkou obou vyšetření i započtením platu farmaceutického asistenta.

Poslední složkou, kterou jsme do nákladů na vyšetření započítali, byly režijní náklady. Většinu z nich jsme získali od ZZ vyčíslených na jeden rok. Museli jsme je následně rozpočítat na jednu minutu každého vyšetření. Bylo nutné zohlednit skutečnou dobu provozu přístrojů. CT je v provozu 24/7h 365 dní v roce zatímco PET/CT jen 251dní po 10h denně. To se promítlo i do nákladů. Fixní náklady jsou tak při rozpočtení vyšší u PET/CT. Navíc i pořizovací cena CT přístroje byla daleko nižší než přístroje PET/CT, proto jsou i odpisy a servis levnější u CT. V případě energií, kdy PET/CT má vyšší spotřebu, ale je v provozu daleko menší dobu, není rozdíl tak markantní. Rozdílnost v částkách odpisů budov je dána tím, že každý z přístrojů se nachází v jiné budově. Vyšší částku u PET/CT též způsobila potřeba pokrýt náklady na vymírání místnost a likvidaci odpadu. Výsledný rozdíl se tak vyšplhal na 9 528,23 Kč. Z tohoto hlediska je evidentní, že pro ZZ je daleko výhodnější provádět CT vyšetření pro plánování RT.

Když tedy spočítáme celkový finanční rozdíl mezi těmito vyšetřeními, dostaneme se na částku 9 978,19Kč bez započtení ZULP. Pokud budeme uvažovat i ten, rozdíl vzroste až k hodnotě 23 186,19 Kč. V tuto chvíli bylo evidentní, že rozdíl v klinickém efektu by musel být více než 10krát větší u PET/CT, aby se mohl být považován za nákladově efektivnější metodu.

Rozhodli jsme se však pro ZZ spočítat i proplácení obou výkonů pojišťovnou. Pomocí Úhradové vyhlášky a Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami jsme vyhodnotili, že v obou případech ZZ netratí. Příspěvek na úhradu nákladů a tvorbu zisku u PET/CT byl stanoven na 4 515,94Kč a u CT 521,35Kč. Pokud nám tedy ZZ poskytlo

pravdivé informace ohledně reálných nákladů na tyto výkony, můžeme tvrdit, že z tohoto hlediska je finančně výhodnější používat PET/CT.

V Kapitole 4.2. jsme se zabývali samotným klinickým přínosem PET/CT u našeho souboru pacientů. ZZ nám poskytlo retrospektivně data pacientů s NSCLC, kterým byla indikována léčba zářením v jakékoliv podobě. Všichni tyto pacienti podstoupili PET/CT vyšetření a na základě tohoto vyšetření jim byla naplánována léčba. Zpětně pak byla vytvořena nová konturace cílových objemů při vypnutí informací PET. Takto upravené plánování bylo použito jen pro účely porovnání.

Měli jsme k dispozici data od celkem 78 pacientů. Zastoupením převládali muži (73%) nad ženami (27%). Z hlediska stádia můžeme říci, že jsme neměli k dispozici vzorek pacientů, který by odpovídal rozložení stádií u diagnózy C34 v ČR. To odpovídá v průměru, dle SVODu, 13% (I.), 11% (II.), 25% (III.), 31% (IV.) a 20% (neznámé). V našem souboru bylo zastoupení následující dle CT: 6% (I.), 32% (II.), 46% (III.) a 16% (IV.) a dle PET/CT 6% (I.), 39% (II.), 37% (III.) a 18% (IV.). Dle studie Wenga E. et al. [23] je přidáním PET/CT ke konvenčnímu posouzení stagingu údajně možné dosáhnout přehodnocení stádia nádorů u 20-30% pacientů s NSCLC. Změnu ve stagingu jsme zaznamenali i my, i když ne tak výraznou. V našem případě došlo ke změně „jen“ u 11% pacientů. To však mohlo být způsobeno jiným rozdělením stádií.

Na základě změny stádií došlo i ke změně léčby u všech těchto pacientů a navíc u jednoho pacienta, u kterého ani nedošlo ke změně stádia. Vyšetření PET/CT na rozdíl od CT odhalilo v 8 (10,25%) případech atelektázu, v 6 (7,7%) změnu N rozsahu a v jednom (1,28%) případě došlo ke změně na úrovni M. V 6 případech měly tyto nálezy vliv na další léčebný postup. Tato situace je obdobná, jakou popsal ve své práci např. Vojtíšek R., kdy byla atelektáza odhalena v souboru u 12,5% pacientů s NSCLC.

U 88% pacientů došlo ke změně cílových objemů. V průměru jsme zaznamenali změnu o 7% u GTV a 10% u PTV. Průměr GTV dle CT byl 191,56 cm<sup>3</sup> a dle PET/CT 186,57 cm<sup>3</sup>, medián pak 100,35 cm<sup>3</sup> a 88,25 cm<sup>3</sup>. U PTV byl průměr dle CT 378,15 cm<sup>3</sup> a podle PET/CT 359,16 cm<sup>3</sup>, medián byl stanoven na 315,75 cm<sup>3</sup> a 292,00 cm<sup>3</sup>. Hypotézu, že „Znalost CT informací vede ke konturaci větších cílových objemů oproti případům se znalostí PET/CT informací“, nemůžeme vyvrátit. Díky tomu můžeme přijmout tvrzení, že lékaři daného oddělení opravdu konturují při samotné znalosti CT informace větší cílové objemy než při znalosti PET/CT. Pokud nebudeme uvažovat případy atelektázy a změny v N a M stagingu, které lékaři dle CT odhadnout nedokážou, jaké jsou jejich další důvody, že konturují větší objemy? Lze se jen domnívat, zda tak činí na základě své nejistoty, či jsou opravdu přesvědčeni o tom, že je nádor rozsáhlejší. Jev, kdy lékaři raději indikují dodatečné (nadbytečné?) vyšetření, aby se v budoucnu vyhnuli nejenom lítosti, ale také finančnímu či právnímu postihu, způsobenému nesprávně určenou diagnózou, které by se možná mohli vyhnout, pokud by vyšetření nařídili, byl přitom popsán behaviorálními ekonomy již v roce 1994. [107] Popsány byly také situace, kdy lékař podlehl nátlaku ze strany pacienta, který je přesvědčen, že dodatečné vyšetření mu pomůže zachránit zdraví nebo dokonce život a že neposkytnutí tohoto vyšetření by mohlo být považováno za zanedbání povinné péče (skutečné či vnímané). V některých zemích však může být motivací k provádění dalších vyšetření finanční zisk lékaře [108].

Pro to, abychom mohli vypracovat CEA, bylo zapotřebí najít vhodný efekt. Byl zvolen parametr TCP (viz Kapitola 3.2.1.6.), který nám určuje pravděpodobnost vyléčení nádoru. I když jsme změnu statisticky změřili, dokonce se nám podařilo prokázat pomocí Spearmanova korelačního koeficientu závislost mezi TCP a velikostí cílových objemů, změna v TCP nebyla nikterak výrazná. Průměr TCP u CT byl 59,45 a 60,40 u PET/CT. V případě mediánu jsme zaznamenali hodnoty 51,67 pro CT a 51,94 pro PET/CT.

I přes to jsme na základě testování přijali hypotézu, že „*Konturace na základě PET/CT informací vede k vyššímu TCP oproti případům konturace se znalostí informací CT*“.

Následným podrobnějším zkoumáním a hledáním odpovědi na hypotézu „*Existuje skupina pacientů konkrétní diagnózy, u kterých dochází na základě PET/CT k větší změně klinického efektu než u ostatních*“ jsme objevili skupinu subjektů, u kterých došlo k daleko znatelnější změně TCP než u ostatních. Změna v jejich TCP se v průměru projevila o 16%, u celého souboru však nastala v průměru jen o 1,5%. Tato skupina 5 pacientů, kromě toho, že se jednalo o pacienty se spinocelulárním karcinomem, neměla nic společného. To, že by spinocelulární typ nádoru byl důvodem větší změny TCP, jsme okamžitě zamítli. Spinocelulárním karcinomem totiž trpělo celkem 60 pacientů (76,92%), u 55 z nich žádná podobně výrazná změna nenastala. Následnou konzultací s odborníky a lékaři jsme objevili příčinu této změny. U těchto 5 pacientů byl nejprve vytvořen plán podle CT a následně druhý i podle aktivní PET informace, u všech ostatních by postup přesně obrácený, neboť k hodnocení docházelo zpětně. To mělo za následek, že lékaři kromě konturace cílových objemů, využili této změny a upravili i dávku. Využili tak potenciál PET/CT, jak jsme předpokládali, že byl využíván u celého souboru.

Na základě tohoto poznatku jsme došli k závěru, že hodnota TCP je závislá nejen na objemu, ale i na dávce. Výsledky, za předpokladu, že by lékaři postupovali u všech pacientů tímto způsobem, by mohly přinést daleko lepší výpovědní hodnotu. V této situaci ukazují menší efekt u PET/CT, než ve skutečnosti může být. Potvrdili jsme si ale předpoklad, že PET/CT je skvělým nástrojem v kombinaci s technikou IMRT. Dokáže zpřesnit cílové objemy a tím lékař může navýšit dávku, což přinese vyšší TCP.

Otázkou je, zda honba za co nejpřesnějším stagingem, zacílením objemů či navýšením dávky přinese pacientovi znatelný užitek a zajistí mu delší přežití. V randomizované studii Maziaka et al. [24], vyšlo najevo, že v případě zobrazení plicního nádoru pomocí PET/CT dojde k odhalení více pacientů s postižením mediastina a vzdálenými metastázemi v porovnání s konvenčními zobrazovacími postupy. S tříletým odstupem byl však zjištěn jen nepatrný rozdíl v úmrtnosti u pacientů, kteří podstoupili staging pomocí PET/CT ve srovnání s těmi, kterým byl proveden konvenčními postupy.

Poslední pasáž klinické části jsme zaměřili ještě na testování hypotéz, zda některý histopatologický typ nádoru vykazuje vyšší změny TCP než jiný. Vyšlo nám, že tvrzení je pravdivé právě u spinocelulárního karcinomu. Výsledek byl nejspíš silně ovlivněn těmi samými 5 pacienty. Proto se s tímto závěrem neshodujeme.

Na základě výsledků klinické a ekonomické části jsme mohli zhodnotit CEA. Z výše uvedených výsledků je zřejmé, že se nám nepodařilo prokázat tak znatelný rozdíl mezi efektem, který přináší ve formě TCP CT a PET/CT. Pokud budeme uvažovat náklady spojené s vyšetřením PET/CT, je evidentní, že tato metoda nemůže být doporučena jako

nákladově efektivnější. Číselné hodnoty získané na základě podkladů hovoří z tohoto hlediska jasně ve prospěch CT. V případě, že budeme uvažovat hodnoty průměrů TCP, tak na jednotku TCP by v případě CT bylo nutné vynaložit 19,18Kč, zatímco u PET/CT by se jednalo o částku 211,19Kč. Není však uvažováno započítání nákladů na ZULP. S těmi bychom se vyšplhali až k částkám 482,99Kč u PET/CT a u modalitu CT na 36,78Kč. Jak jsme uvedli výše, poskytnutá data nebyla zcela kvalitní. V případě, že by lékaři postupovali tak, aby byl potenciál PET/CT využit na maximum, tzn., změnili by všude tam, kde by to bylo možné, konturaci a dávku, mohli bychom očekávat jiné výsledky. Nejspíš by bylo CT opět definováno jako vhodnější metoda, ale nemusel by být rozdíl tak markantní.

Z tohoto důvodu jsme zvlášť otestovali i skupinu 5 pacientů s výrazně vyšší změnou hodnot TCP, která byla způsobena právě jiným plánováním. Problémem se ukázalo být nižší TCP v průměru i mediánu, než bylo naměřeno u celého vzorku. V důsledku se cena na jednotku TCP u této skupiny pacientů změnila na 28,44Kč v případě CT a 279,97Kč v případě PET/CT bez ZULP. Při započteném ZULP se cena za jednotku TCP zvýšila na 54,55Kč při CT vyšetření a na 640,29Kč při PET/CT.

Využili jsme i hodnoty PTV pro hodnocení CEA z pohledu poskytovatele zdravotní péče. Pro tento účel bylo nutné použít převrácené hodnoty efektu, neboť jsme potřebovali dosáhnout situace, kdy nižší číselná hodnota efektu znamenat větší efekt ve skutečnosti. I z toho hlediska však vyšlo nákladově efektivnější CT vyšetření.

Kromě těchto analýz z hlediska poskytovatele zdravotní péče jsme též provedli stanovení cen za dodatečnou jednotku efektu. Pomohl nám k tomu koeficient ICER. Tyto analýzy jsme provedli z hlediska plátce zdravotní péče a to jednak s použitím hodnot TCP jako efektu, ve druhém případě jsme volili hodnoty PTV jako efekt. PTV jsme zvolili z toho důvodu, abychom simulovali efekt snížení ozáření zdravé tkáně. Výsledkem bylo, že v případě průměru TCP jako efektu se cena za dodatečnou jednotku vyšplhala na 50 739Kč bez ZULP. Po přičtení ZULP byla hodnota dokonce 99 657,33Kč za dodatečnou jednotku TCP. V případě efektu snížení ozáření zdravé tkáně však byly výsledky daleko více optimistické. Cena za jednotku dodatečného snížení odpovídala 721,42Kč bez ZULP. Se ZULP to odpovídalo částce 1 416,93Kč.

Pokud tedy shrneme naše pozorování, nemůžeme považovat na základě našich výsledků, úhlu pohledu, zvolených efektech a metodách PET/CT modalitu nákladově efektivnější než standardně využívané CT vyšetření. Nebráníme se však myšlence, že v případě jinak zvoleného efektu, bychom nedošli i k jiným závěrům. Proto se v následujících řádcích pokusíme nastínit doporučení, jak by mohl vypadat případný rozvoj této práce.

Bezpodmínečně bychom doporučovali zajistit kvalitnější vstupní data. Je nutné, aby jejich sběr probíhal u všech subjektů stejně. Ideální by bylo získání dat z prospektivní studie. Na konturaci objemů jednotlivých pacientů v našem souboru se podílelo hned několik lékařů. To může být také zdrojem nepřesností, neboť každý má jiné zkušenosti. Dále voláme po tom, aby lékaři maximálně využili potenciál PET/CT a měnili nejen objemy, ale i dávky, když to bude možné. Nemyslíme si, že parametr TCP jako ukazatel efektu byl špatně zvolen a určitě bychom jeho použití doporučili znovu. Dalším možným efektem by však mohl být i parametr NTCP, který nám určuje pravděpodobnost poškození zdravé tkáně, resp. pravděpodobnost komplikací z poškození normální tkáně. Jeho výpočet

je obdobný jako výpočet TCP. Pokud tedy odborníci mají možnost modelování v programu BioGray, určitě by se na tento parametr mohli zaměřit, i když získání jediné výsledné hodnoty pro výpočet nákladové analýzy by mohlo být velmi komplikované, neboť je zapotřebí uvažovat každý typ tkáně zvlášť. I přes to, že z hlediska radioterapie jsou TCP a NTCP nezávislé veličiny, vztahující se k různým tkáním s odlišnými parametry radiosenzitivity a s protichůdnými požadavky radiobiologického efektu a v odborné literatuře se proto většinou zavádějí jako oddělené modely, v případě, že by se odborníkům podařilo získat obě tyto hodnoty, bylo by možné vypočítat i parametr, který nám udává pravděpodobnost nekomplikované léčby UTCP. Za úplně nejlepší možnost, jak definovat efekt, považujeme sledovat přežití u dvou skupin pacientů, kdy první skupina podstoupila ozařování na základě výsledků CT vyšetření a druhá skupina na základě PET/CT vyšetření. V tomto případě bychom mohli uvažovat o využití QALY. Na základě těchto změn, věříme, by mohlo ZZ dojít k výrazně jiným závěrům, než jsme přinesli my v této DP.

Výsledky DP budou předloženy vedení radioterapeutického oddělení. Pro jejich současnou potřebu budou naše závěry jistě přínosné. Potvrdili jsme totiž domněnku, že lékaři oddělení konturují větší cílové objemy, než je nutné. Též se nám podařilo potvrdit jejich úvahu, že s využitím PET/CT při zakreslování cílových objemů mohou dosáhnout vyššího klinického efektu. Věříme, že závěry též pomohou optimalizovat stávající standardy, kterými se lékaři oddělení při konturaci řídí.

## 7 Závěr

Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit nákladovou a klinickou efektivitu zavedení PET/CT jako standardu pro zakreslování cílových objemů pro konkrétní diagnózu.

V úvodu diplomové práce byla provedena analýza současného stavu problematiky PET/CT a radioterapie v České republice a v zahraničí. Dále byla provedena analýza nákladů na vyšetření CT a PET/CT z hlediska poskytovatele zdravotní péče a z hlediska proplácení těchto nákladů pojišťovnou. Následovala statistická analýza klinické části diplomové práce zabývající se především pravděpodobností vyléčení nádoru a konturací cílových objemů na základě informací získaných pomocí CT v porovnání s PET/CT. Tato část obsahovala také 3 kazuistiky, které ukazují přínos PET/CT pro plánování RT. Spojením výsledků předchozích kapitol byla spočítána nákladová efektivita z hlediska zmiňovaných modalit.

V práci byly využity následující metody:

- Kalkulace nákladů
- Statistické metody
  - Popisná statistika
  - Spearmanův korelační koeficient
  - Wilcoxonův test
- Analýza nákladové efektivity

Analýza současného stavu problematiky PET/CT a radioterapie v ČR i zahraničí byla provedena na základě průzkumu trhu a prostřednictvím informací ze 73 vybraných odborných článků v databázích. Pomocí nich se nám podařilo demonstrovat význam a využití PET/CT v radioterapii v zahraničí i v ČR. Také jsme na základě závěrů poukázali na to, že je možné standardním využíváním PET/CT za účelem plánování RT dosáhnout u drtivé většiny nádorů větší klinické efektivity v porovnání s ostatními modalitami. Z pohledu nákladové efektivity už tento benefit není tak jednoznačný a je nutné vyčkat na výsledky dalších studií.

I když bylo zjištěno, že PET/CT je v 90% případech indikováno pacientům s onkologickým onemocněním, pro samotné účely plánování RT se v současnosti standardně neprovádí u žádné onkologické diagnózy. Jako standardní vyšetření je stanoveno CT. U nádorů řitě a řitního kanálu a u nádorů plic je však doporučeno v Národních radiologických standardech využít i PET/CT. Nadstandardně je pro tato onemocnění s cílem posouzení rozsahu nádorů pro plánování léčby zářením PET/CT indikováno nejčastěji.

Během průzkumu trhu bylo odhaleno, že ČR disponuje hraničním počtem přístrojů na počet obyvatel a zároveň rozmístění těchto přístrojů je velmi nerovnoměrné. Při srovnání zdejší situace se stavem v zahraničí jsou přístroje v Česku přetěžovány a čekací doby na vyšetření jsou někdy i několik měsíců. Na českém trhu najdeme zastoupení pouze dvou značek výrobců těchto přístrojů.

Léčba zářením je v ČR využívána jen u 32% onkologických pacientů, v zahraničí přitom podstupuje RT 50-60% nemocných, a to i přes to, že zdejší technické i odborné

zázemi pro tento druh léčby je na srovnatelné úrovni jako v jiných, podobně vyspělých, státech světa.

V klinické části diplomové práce bylo zacíleno na pacienty s NSCLC z důvodu dostupnosti dat, epidemiologie plicních nádorů v ČR a především z důvodu zpracování této problematiky pro konkrétní nejmenované zdravotnické zařízení. Na základě klinických dat bylo potvrzeno, že PET/CT přináší větší efekt. Tato modalita na rozdíl od CT definovala přesněji rozsah onemocnění u 14,10% pacientů souboru, což vedlo následně k úpravě léčby. U 10,25% subjektů odhalilo PET/CT atelektázu, u 7,7% změnu v N stagingu a v 1,28% v M stagingu. Dále byla v této DP potvrzena hypotéza, že znalost PET/CT vede ke konturaci větších cílových objemů oproti případům se znalostí PET/CT. Změna nastala u 88% pacientů. Na základě PET/CT je tak možné dosáhnout přesnější konturace cílových objemů. Také bylo validováno, že zakreslování na základě PET/CT informací vede k většímu klinickému efektu v následné léčbě zářením oproti případům se znalostí. Dále byla odhalena skupina pacientů našeho souboru, u kterých došlo na základě PET/CT k větší změně klinického efektu než u ostatních pacientů. Díky tomuto jevu byla vyslovena myšlenka, že k maximálnímu využití potenciálu PET/CT při plánování RT dochází tehdy, pokud lékaři přesnější konturaci doplní o eskalaci dávky v tumoru. Klinická část byla navíc podpořena o 3 krátké kazuistiky, na kterých byl též demonstrován benefit PET/CT nejen pro plánování RT. Z čistě klinického hlediska lze PET/CT rozhodně doporučit do managementu plánování RT jako standardní vyšetření.

V ekonomické části diplomové práce byly analyzovány náklady na jednotlivá vyšetření. Pro ZZ, bez přihlídnutí k efektu, je absolutně výhodnější provádět CT vyšetření, které bylo více než 10krát, resp. 12krát při započtení ZULP, levnější variantou oproti PET/CT. Dále bylo zkoumáno, jak jsou tyto výkony propláceny pojišťovnou. Z tohoto pohledu se může naopak ZZ vyplatit indikovat pacienty k PET/CT vyšetření, protože finanční rozdíl mezi příspěvkem na úhradu nákladů a tvorbu zisku a mezi reálnými náklady ZZ je pro CT skoro 9krát nižší než u PET/CT.

Poslední stránky praktické části diplomové práce byly věnovány analýze nákladové efektivity. Po propočtení CEA bylo dementováno, že by mohlo být výhodnější používat modalitu PET/CT. CEA byla spočítána z pohledu poskytovatele zdravotní péče při zvoleném efektu TCP a při efektu PTV. Ve všech případech vyšlo nákladově efektivnější CT vyšetření. Z hlediska plátce výkonů byl použit ICER, kde byly spočteny náklady na další jednotku efektu, a to jak ve smyslu zvýšení o další dodatečnou jednotku TCP, tak ve smyslu snížení o další dodatečnou jednotku PTV.

V diskuzi jsme se zamýšleli nad současným i budoucím stavem problematiky PET/CT a RT v ČR. Dále jsme diskutovali výsledky a problémy použitých studií. Komentovali jsme postupy a výsledky jednotlivých částí práce. Rozebírali jsme vlivy, které mohly působit na výsledky této práce a jakým způsobem se to mohlo promítat do našich závěrů. Nakonec jsme navrhli hned několik možností, jak by bylo možné práci dále rozvíjet a na co bychom si měli dát pozor při dalších analýzách.

Na základě výsledků této práce jsme rozhodli, že v současné době nelze doporučit zavedení PET/CT vyšetření jako celoplošného standardu pro plánování RT u plicních tumorů. I když přináší velmi významný klinický efekt v podobě přesné definice cílových objemů a stagingu, což může mít vliv na terapii, z hlediska hraničního počtu přístrojů

PET/CT v ČR, dlouhé čekací doby, rostoucího trendu v incidenci nádorů a především CEA hodnotíme tuto možnost v současnosti jako nereálnou.

Výsledky diplomové práce budou předloženy vedení radioterapeutického oddělení a na jejich základě bude provedena optimalizace stávajících standardů, kterými se lékaři oddělení řídí při konturaci objemů. V budoucnu bude zpracována další analýza na základě doporučení, které jsme definovali v závěru diskuze této práce.



## 8 Seznam použité literatury<sup>27</sup>

1. O nás: Oddělení nukleární medicíny a PET centrum . *Nemocnice na Homolce*. [Online] 2009. [Citace: 21. Říjen 2015.] Dostupné z: <https://www.homolka.cz/cs-CZ/oddeleni/oddeleni-nuklearni-mediciny-a-pet-centrum.html>.
2. SEIDL, ZDENĚK, a další. *Radiologie pro studium a praxi*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2012. stránky 44-50. ISBN 978-80-247-4108-6.
3. ŠOBÁŇOVÁ, KATEŘINA. Odhad minimální potřebné kapacity PET a PET/CT pro onkologické pacienty. *Česká společnost nukleární medicíny*. [Online] 2007. [Citace: 15. Červen 2015.] Dostupné z: <http://www.csnm.cz/files/aboutDomain/odhad%20kapacity%20PET.pdf>.
4. ULLMANN, VOJTĚCH. Rentgenová diagnostika. *AstroNuklFyzika*. [Online] 2015. [Citace: 8. září 2015.] Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/>.
5. Historie ONM. *Masarykův onkologický ústav*. [Online] 2015. [Citace: 13. Září 2015.] Dostupné z: <https://www.mou.cz/oddeleni-nuklearni-mediciny-onm/d9#chapter=3>.
6. Diagnostická péče. *Proton therapy center*. [Online] 2014. [Citace: 15. 9 2015.] Dostupné z: <http://www.ptc.cz/protonove-centrum/diagnostika/>.
7. VENDIŠ, TOMÁŠ. Radiologie Plzeň. *Informační portál Kliniky zobrazovacích metod*. [Online] 2015. [Citace: 21. Říjen 2015.] Dostupné z: <http://radiologieplzen.eu/zakladni-info-petct/>.
8. BĚLOHLÁVEK, OTAKAR. PET centra. *Česká společnost nukleární medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně*. [Online] 2014. [Citace: 17. 9 2015.] Dostupné z: <http://www.csnm.cz/article/show/aboutDomain/pet-centres>.
9. Základní informace: Ambulance oddělení nukleární medicíny. *Fakultní nemocnice Hradec Králové*. [Online] 2011. [Citace: 14. Září 2015.] Dostupné z: [www.fnhk.cz/onm-amb](http://www.fnhk.cz/onm-amb).
10. VANKOVÁ, ELIŠKA, ZVOLSKÝ, MIROSLAV a TYPLTOVÁ, JOLANA. Novotvary. *Ústav zdravotnických informací a statistiky*. [Online] 2011. [Citace: 5. 10 2015.] Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
11. OECD. *OECD.Stat*. [Online] [online databáze]. [Paris]: OECD [vid. 2015-03-22]. ISSN 2074-3963. Časové pokrytí 1950-2015. Dostupné z: doi: 10.1787/health-data-en.
12. Historie UJF. *Ústav jaderné fyziky AV ČR*. [Online] 2010. [Citace: 17. 9 2015.] Dostupné z: [http://www.ujf.cas.cz/index.php?option=com\\_flexicontent&view=items&id=56](http://www.ujf.cas.cz/index.php?option=com_flexicontent&view=items&id=56).
13. Ústav zdravotnických informací a statistiky. *Zdravotnická statistika*. [Online] Praha, 2008-2015. ISSN 1803-3881.
14. Výstupy projektu PET/CT. *PET/CT zhodnocení zdravotní péče*. [Online] 2014. [Citace: 15. 1 2015.] Dostupné z : <http://pet-ct.hodnoceni-zdravotni-pece.cz/index.php?pg=data>.
15. University Hospital receives a 5.5 million USD scanner as a gift from DeCode Genetics. *Iceland Magazine*. [Online] 3. červenec 2015. [Citace: 12. Září 2015.] Dostupné z: <http://icelandmag.visir.is/tags/petct-scanner>.

<sup>27</sup> Pokud není v textu uvedeno jinak, zdroj jsou vlastní

16. **MACHÁČEK, JINDŘICH.** Radioterapie - jedna ze základních léčebných metod v onkologii. *Zdravotnictví a medicína*. [Online] 5. 9. 2002. [Citace: 6. 8. 2015.] Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/radioterapie-jedna-ze-zakladnich-lecebnych-metod-v-onkologii-147898>.
17. **KOLARZOVÁ, MAGDALENA.** *Zobrazovací techniky v radioterapii*. 2013. Bakalářská práce. Masarykova univerzita v Brně. Lékařská fakulta.
18. NOP: Komplexní onkologická péče v ČR. *Oficiální portál Národního onkologického programu České republiky*. [Online] [Citace: 25. 9 2015.] Dostupné z: <http://www.onconet.cz/> . ISSN 1802-887X.
19. **ZITTERBARTOVÁ, JANA.** Radiační onkologie-učební text pro studenty 5. ročníku LF MÚ Brno. *Masarykův onkologický ústav*. [Online] 12. Leden 2015. [Citace: 21. 8 2015.] Dostupné z: <https://www.mou.cz/radiacni-onkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068>.
20. Konformní radioterapie. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. [Online] 23. 8 2008. [Citace: 3. 7 2014.] Dostupné z: <http://www.linkos.cz/chemoradioterapie/konformni-radioterapie/>.
21. **CHURCH, JESSICA.** The Role of PET/CT in Radiation. *Medical dosimetry*. [Online] [Citace: 8. 10 2015.] Dostupné z: <http://www.medicaldosimetry.org/pub/25b631a2-a8ff-24e2-1e37-54ce348493ab>.
22. **ČR, MZ.** Standardy zdravotní péče: Národní radiologické standardy - Radiační onkologie. *Věstník MZ ČR*. Praha : MZČR, 2016.
23. **WENG, E., a další.** Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2000, 23, stránky 47-52.
24. **MAZIAK, D.E., DARLING, G.E. a al., et.** Positron emission tomography in staging early lung cancer: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2009, 48, stránky 221–228.
25. **FISCHER, B., LASSEN, U. a MORTENSEN, J.** Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *The New England Journal of Medicine*. 2009, 361, stránky 32-39.
26. **PIETERMAN REMGE, M.** PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2004, 45(6), stránky 995-998.
27. **WEVER, D.W., a další.** Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: Comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *European Radiology*. 2008, 17(1), stránky 23-32.
28. **CHAO, F. a ZHANG, H.** PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012, 62(2), stránky 97-108.
29. **SHIM, S.S., a další.** Non-small cell lung cancer: Prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005, 236(3), stránky 1011-1019.

30. **ERASMUS, J.J., a další.** Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *American Journal of Roentgenology*. 1997, 168(5), stránky 1357-60.
31. **DIPERNA, C.A. a WOOD, D.E.** Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005, 11(13 Pt2), stránky 5038-44.
32. **IMAI, K., MINAMIYA, Y. a al., et.** Diagnostic imaging in the preoperative management of lung cancer. *Surgery Today*. 2014, 44(7), stránky 1197-206.
33. **HOCHHEGGER, B. a al., et.** PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015, 41 (3).
34. **VOJTÍŠEK, R., HAVRÁNEK, K. a FÍNEK, J.** Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů. *Klinická onkologie*. 2011, 24(1), stránky 23-34.
35. **DE GEUS-OEI, L.F., a další.** Monitoring and Predicting Response to Therapy with 18F-FDG PET in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009, 50(1), stránky 43-54.
36. **TSUNODA, Y., a další.** Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008, 38(5), stránky 347-53.
37. **NIEKEL, M.C., BIPAT, S. a STOKER, J.** Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010, 257(3), stránky 674-84.
38. **BRIGGS, R.H., a další.** Clinical impact of FDG PET-CT in patients with potentially operable metastatic colorectal cancer. *Clinical Radiology*. 2011, 66(12), stránky 1167-74.
39. **BRUSH, J., a další.** The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011, 15(35), stránky 1-192.
40. **KRENGLI, M. a MILIAN, E.M.** FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiation Oncology*. [Online] 2010. [Citace: 5. Duben 2014.] DOI: 10.1186/1748-717X-5-10. ISSN 1748-717x. Dostupné z: <http://www.ro-journal.com/content/5/1/10>.
41. **ŘEHÁK, Z., a další.** Role 18F-FDG PET/CT vyšetření pacientů s karcinomem rekta. Přehled literatury, vlastní zkušenosti. In: *Sborník abstrakt.XXXVII.Brněnské onkologické dny a XXXVII.Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*. Brno, 18.-19.května 2013. Brno: ONM, MOÚ 2013., stránky 73, ISBN 978-80-904596-9-4.
42. **KAMÍNEK, M., a další.** Hybridní pozitronová a výpočetní tomografie. *Klinika nukleární medicíny LF UP*. [Online] [Citace: 7. Červen 2015.] Dostupné z: <http://www.lf.upol.cz/menu/struktura-lf/kliniky/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/hybridni-pozitronova-a-vypocetni-tomografie-petct/>.
43. **LUTZ, M.P., a další.** Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer—Differential treatment

strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *European Journal of Cancer*. 2012, 48(16), stránky 1941-53.

44. **VAZQUEZ SEQUEIROS, E. a FORUNY OLCINA, J.R.** Linear EUS: The clinical impact of N staging in esophageal carcinoma. *Minerva Medicine*. 2007, 98(4), stránky 313-319.

45. **SHI, W., a další.** Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surgical Oncology*. 2013, 22(2), stránky 112-16.

46. **VLIET VAN, E.P., a další.** Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2008, 98(3), stránky 547-57.

47. **VRIEZE, O., HAUSTERMANS, K. a al., et.** Is there a role for FDG-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiotherapy and Oncology*. 2004, 73(3), stránky 269-75.

48. **MOUREAU-ZABOTTO, L., a další.** Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2005, 63(2), stránky 340-345.

49. **VOMÁČKOVÁ, K.** *Přínos PET/CT v diagnostice a léčbě karcinomu jícnu*. Olomouc : Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 2014.

50. **SEHDEV, A. a CATENACCI, D.V.** Gastroesophageal cancer: Focus on epidemiology, classification, and staging. *Discovery Medicine*. 2013, 16(87), stránky 103-11.

51. **STAHL, A., a další.** FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: Correlation with endoscopic and histopathological findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003, 30(2), stránky 288-295.

52. **NATH, J., a další.** Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 2008, 95(6), stránky 721-26.

53. **WANG, Z., a další.** FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013, 19(29), stránky 4808-17.

54. **HU, S.L., a další.** Role of SUV(max) obtained by 18F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion: Predicting malignant potential and proliferation. *Nuclear Medicine Communications*. 2013, 34(6), stránky 533-39.

55. **NAGAMACHI, S., a další.** The usefulness of (18)F-FDG PET/MRI fusion image in diagnosing pancreatic tumor: Comparison with (18)F-FDG PET/CT. *Annals of Nuclear Medicine*. 2013, 27(6), stránky 554-63.

56. **TOPKAN, E., PARLAK, C. a YAPAR, A.F.** FDG-PET/CT-based restaging may alter initial management decisions and clinical outcomes in patients with locally advanced pancreatic carcinoma planned to undergo chemoradiotherapy. *Cancer Imaging*. 2013, 13(3), stránky 423-28.

57. **KYSUČAN, J., LOVEČEK, M. a KLOS, D.** Přínos PET/CT v předoperačním stagingu karcinomu pankreatu. *Rozhledy v chirurgii*. 2010, 89, č.7, stránky 433-440.

58. **PAUWELS, E.K., a další.** [18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: Initial staging and evaluation of cancer therapy. *Medical Principles and Practice*. 2013, 22(5), stránky 427-37.
59. **CONNELL, C.A., a další.** Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2009, 29(11), stránky 986-95.
60. **GAO, S., a další.** FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncology*. 2013, 50(3), stránky 163-67.
61. **DEANTONIO, L., BELDI, D. a al., et.** FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiation Oncology*. [Online] 2008. [Citace: 18. 9 2014.] Dostupné z:DOI: 10.1186/1748-717X-3-29.
62. **SHER, D.J., a další.** Cost-effectiveness of CT and PET-CT for determining the need for adjuvant neck dissection in locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2010, 21(5), stránky 1072-77.
63. **VOJTÍŠEK, Radovan, FERDA, Jiří a FÍNEK, Jindřich.** *Effectiveness of PET/CT with 18F-fluorothymidine in the staging of patients with squamous cell head and neck carcinomas before radiotherapy.*
64. **KOLÁŘOVÁ, Iveta.** *Význam PET/CT pro plánování radioterapie nádorů hlavy a krku.* 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus, 2011. Edice medicíny hlavy & krku. ISBN 978-80-87009-78-9.
65. **BOURGEOIS, A.C., a další.** Role of positron emission tomography/computed tomography in breast cancer. *Radiologic Clinics of North America*. 2013, 51(5), stránky 781-98.
66. **BERNSDORF, M., a další.** Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Annals of Oncology: Oxford Journals*. 2012, 24(3), stránky 2277-82.
67. **ADEJOLU, M., a další.** False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *American Journal of Roentgenology*. 2012, 198(3), stránky 304-14.
68. **LYMAN, G.H., a další.** American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, 23(30), stránky 7703-20.
69. **COOPER, K.L., a další.** Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011, Sv. III, 15(4), stránky 1-134.
70. **RIEGGER, C., a další.** Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012, 39(5), stránky 852-63.
71. **HAHN, S., a další.** Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. *Výsledky hledání*. 2011, 52(9), stránky 1009-14.

72. **HAVRILESKY, J.L., a další.** FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2005, 97(1), stránky 183-91.
73. **FULHAM, M.J., a další.** The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecologic Oncology*. 2009, 112(3), stránky 462-68.
74. **RIEBER, A., a další.** Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *American Journal of Roentgenology*. 2001, 177(1), stránky 123-29.
75. **HYNNINEN, J., a další.** FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: Frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecologic Oncology*. 2012, 126(1), stránky 64-68.
76. **YOSHIDA, Y., a další.** Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2004, 182(1), stránky 227-32.
77. **SANLI, Y., a další.** Diagnostic value of PET/CT is similar to that of conventional MRI and even better for detecting small peritoneal implants in patients with recurrent ovarian cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2012, 33(5), stránky 509-15.
78. **FRUSCIO, R., a další.** Preoperative 18F-FDG PET/CT in the management of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2013, 131(3), stránky 689-93.
79. **CHUNG, H.H., a další.** Preoperative PET/CT FDG standardized uptake value of pelvic lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with uterine cervical cancer. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014, 41(4), stránky 674-81.
80. **WRIGHT, J.D., a další.** Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography. *Cancer*. 2005, 104(11), stránky 2484-2491.
81. **AKKAS, B.E., DEMIREL, B.B. a VURAL, G.U.** Clinical impact of 18F-FDG PET/CT in the pretreatment evaluation of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2012, 33(10), stránky 1081-88.
82. **DOLEŽALOVÁ, H., ŠPLAMPA, P. a BOLČÁK, K.** Význam PET v radioterapii karcinomu děložního hrdla. 2008, 3, stránky 135-140.
83. **HOLDE, W.D., Jr., a další.** Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Annals of Surgery*. 2008, 227(5), stránky 764-77.
84. **KWEE, T.C., KWEE, R.M. a NIEVELSTEIN, R.A.** Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. *Blood*. 2008, 111(2), stránky 504-16.
85. **HUTCHINGS, M., a další.** Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008, 91(4), stránky 482-489.

86. **CHALAYE, J., a další.** Clinical impact of contrast-enhanced CT combined with low-dose F-FDG PET/CT on routine lymphoma patient management. *Leukemia & Lymphoma*. 2014, 55(12).
87. **ELSTROM, R.L., a další.** Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Annals of Oncology: Oxford Journals*. 2008, 19(10), stránky 1770-73.
88. **EL-GALALY, T.C., a další.** Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012, 30(36), stránky 4508-14.
89. **KHAN, A.B., a další.** PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013, 122(1), stránky 61-67.
90. **LE DORTZ, L., a další.** Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010, 37(12), stránky 2307-14.
91. **BARRINGTON, S.F., a další.** Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014, 32(27).
92. **ADAM, Z., a další.** Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie u mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2006, 52 (3), stránky 207-214.
93. **KNEPPO, P., a další.** *Hodnocení zdravotnických přístrojů: vybrané kapitoly pro praxi. V Praze: České vysoké učení technické, Fakulta biomedicínského inženýrství*. 2013. str. 140. ISBN 978-80-01-05430-7.
94. **GOODMAN, C. a CHURCH, F.** *Introduction To Health Technology Assessment. Hta 101*. [online] 2004. [Citace 7.11.2015] Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf>.
95. **ASSESSMENT, Health Technology.** *DACEHTA - Danish Centre for Health Technology Assesment. Health Technology Assesment Handbook. Copenhagen: National Board of Health*. [online]2008. [citace:6.11.2015]. Dostupné z: [http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2008/mtv/metode/hta\\_handbook\\_net\\_final.pdf](http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2008/mtv/metode/hta_handbook_net_final.pdf).
96. **RAMSEY, S., WILLKE, R. a BRIGGS, R.** *Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force report. Value in Health*. [online]. 2005, 8(5), stránky 521–533. ISSN 10983015. Dostupné z: doi:10.1111/j.1524-4733.2005.00045.x.
97. **GOODMAN, Clifford S.** *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. In: U.S. National Library of MedicineNational Institutes of Health*. [Online] 2014. [Citace: 6. 11 2015.] Dostupné z:[http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta101\\_c1.html](http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta101_c1.html).
98. **HAMBÁLEK, J.** Metodika hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet podle SÚKL – hlavní principy Pozice SÚKL při hodnocení NEF / BIA. *SUKL*. [Online] 2013. [Citace: 4. 11 2015.] Dostupné z: <http://www.iheta.org/ext/files/42/iHETA-seminar-2013-06-10-2.pdf>.

99. **MELTZER, M.** Health economics quintet Introduction to health economics for physicians. *The Lancet*. 2001, 358(9286), stránky 993–998.
100. **BRENT, R.** *Cost-Benefit Analysis and Health Care Evaluations*. US : Edward Elgar Publishing, 2003. ISBN1-84064-844-9.
101. **SKŘIČKOVÁ, J.** O zhoubných nádorech průdušek a plic. *Linkos*. [Online] 17. 8 2014. [Citace: 1. 12 2015.] Dostupné z: <http://www.linkos.cz/zhoubne-nadory-prudusek-plic-a-pohrudnice-c33-34/o-zhoubnych-nadorech-prudusek-a-plic/>.
102. **KONČÍK, J., MATULA, P. a HALABURKA, P.** *BIOGRAY*. Košice : VOÚ a.s. Košice, SR , 2008. Dostupné z: [http://www.radioterapie.cz/downloads/kongresy-seminare/2008/28\\_matula\\_-\\_abstrakt\\_okt.2008\\_njicin.pdf](http://www.radioterapie.cz/downloads/kongresy-seminare/2008/28_matula_-_abstrakt_okt.2008_njicin.pdf).
103. **BEDÁŇOVÁ, I.** Statistika a výpočetní technika. *Veterinární a farmaceutická univerzita Brno*. [Online] [Citace: 28. 11 2015.] Dostupné z: <http://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/prednasky.htm>.
104. **ZVÁROVÁ, J.** Základy statistiky pro biomedicínské obory. *EuroMISE Mentor Association*. [Online] 5. Leden 1999. [Citace: 28. 11 2015.] Dostupné z: <http://new.euromise.org/czech/tajne/ucebnice/html/html/node1.html>.
105. Česká republika. Sbírka zákonů Česká republika: Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2015. *Sbírka zákonů č.273/2015*. [Online] Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vyhlaska-c273/2015-sb-o-stanoveni-hodnot-boduvyse-uhrad-hrazenych-sluzeb-a\\_10912\\_2439\\_11.html](http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vyhlaska-c273/2015-sb-o-stanoveni-hodnot-boduvyse-uhrad-hrazenych-sluzeb-a_10912_2439_11.html).
106. *Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami 2015*. Olomouc : EZ Centrum s.r.o., 2015. ISBN 978-80-905236-1-6.
107. **THALER, R.A.** Toward a positive theory of consumer choice. *Journal of Economic Behavior and Organization*. Quasi rational economics, 1994, 1(1). 39-60.
108. **YONG, P. a OLSEN, LA.** Information flow in diagnostic imaging: consumer, clinician, facility, payer? Why imaging value is difficult to measure. *Value in Health Care: Accounting for Cost, Quality, Safety, Outcomes, and Innovation*. Washington, D.C. : National Academies Press, 2010. ISBN: 9780309121828.
109. **Bernsdorf, M., a další.** Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Annals of Oncology: Oxford Journals* . 2012, stránky 2277-82.
110. **XU, H.X., a další.** Metabolic tumour burden assessed by F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014, 41(6), stránky 1093-1102.



## 10 Seznam tabulek

TABULKA 1 PŘEHLED PET A PET/CT PŘÍSTROJŮ V ČR .....	6
TABULKA 2 PŘEHLED INDIKACÍ K PET/CT VYŠETŘENÍ V ONKOLOGII [14] .....	23
TABULKA 3 ROZDĚLENÍ NÁKLADŮ [99].....	45
TABULKA 4 MOŽNÉ SITUACE PŘI SROVNÁVÁNÍ NÁKLADŮ A EFEKTŮ TECHNOLOGIE [95] .....	47
TABULKA 5 NÁKLADY NA SZM PŘI CT VYŠETŘENÍ .....	56
TABULKA 6 ZULP PŘI CT VYŠETŘENÍ .....	56
TABULKA 7 CELKOVÉ NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL BEZ ZULP PŘI CT .....	56
TABULKA 8 CELKOVÉ NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL SE ZULP PŘI CT .....	57
TABULKA 9 PLATY NA CT DLE PRACOVNÍ POZICE .....	58
TABULKA 10 MINUTOVÉ OHODNOCENÍ NA VYŠETŘENÍ CT .....	58
TABULKA 11 ROČNÍ REŽIJNÍ NÁKLADY NA CT .....	59
TABULKA 12 REŽIJNÍ NÁKLADY NA CT VYŠETŘENÍ .....	59
TABULKA 13 CELKOVÉ PŘÍMÉ NÁKLADY NA CT BEZ ZULP .....	60
TABULKA 14 CELKOVÉ PŘÍMÉ NÁKLADY SE ZULP .....	60
TABULKA 15 SZM NA PET/CT VYŠETŘENÍ .....	61
TABULKA 16 ZULP NA PET/CT VYŠETŘENÍ .....	61
TABULKA 17 CELKOVÉ NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL BEZ ZULP PŘI PET/CT .....	62
TABULKA 18 CELKOVÉ NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL SE ZULP .....	62
TABULKA 19 PLATY NA PET/CT DLE POZICE .....	63
TABULKA 20 MINUTOVÉ OHODNOCENÍ NA VYŠETŘENÍ PET/CT .....	64
TABULKA 21 ROČNÍ REŽIJNÍ NÁKLADY NA PET/CT .....	65
TABULKA 22 REŽIJNÍ NÁKLADY NA PET/CT VYŠETŘENÍ .....	65
TABULKA 23 CELKOVÉ PŘÍMÉ NÁKLADY PŘI PET/CT BEZ ZULP .....	66
TABULKA 24 CELKOVÉ PŘÍMÉ NÁKLADY PŘI PET/CT SE ZULP .....	66
TABULKA 25 KALKULACE .....	68
TABULKA 26 POPISNÁ STATISTIKA DLE VĚKU VZORKU .....	70
TABULKA 27 HISTOPATOLOGIE NSCLC U SUBJEKTŮ .....	71
TABULKA 28 ZMĚNA STÁDIA ONEMOCNĚNÍ .....	72
TABULKA 29 POPISNÁ STATISTIKA ZMĚN CÍLOVÝCH OBJEMŮ .....	73
TABULKA 30 POPISNÁ STATISTIKA ZMĚN TCP .....	77
TABULKA 31 SPEARMANŮV KOEFICIENT .....	79
TABULKA 32 POPISNÁ STATISTIKA TCP- VÝBĚR .....	81
TABULKA 33 POPISNÁ STATISTIKA PRAVDĚPODOBNOСТИ VYLÉČENÍ NÁDORU DLE HISTOPATOLOGIE .....	81

# 11 Seznam grafů

GRAF 1 ZASTOUPENÍ VÝROBCŮ DLE POČTU INSTALOVANÉ TECHNIKY PET/CT A PET V ČR .....	7
GRAF 2 VÝVOJ INCIDENCE ZN U MUŽŮ A ŽEN (1987-2011) [10] .....	8
GRAF 3 VÝVOJ POČTU INSTALACÍ PŘÍSTROJŮ PET A PET/CT V ČR .....	9
GRAF 4 POČET VYŠETŘENÍ NA 1 SCANER DLE DOSTUPNÝCH DAT VYBRANÝCH ZEMÍ (2010-2013) [11] .....	10
GRAF 5 ABSOLUTNÍ POČET PET A PET/CT SCANERŮ VYBRANÝCH ZEMÍ EVROPY DLE DOSTUPNÝCH DAT (2010-2013) [11] .....	12
GRAF 6 POČET PET A PET/CT SCANERŮ NA 1 000 000 OBYVATEL VYBRANÝCH ZEMÍ EVROPY DLE DOSTUPNÝCH DAT (2010-2013) [11] .....	13
GRAF 7 ABSOLUTNÍ POČET PET A PET/CT SCANERŮ VYBRANÝCH ZEMÍ SVĚTA DLE DOSTUPNÝCH DAT (2010-2013) [11] .....	13
GRAF 8 POČET PET A PET/CT SCANERŮ NA 1 000 000 OBYVATEL VYBRANÝCH ZEMÍ SVĚTA DLE DOSTUPNÝCH DAT (2010-2013) [11] .....	14
GRAF 9 CELKOVÝ POČET VYŠETŘENÍ ZA 1 ROK VYBRANÝCH ZEMÍ DLE DOSTUPNÝCH DAT (2010-2013) [11] .....	15
GRAF 10 PŘEHLED POČTU KOC A JEJICH DOSTUPNOST PET/CT V RÁMCI KRAJE (2015) .....	16
GRAF 11 ABSOLUTNÍ POČET RADIOTERAPEUTICKÝCH PŘÍSTROJŮ NA 1 000 000 OBYVATEL VYBRANÝCH ZEMÍ SVĚTA DLE DOSTUPNÝCH DAT (2013) [11] .....	17
GRAF 12 TECHNICKÉ VYBAVENÍ PRO RT V ČR [13] .....	18
GRAF 13 NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL BEZ ZULP PŘI CT V % .....	57
GRAF 14 NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL SE ZULP PŘI CT V % .....	57
GRAF 15 ROZLOŽENÍ PLATOVÝCH SLOŽEK DLE POZICE .....	58
GRAF 16 REŽIJNÍ NÁKLADY NA CT VYŠETŘENÍ V % .....	60
GRAF 17 NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL BEZ ZULP V % PŘI PET/CT .....	62
GRAF 18 NÁKLADY NA PŘÍMÝ MATERIÁL SE ZULP V % PŘI PET/CT .....	63
GRAF 19 ROZLOŽENÍ PLATOVÝCH SLOŽEK DLE POZICE .....	64
GRAF 20 REŽIJNÍ ČÁST NÁKLADŮ V % .....	66
GRAF 21 KALKULACE .....	69
GRAF 22 ZASTOUPENÍ SUBJEKTŮ DLE POHLAVÍ .....	70
GRAF 23 BOX PLOT DLE VĚKU A POHLAVÍ SUBJEKTŮ .....	71
GRAF 24 ZASTOUPENÍ JEDNOTLIVÝCH TYPŮ NÁDORŮ .....	71
GRAF 25 ZMĚNA STADIA ONEMOCNĚNÍ .....	72
GRAF 26 CÍLOVÉ OBJEMY .....	74
GRAF 27 PRAVDĚPODOBNOST VYLÉČENÍ NÁDORU .....	77
GRAF 28 VZTAH MEZI PRAVDĚPODOBNOSTÍ VYLÉČENÍ NÁDORU A VELIKOSTÍ GTV DLE CT .....	78
GRAF 29 VZTAH MEZI PRAVDĚPODOBNOSTÍ VYLÉČENÍ NÁDORU A VELIKOSTÍ GTV DLE PET/CT .....	78
GRAF 30 PRAVDĚPODOBNOST VYLÉČENÍ NÁDORU DLE CT A TYPU NÁDORU .....	82
GRAF 31 PRAVDĚPODOBNOST VYLÉČENÍ NÁDORU DLE PET/CT A TYPU NÁDORU .....	82

## 12 Seznam obrázků

OBRÁZEK 1 GEOGRAFICKÉ ROZMÍSTĚNÍ PET A PET/CT PŘÍSTROJŮ V ČR .....	7
OBRÁZEK 2 GEOGRAFICKÉ ROZLOŽENÍ INCIDENCE ONEMOCNĚNÍ ZN A NOVOTVARY IN SITU NA 100 000 (PRŮMĚR 2007-2011) [10] .....	8
OBRÁZEK 3 ROZMÍSTĚNÍ PET/CT PŘÍSTROJŮ DLE SEKTORŮ [11] .....	14
OBRÁZEK 4 GEOGRAFICKÉ ROZMÍSTĚNÍ KOC A PET/CT V ČR .....	17
OBRÁZEK 5 OBJEMY V RADIOTERAPII .....	20
OBRÁZEK 6 SYSTÉM VYKRÝVACÍCH LAMEL V HLAVICI LINEÁRNÍHO URYCHLOVAČE .....	21
OBRÁZEK 7 ZNÁZORNĚNÍ MOŽNÝCH POSTUPŮ ZÍSKÁNÍ PET/CT INFORMACE PRO ÚČELY RADIOTERAPIE .....	22
OBRÁZEK 8 VÝSTUP PET/CT VYŠETŘENÍ U PACIENTA S NSCLC. BEZ PET/CT BY NEBYLO MOŽNÉ DIFERENCOVAT NÁDOR OD OKOLNÍ ZDRAVÉ TKÁNĚ [33] .....	26
OBRÁZEK 9 ZMĚNA KONTURACE CÍLOVÝCH OBJEMŮ. VLEVO NA ZÁKLADĚ CT DAT, VPRAVO NA ZÁKLADĚ PET/CT DAT. [34] .....	27
OBRÁZEK 10 VYUŽITÍ PET/CT U CRC [42] .....	29
OBRÁZEK 11 VYUŽITÍ PET/CT U MALIGNÍHO MELANOMU [42] .....	39
OBRÁZEK 12 VYUŽITÍ PET/CT U LYMFOMU [42] .....	41
OBRÁZEK 13 ZMĚNA GTV V ZÁVISLOSTI NA STADIUM DLE CT .....	76
OBRÁZEK 14 ZMĚNA PTV V ZÁVISLOSTI NA STADIU DLE CT .....	76