

Náklady na karcinom prsu – literární přehled

Ester Suchánková, Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen. Každoročně postihuje více než 1 000 000 žen na celém světě a tvoří 23 % všech nově diagnostikovaných onkologických případů. Je také nejčastější příčinou úmrtí žen v důsledku nádorového onemocnění. V roce 2007 zemřelo na karcinom prsu 465 000 žen na celém světě (1).

Celoživotní riziko výskytu karcinomu prsu u žen je přibližně 13 % v USA (2) a Americká onkologická společnost (ACS) odhadovala, že se v ženské populaci v roce 2007 vyskytne 178 480 nových případů invazivního karcinomu prsu a 62 030 případů karcinomu *in situ* a že na karcinom prsu zemře přibližně 40 460 žen (3).

Klíčový faktor, který hraje úlohu ve výši celkových nákladů, je incidence karcinomu (3). Incidence má celosvětově vzestupný trend a je úměrná stoupajícímu věku (2). Tato malignita představuje obrovskou finanční zátěž pro ekonomiku vyspělých zemí. Například v USA výdaje na karcinom prsu dosáhly v roce 1990 částky 6,6 miliard USD (4) a tvořily 15–20 % z celkových nákladů na nádorové onemocnění, 1 % celkového zdravotního rozpočtu a 0,15 % hrubého domácího produktu (5). Vzhledem ke stárnutí populace bude toto nádorové onemocnění v budoucnosti způsobovat ve vyspělých zemích ekonomický problém (6).

Péče o nemocné s karcinomem prsu má velký dopad na rozpočet, proto je prioritou veřejného zdravotnictví podporovat efektivní preventivní programy, které by mohly být z dlouhodobého hlediska „cost-saving“ tím, že by redukovaly výskyt karcinomu, nebo terapeutické intervence, které by zvyšovaly šanci pacientek na přežití a tím snižovaly nepřímé náklady plynoucí z morbidit a mortality (7,8). „Costing“ karcinomu prsu slouží k porozumění rozsahu finančních a produktivních zdrojů, které musejí být mobilizovány efektivně na péči o onkologické pacienty (7), a ke zhodnocení návratnosti investic vynalo-

žených na výzkum ve smyslu sociálních přínosů (9).

Užitečným nástrojem při rozhodování mohou být studie nákladovosti onemocnění (cost-of-illness), počítající náklady relevantní jednotlivým stadiím nemoci. Ty poskytují základní informace pro provedení farmakoekonomických analýz nákladové efektivity preventivních programů (5).

Studie zabývající se touto tematikou jsou však značně heterogenní, liší se použitou metodikou, perspektivou a zahrnutím nepřímých nákladů. Výsledky jednotlivých studií nelze jednoduše zevšeobecnit a využít přímo v prostředí odlišných zdravotnických systémů (5).

Cílem tohoto článku je poskytnout čtenářům ucelený přehled publikovaných studií, které by měly vytvořit určitou představu o faktorech určujících výši nákladů na karcinom prsu, a o limitech jednotlivých metodik „cost-of-illness“ studií. Pro vyhledání anglicky psaných článků publikovaných v letech 1990–2007 byly použity databáze Medline, Cochrane Library a EBSCO. Do vyhledávače byla vložena klíčová slova *breast, cancer, cost*.

Karcinom prsu

Prognóza pacientek s karcinomem prsu závisí na stadiu nemoci, velikosti nádoru a věku v době stanovení diagnózy (5,10–12). U časně detekovaných nádorů dosáhne pětiletého relativního přežití 98 % pacientek s lokalizovaným karcinomem, 84 % s regionálním rozsevem a 27 % pacientek s metastázami (12).

Stadium nemoci v době diagnózy neovlivňuje pouze klinické výstupy, ale i náklady na terapii (13). Terapie pozdních stadií karcinomu prsu je nákladnější než u časněho karcinomu prsu (14). Výše finančních nákladů je přímo úměrná pokročilému stadiu nemoci, především z důvodu vyšších nákladů na hospitalizaci pacientek diagnostikovaných s po-

kročilým karcinomem prsu ve srovnání s časně diagnostikovanou malignitou (15,16). Včasnou diagnózou pacientky lze významně zlepšit prognózu, prodloužit dobu přežití a tím snížit náklady (2,17,18).

Doba od stanovení diagnózy do smrti je rozdělena do tří odlišných fází, které reflektují přirozený vývoj nemoci, a terapeutické přístupy zpravidla odpovídají jistým zákonitostem. Distribuce celkových nákladů na jednotlivé terapeutické fáze připomíná křivku U (19). Náklady na terapeutické fáze jsou nejvyšší v iniciálním stadiu léčby a při terminální péči. Tento jev je pozorován, i když jsou pacientky rozděleny do skupin podle délky přežití napříč všemi věkovými skupinami a stadii (20). V kontinuální fázi jsou náklady na péči nižší (19).

Dalším faktorem hrajícím roli v nákladovosti je typ léčby (21,22). Terapie karcinomu prsu je představována chirurgií, chemoterapií a radioterapií. Výběr léčby závisí na různých faktorech: stadiu nemoci, přítomnosti estrogenových a progesteronových receptorů, histologickém grade karcinomu, věku pacientky. Stav receptorů nelze vždy odhalit z databáze, a proto se náklady na terapeutické algoritmy stanovují podle věku v čase diagnózy pro dvě skupiny pacientek – mladších a starších 50 let (23). Chirurgická léčba je terapií volby u stadia I a II a výběr částečné nebo celkové mastektomie závisí na věku a stadiu onemocnění. Celková mastektomie je spojena s delší dobou hospitalizace než částečná mastektomie a generuje větší náklady. Typ a intenzita adjuvantní terapie má vliv na celkové náklady v prvním roce po stanovení diagnózy. Z hlediska nákladů je v iniciální fázi nemoci nejméně nákladná mastektomie ve srovnání s prs zachovnou operací, což je dáno menší potřebou následných mnohočetných chirurgických výkonů a adjuvantní terapie (22).

Metastazující karcinom je inkurabilní a péče spočívá v paliaci. „Costing“ je důležitý základ pro hodnocení nákladové efektivity terapeutických intervencí, jako je adjuvantní terapie a screening, jejichž přínos vyplývá ze snížení mortality na karcinom prsu (24).

Náklady na pacientky ve stadiu metastazujícího onemocnění se liší také podle místa metastázy a věku. V jedné kanadské studii byly průměrné náklady na léčbu pacientek s metastazujícím viscerálním karcinomem prsu 5 545 CAD, v případě kostních metastáz 3 801 CAD a v případě metastáz měkkých tkání 4 172 CAD (25).

Z jedné britské studie vyplývá, že největší skupinou nákladů v terapeutické fázi jsou kromě terapie laboratorní vyšetření, scan a ambulantní vyšetření sledující progresi nemoci. Ve fázi podpůrné péče je důraz kladen spíše na úlevu od symptomů, převážně od bolesti, a největší množství nákladů je spotřebováno na hospitalizaci, péči poskytovanou v hospicích a ambulantní péči. Pro srovnání – tyto náklady na péči poskytovanou ve zdravotnických zařízeních tvoří 23,4 % průměrných měsíčních nákladů v terapeutické fázi a 61 % v podpůrné fázi terapie. V terminální fázi již tyto náklady činí více než 96 % nákladů (26).

Jedna kanadská studie zjistila, že jednotlivé náklady jsou rozdílně distribuovány ve třech věkových kategoriích: 40–49, 50–69 a 70–79 let. Náklady na hospitalizaci tvořily přibližně polovinu celkových nákladů ve všech věkových kategoriích, nejvyšší sumy však bylo dosaženo ve věkové skupině 70–79 let (58,5 %) stejně jako v případě nákladů na domácí péči (19,4 %). Náklady na radioterapii a hormonální léčbu nebo chemoterapii se lišily a byly nejnižší u pacientek ve věku 70–79 let. To lze vysvětlit tím, že u karcinomu prsu ve stadiu metastáz byla v mladších věkových skupinách častěji používána chemoterapie, zatímco u starších pacientek byla dáována přednost levnější hormonální terapii. Náklady na paliativní systémovou léčbu jsou nejvyšší v nižších věkových kategoriích. Pacientky ve vyšší věkové kohortě jsou více léčeny ambulantně nebo jsou umístěny v domácí péči (21). Celkové náklady na metastazující karcinom prsu se liší mezi jednotlivými pacientkami a korelují s délkou přežití (21). Náklady na metastazující karcinom prsu představují významnou ekonomickou zátěž, která bude narůstat se zvyšující se dostupností nových poměrně nákladných terapeutických intervencí, zvláště v mladších věkových skupinách (27).

Všechny terapeutické přístupy ovlivňují kvalitu života pacientek především spektrem nežádoucích účinků. Náklady na léčbu nežádoucích účinků chemoterapeutických režimů jsou nezanedbatelné, a také výskyt nežádoucích účinků je vyšší, než vyplývá z údajů klinických studií (28). Italská studie sledovala četnost výskytu nežádoucích účinků chemoterapie u nově diagnostikovaných případů karcinomu prsu v kohortě žen mladších 69 let v době od 1. 1. 1999 do 31. 12. 2002. Hospitalizace v důsledku závažných nežádoucích účinků chemoterapie a skóre komorbidit byly identifikovány z registru nemocničního zařízení. Průměrné náklady na hospitalizaci na jednu pacientku s minimálně jedním závažným případem nežádoucího účinku chemoterapie byly 12 000 EUR ve srovnání s nemocnými bez nežádoucích účinků (29). Inkrementální výdaje na závažné nežádoucí účinky chemoterapie činily v USA 1 271 USD na jednu pacientku léčenou chemoterapií za rok ve srovnání s pacientkami neléčenými chemoterapií (30).

Snížená kvalita života je způsobena také zhoršeným psychologickým stavem pacientek. Mnohé z nich trpí úzkostí, osamělostí, depresí, vinou, zlostí, obavami z relapsu a tělesných změn. Často tyto pocity souvisí s problémy v partnerských vztazích, izolací a se změnou společenského postavení (5). Mor a spol. studovali psychosociální dopad nemoci a zjistili, že mladší ženy jsou více postiženy negativními faktory nemoci, zejména emocionální složkou, navzdory lepšímu ekonomickému a sociálnímu zázemí (31). Pohybové funkce a celková kvalita života se zvyšujícím se věkem pacientek s karcinomem prsu klesají, zatímco emocionální, kognitivní a sociální funkce se s vyšším věkem zlepšují (32,33). Mladší pacientky také více pocítují finanční problémy v důsledku nemoci (33).

Tato nemoc nevytváří pouze náklady plátcům zdravotní péče a pacientkám, ale má také psychosociální a ekonomický dopad na rodinné příslušníky a osoby pečující o nemocné. Tato

zátěž je nejvýznamnější v zemích, kde proběhla restrukturalizace zdravotnických zařízení, jako je např. Kanada. Tento jev měl za následek přesun péče z nemocničních zařízení do ambulantní sféry a zkrácení hospitalizace při provádění chirurgických výkonů. V těchto oblastech je zvýšenou měrou poskytována domácí péče (34). Tyto náklady jsou nejčastěji způsobeny spoluúčastí na platbách za předepsaná léčiva a ztrátou příjmu vinou absence v zaměstnání. Strategie zaměřená na podporu osob ošetřujících pacientky v terminálním stadiu by mohla ulevit těmto lidem od psychosociálního stresu a usnadnit jim zaměřit se na péči o nemocné (35).

Náklady na nemoc jsou úměrné věku (24), který hraje důležitou roli v intenzitě léčby (36). Náklady na péči v iniciálním stadiu a v terminálním stadiu karcinomu prsu se s věkem snižují (37). Jedna kanadská studie, která se zabývala modelováním nákladů na léčbu pacientek podle věku při stanovení diagnózy, zjistila, že náklady na terapii pacientek mladších 50 let jsou vyšší ve srovnání s náklady u starších žen, často léčebných levnější hormonální terapií. Léčba relapsu je rovněž méně nákladná u starších pacientek, které jsou v menší míře léčeny lokální terapií. Mladší pacientky, především v metastatickém stadiu, jsou častěji podrobeny agresivnější terapii, adjuvantní léčbě, rekonstrukci prsu po mastektomii a autologní transplantaci kostní dřeně (38). U starších žen není taková léčba doporučována z důvodu vysoké toxicity, špatné snášenlivosti a často horšího zdravotního stavu (24). Hodnota celkových a fázově specifických nákladů na časný karcinomu prsu klesá s rostoucím věkem pacientky. Průměrné náklady na pacientky starší 65 let byly 27,897 USD, kdežto v nižší věkové skupině činily 72,594 USD (39). Další studie zjistila, že náklady na léčbu pacientek starších 65 let jsou nižší u všech čtyř iniciálních léčebných strategií (mastektomie; kombinace operace šetřící prs [breast conserving surgery – BCS] a radiační léčby; kombinace mastektomie a adjuvantní systémové chemoterapie; kombinace BSC, radiace a adjuvantní systémové chemoterapie) (40). Výslednou hodnotu nákladů mohou ovlivnit další faktory, jako např. předpokládaná délka života pacientky, implementace klinických doporučení (guidelines) a profil lékaře (40). Náklady na pokračující léčbu nemoci se ale u starších pacientek zvyšují, což je dáno částečně větším výskytem přidružených onemocnění (19).

Náklady jsou ovlivněny také socioekonomickou charakteristikou pacientek, zejména příjmem, dále typem zdravotního pojištění, dostupností sociální podpory a geografickými zvyklostmi (41).

Použitá metodika

Jednotlivé farmakoekonomické studie jsou heterogenní. Liší se použitou metodikou, perspektivou, zahrnutím nepřímých nákladů (5). Některé studie nezohledňují stadium v době diagnózy. Náklady na hospitalizaci mohou, nebo nemusejí zahrnovat náklady na ambulantní péči. Ostatní studie mohou uvádět pouze náklady na iniciální terapii a jiné pouze náklady

na metastatické stadium, někdy zahrnují nespecifické časové období (42).

Malý počet studií se zabývá hodnocením nepřímých nákladů. Mezi odborníky probíhá diskuse, zda je etické zahrnout do analýzy nepřímé náklady, protože osoby nezaměstnané a v penzi by byly negativně ovlivněny ve smyslu monetárního vyjádření jejich hodnoty života (43). Názory expertů na metodiku vyčíslení nepřímých nákladů nejsou jednotné (44–47).

V současnosti jsou nejvíce doporučovány dva přístupy, a oba mají své výhody a nevýhody. Nejpoužívanější je metoda založená na teorii lidského kapitálu (HCA – human capital approach) a alternativním přístupem costingu je metoda „friction cost“ (FC) (48,49). Metoda HCA počítá ztrátu produktivity podle mzdy pacienta nebo jeho poskytovatele zdravotní péče (50–52).

Jelikož u metody HCA jsou při kalkulacích používány platové vklady a mzdy zaměstnanců (lišící se podle pohlaví, rasy a věku), skupiny obyvatelstva s nižší mzdou mají nižší hodnoty nepřímých nákladů (43,50,53). Metoda „friction cost“ měří pouze náklady na ztrátu produktivity do doby obsazení pracovní pozice novým zaměstnancem. Tato doba je dlouhá asi 2 měsíce, ale liší se v jednotlivých státech. Tento přístup se opírá o myšlenku, že na trhu pracovních příležitostí se objeví osoba adekvátní pro danou pozici. Tudíž náklady jsou počítány pouze během frikční periody, kdy je nový pracovník přijat a zaučen (49,54,55). Hodnocení ztráty produktivity je následně komplikováno možností využití vnitřních rezerv zaměstnavatele během frikční periody, což lze počítat obtížně (54,56,57).

Vždy je nutné ve studii zmínit, jaký typ metodiky byl používán k počítání nepřímých nákladů, protože jednotlivé přístupy se liší ve výsledných hodnotách. Ze studií srovnávajících obě metodiky vyplývá, že teorie HCA poskytuje vyšší výsledné hodnoty nepřímých nákladů. Hodnoty nepřímých nákladů zjištěných metodou FC činí přibližně 12 % nepřímých nákladů počítaných metodou HCA (48,55).

Jednotlivé studie se liší metodikou počítání nákladů. Jedním z přístupů je počítání nákladů na základě prevalence onemocnění v definovaném období. Tento postup se využívá ke zjišťování ročních nákladů a je používán nejčastěji, protože je nenáročný na množství dat (58). Data jsou sbírána pouze jeden rok, doba přežití nemusí být známa. Studie, v nichž jsou počítány náklady reflektující průběh onemocnění, jsou založené na incidenci. Sledují náklady na morbiditu, mortalitu a terapii pro incidentní kohortu v určité časové periodě (53,58,59). Některé studie počítají přímé zdravotní náklady na základě dat z populace. Všeobecně tyto farmakoekonomické analýzy využívají spojení dat z onkologických registrů a administrativní databáze pojišťoven organizací (Health Maintenance Organization [HMO], Medicare) za účelem identifikace všech případů karcinomu prsu vyskytujících se v pojištěné populaci. Metoda byla vyvinuta za účelem využití administrativních údajů

o těchto pacientkách pro potřeby počítání průměrných celkových a relevantních nákladů na karcinom prsu pro plátce zdravotní péče během určitých fází nemoci i nákladů od stanovení diagnózy do konce života (celoživotní náklady – „lifetime costs“) (60–62). Celoživotní náklady lze počítat z ročních nákladů za podmínky stabilní incidence nemoci, progresu, přežívání a léčby, ale hodnoty nejsou tak přesné jako při použití aktuálních longitudinálních dat o průběhu nemoci kvůli potenciálnímu budoucímu vědeckému pokroku v terapii (59). Onkologické registry nejsou schopny vždy poskytnout kompletní informace, a databáze nezahrnují všechny pacienty s nádorovým onemocněním, nebo nezahrnují informaci o stadiu onemocnění u každého registrovaného pacienta (62,26).

Navzdory těmto omezením poskytují četné metody užitečné náklady pomocí ročních dat s předpokladem, že struktura budoucích nákladů bude odpovídat nynějšímu stavu a poté je lze diskontovat. Roční incidenci karcinomu prsu je možno získat ze statistické databáze onkologických registrů. Průměrná incidence získaná z několika center je poté dělena celkovým počtem registrovaných v každém registru. Pro ověření číselných údajů z národní databáze lze kontaktovat zdravotnické profesionály (onkology, chirurgy, radiology a ostatní lékaře) za účelem získání odborného stanoviska o terapeutických a diagnostických přístupech v běžné klinické praxi. Panel expertů reflektuje skutečně poskytovanou terapii v nemocnici, která se může lišit mezi jednotlivými lékaři. Je zde riziko selekční bias. Počítají se průměrné náklady na pacientku spolu s průměrnou délkou léčby, jež jsou poté kombinovány s hodnotou mediánu přežívání a jsou získány průměrné celoživotní náklady na pacientku od stanovení diagnózy metastázy až do úmrtí pacientky (55).

Některé studie neodpovídají současným trendům v terapii, jsou zaměřeny na starší pacientky a nezohledňují zlepšující se možnosti léčby pacientek s karcinomem prsu ve stadiích I–IV jakéhokoliv věku. Vzhledem k tomu, že existují nesrovnalosti mezi optimální a skutečnou léčbou, je nutné identifikovat jednotlivé významné položky nákladů („drivery“) spojené s terapeutickými intervencemi (63). Některé studie se zaměřují na metodiku „top-down“, kdy se využívá statistických nebo onkologických databází pro počítání nákladů na celou prevalentní populaci (64).

Některé studie počítající přímé náklady na karcinom prsu se zabývají hodnocením nákladů odpovídajících karcinomu prsu ve srovnání s náklady u kontrolní skupiny, složené z žen stejného věku a se stejnými přidruženými onemocněními bez této diagnózy. Pacientky lze identifikovat pomocí kódů ICD (International Classification of Diseases) a PCT (Common Procedure Terminology) (24). V takových případech je nutné definovat stadia, pokud využíváme především databázi plátce. Je obtížné určit příčinu vyloučení z databáze, protože to nemusí být způsobeno pouze úmrtím pacientky, a je také problém s určením doby terminálního stadia (41). Primární zdroje dat jsou limitovány z hlediska nákladů, které zahrnují např. pouze informace o ambulantní péči nebo obsahují údaje pouze z určitého regionu či zařízení, nebo zahrnují pouze pacientky určitého

věku a pojištěné u určité zdravotní pojišťovny (20). Pokud je analýza nákladů provedena u specifické populace např. zaměstnanců, pak věková struktura pacientek s karcinomem prsu neodpovídá národnímu onkologickému registru, jedná se o mladší nemocné (18).

Dalším způsobem, jak počítat náklady na karcinom prsu, je provést audit vzorku lékařských záznamů pacientky a počítat náklady na čerpané zdroje individuálně. Výpovědní hodnota dat o cenách poskytovaných nemocnicemi je totiž neuspokojivá, stejně jako účtované ceny, nereflakující pravé náklady na terapii (65). Identifikace pacientek s karcinomem prsu může být prováděna podle databáze pojišťovny a lékařské záznamy mohou být revidovány onkologem s cílem identifikovat nově vzniklé případy a terapeutické přístupy k pacientkám.

Dalším způsobem costingu je farmakoekonomické modelování, jež vyžaduje epidemiologická data pro konstrukci zdravotních stavů a údaje o čerpaných zdrojích na určitou pacientku v definovaném časovém období. Čerpané zdroje lze identifikovat z administrativní databáze nemocnice a ještě zkontrolovat s onkologickou databází. Při počítání pětiletých nákladů pro potřeby analýzy dopadu na rozpočet (BIA) je dobré kalkulovat náklady od prvního dne výskytu události, např. relapsu (66).

Při počítání nákladů také záleží na tom, kde jsou náklady generovány. V prostředí HMO (Medicare Health Maintenance Organization) jsou používány méně nákladné technologie, je prováděno více návštěv lékaře, je zde tendence k nižším počtům hospitalizací (5). Velké množství studií je založeno na epidemiologické databázi SEER (Surveillance Epidemiology and End Results, onkologický registr National Cancer Institute, USA), která je spojena s databází Medicare za účelem hodnocení poskytované péče v čase. Nevýhodou těchto databází je to, že neodrážejí celou populaci, jsou v nich mezery z neznámé příčiny úmrtí a neodrážejí plně přežití incidentní kohorty. Není v nich také zahrnuta veškerá péče, zejména náklady na domácí péči poskytovanou ošetřovatelkami a nezdravotní náklady na domácí péči (62).

Náklady, které se vyskytnou v budoucnosti, je potřeba diskontovat. Ve většině guidelines je doporučována diskontní sazba 3 % nebo 5 % (68). Je potřeba zmínit, že většina nákladů je počítána na základě násobení množství cenou. Ceny jsou kalkulovány často na základě plateb, místo pravého čerpání zdrojů. Platby ale nemohou reflektovat skutečně čerpané zdroje (65). Z perspektivy společnosti je nutné hodnotit pravé náklady se zahrnutím např. technického zázemí zdravotnického zařízení a času personálu. Nepřízpůsobené platby mohou být použity pouze při použití perspektivy plátce péče, ale nemohou pravděpodobně nahradit dobře provedené vyšetření nákladů na skutečně všechny čerpané zdroje. Některé se přizpůsobí na bázi poměru cost-to-charge (poměr, který slouží k úpravě nemocničních plateb na poskytnutý servis pacientovi na skutečné náklady, je počítán na základě ročních zpráv nákladovosti nemocnice vyžadované pojišťovnou) (58).

Karcinom prsu je chronické onemocnění s dlouhým průběhem. Analýzy nákladů by se měly zaměřit i na hodnocení výdajů na péči při relapsu, terapii komplikací a náklady na následnou péči (69,70). Celkové náklady na péči o pacientky, které prodělaly relaps, jsou vyšší než na ty, které nerelabují. U žen s relapsem průměrné platby během šestiměsíčního období po relapsu byly vyšší než v období šestiměsíční iniciační léčby po stanovení diagnózy (50,355 USD vs 38,254 USD) (69). Nejvyšší ekonomickou zátěž představují pacientky s relapsem do metastazujícího stadia. Nicméně u všech typů relapsu byly platby za období po relapsu významně vyšší než v období před relapsem (69). Roční náklady na iniciační léčbu kontralaterálního a lokoregionálního karcinomu jsou vysoké u pacientek, jejichž zdravotní stav zůstává stejný. V následujících letech jsou náklady na pacientky, u nichž choroba neprogreduje, velmi malé a stabilní, zatímco náklady na distální relaps klesají nižší rychlostí a dospějí do fáze platů 4–5 let od stanovení diagnózy. Výsledky těchto studií jsou důležité z hlediska hodnocení přínosu nových terapeutických intervencí, které mohou snižovat riziko výskytu relapsu (69,70).

Parametry sledované ve studiích

Perspektiva studie odráží její cíl a určuje relevantní náklady. Komplexní jsou studie provedené z pohledu společnosti. Takové studie se snaží odhalit nejen ekonomický dopad nemoci na zdravotní rozpočet, ale berou v úvahu i zátěž pro sociální systém a vliv na kvalitu života pacientky (58). Problémy, se kterými se tyto studie potýkají, jsou zejména nedostupnost validních dat a nesnadnost vyčíslení nákladů na čas vynaložený na následnou péči a nákladů na neformální péči poskytovanou příbuznými nebo ošetřujícím personálem, protože je obtížné zjistit monetární hodnotu času, který mohl být vynaložen jiným způsobem („opportunity cost“) (71). Většina studií je proto omezena na počítání nákladů na terapii daného onemocnění z pohledu plátce zdravotní péče. Takové studie nezahrnují náklady na služby nehranené daným subjektem a nezajímají se o náklady vynaložené pacientem.

Při navrhování studie je nutné stanovit cílovou populaci. Předpokládaný výskyt nových případů karcinomu prsu u mužů je přibližně 2 030 v roce 2007, což představuje přibližně 1 % všech karcinomů prsu v populaci v USA (72). Většina studií se tudíž zaměřuje na počítání nákladů u žen.

Z hlediska nákladů je nutné sledovat rasu a příslušnost k etnické skupině. Incidence karcinomu prsu a mortalita s ním spojená se liší u bělošek a žen ostatních ras a etnických skupin (38). Waren a spol. popsali rozdíly mezi náklady u odlišných ras a byla vyslovena hypotéza, že Afroameričanky jsou častěji diagnostikovány v pokročilém stadiu nemoci a terapeutický přístup k těmto ženám může být odlišný (39). Příčinou je především rozdílná návštěvnost screenin- gového vyšetření, která roste s vyšším vzděláním a příjmem pacientky (38).

V zemích s odlišnými geografickými oblastmi je nutné zmínit, kde je čerpána zdravotní péče, protože se mohou institucionálně lišit náklady na cenu léku a péči v dané oblasti (73).

Pro výpočet ztráty produktivity je důležité zhodnotit pracovní status pacienta – zda se jedná o osobu v penzi, či pracovně aktivní. Údaj o počtu dní nepřítomnosti v zaměstnání je následně využit k výpočtu ztráty produktivity.

Důležité je uvést, zda studie počítá náklady pouze na hlavní diagnózu karcinomu prsu. Většina studií nebere v potaz náklady, které se vztahují k případům, kdy je prs místem sekundárních metastáz. Většina studií také ignoruje karcinom *in situ* a zabývá se pouze invazivními formami.

Pokud jsou analyzovány náklady na základě údajů pacienta, je nutné rozlišit mezi náklady na hlavní diagnózu a náklady na komorbiditu, protože komorbidita ovlivňuje čerpání zdrojů a nadhodnocuje celkové náklady (63).

V některých studiích se počítá s Charlesonovým indexem komorbidit, který se kalkuluje na základě lékařských diagnóz získaných ze zdravotnické databáze pro každou pacientku ve studii v období před stanovením diagnózy karcinomu a po jejím stanovení (74). Pokud lze náklady na pacientku rozdělit podle stupně komorbidit, náklady na terapii se zvyšují s rostoucím stupněm komorbidit (20).

Přímé náklady

Přímé náklady jsou náklady na diagnostiku, terapii, prevenci, rehabilitaci a následnou péči. V teorii lze počítat všechny relevantní zdravotní a nezdravotní náklady, ale v praxi je limitováno, jaký typ nákladů lze identifikovat a hodnotit. Lze počítat pouze zdroje čerpané na diagnózu kódovanou pomocí ICD. Chyby v kódování při stanovení diagnózy a v administrativě mohou ovlivnit validitu výsledných hodnot. Většina studií se zaměřuje na počítání nákladů na hospitalizaci, ambulantní péči a léčiva (63,75).

Některé studie zahrnují do přímých nákladů i nezdravotnické náklady, jako je např. transport pacienta do zdravotnického zařízení, čímž se hodnoty přímých nákladů zjištěné jednotlivými studiemi liší. Mezi přímé náklady patří např. náklady na diagnostická a laboratorní vyšetření při stanovení stadiu. Průměrné náklady na vyšetření ke stanovení stadiu byly ve studii 142 USD pro pacientky ve stadiu I, 257 USD pro pacientky ve stadiu II a 334 USD ve stadiu III (23).

Největší položkou přímých nákladů jsou náklady na hospitalizaci. Náklady na léky zahrnují nejen cenu léku, ale i náklady na jeho aplikaci (např. i. v. infuze). Náklady na pacientky s metastazujícím karcinomem prsu závisí na místě, kde se poskytuje terminální péče. Náklady na hospic jsou počítány násobením průměrné doby pobytu průměrnou cenou za den péče v hospici. Náklady na poskytování terminální péče v pro-

středí domova nemají nulovou hodnotu, ale jsou obtížně zjištělné (65).

„Time costs“ jsou definovány jako čas investovaný pacientem na dopravu do zdravotnického zařízení a z něj, čekání na výkony, na aplikaci chemoterapie, doba konzultace s lékařem a poskytovaného servisu. Tento čas mohl pacient strávit jinými aktivitami včetně práce a odpočinku. Náklady na ztracený čas pacientky představují významnou složku zátěže nemoci z pohledu společnosti a z perspektivy pacientky a zaměstnavatele. Náklady se liší podle fází onemocnění a jsou také odrazem stadia v době diagnózy a intenzity léčby. Náklady spojené s cestováním a poskytováním onkologické péče v iniciační fázi karcinomu prsu činily v roce 2005 v USA 239 757 USD (76).

Náklady na následnou péči u pacientek, které prodělaly karcinom prsu, nejsou zanedbatelné, v jedné studii medián nákladů na následnou péči na přežívající pacientku byl 630 USD (rozsah 0–10,817USD), což bylo dáno vyššími náklady při poskytování následné péče specialistou onkologem, nižším příjmem a mladším věkem postižené. Roční náklady na následnou péči se však liší a jsou způsobeny převážně nadužíváním rutinních testů ke stanovení hladin nádorových markerů (77).

Nepřímé náklady

Nepřímé náklady jsou náklady na ztrátu produktivity v důsledku morbidit, nežádoucích účinků terapie nádorového onemocnění a mortality. Z perspektivy společnosti ztráta produktivity generuje významné ekonomické náklady (78), jež tvoří více než polovinu celkových nákladů na diagnózu. Karcinom prsu postihuje převážně ženy v produktivním věku, proto nepřímé náklady představují hlavní položku v celkových nákladech (78). V nedávné švédské studii nepřímé náklady činily 70 % celkových nákladů. Náklady v důsledku mortality tvořily největší část celkových nákladů (asi 52 %), následovaly náklady na nemocenskou (29 %) a předčasný odchod do penze (18 %) (75). Ve studii Arozullaha a spol. asi 50 % finanční zátěže žen s karcinomem prsu představovala ztráta příjmu, při průměrné měsíční částce 727 USD, a tato hodnota může být ještě vyšší, pokud bereme v úvahu aktuální ztrátu příjmu pacientek, které přestaly pracovat po stanovení diagnózy, a ne v době získávání údajů formou rozhovoru. Hodnota závisela na výši příjmu pacientek. Tyto výsledky jsou ovšem založeny na odpovědích pacientek a mohou být zdrojem bias (79). Stommel a spol. zjistili, že průměrné výdaje pacientek a ztráta příjmu jsou rovnocenné nákladům na ošetrovatelskou službu během tříměsíčního období (4 563 vs 5 704 USD pro ošetrovatelskou péči) (80).

Lidgren a spol. zjistili, že nepřímé náklady v důsledku ztráty produktivity jsou významné ve všech stadiích onemocnění a ve všech věkových skupinách. Průměrný počet hodin ztracené produktivity pacientek s karcinomem prsu je všeobecně

vyšší ve věkové skupině žen mladších 50 let ve srovnání s věkovou kategorií 50–64 let. Se zvyšujícím se věkem klesá účast na pracovním procesu. Progredující stav onemocnění a iniciační fáze léčby po stanovení diagnózy onemocnění mají za následek významný pokles pracovní kapacity. Absence v práci je především kvůli nežádoucím účinkům terapie. Nepřímé náklady činí více než 50 % celkových nákladů u nemocných mladších 65 let (76,81). Agresivní postup léčby karcinomu prsu, který se skládá z mnoha terapeutických modalit, přispívá ke zvyšování absence v zaměstnání z důvodu nežádoucích účinků nebo iniciační terapie (82). U pacientek, které jsou bez známek nemoci, se absence v pracovním procesu snižuje ve druhém roce, a třetí rok tyto ženy nezaměstnávají v zaměstnání více hodin než ženy bez diagnózy karcinomu prsu. Ženy podnikatelky si však nedovolily tolik pracovní neúčasti, protože ztráta finančního příjmu je pro tyto ženy zdrojem stresujících obav a negativním aspektem zkušenosti s karcinomem prsu (34,83).

Nepřímé náklady sice neovlivňují zdravotnický rozpočet, ale představují významné ekonomické náklady, jejichž ignorování by mohlo vést k nesprávným politickým rozhodnutím z hlediska společnosti (75). Nepřímé náklady vznikají také v důsledku ztráty příjmu a nákladů generovaných rodinnými příslušníky pečujícími o nemocné. Tyto náklady nabývají na významu se zvyšující se orientací na poskytování péče v domácím prostředí a ambulantní péči (34).

Porovnání jednotlivých zemí

Studie byly převážně observační a longitudinální, používaly administrativní databázi a v některých případech onkologické registry pro identifikaci pacientek a počítaly platby nebo údaje o čerpání zdrojů za účelem hodnocení nákladů na nemoc. Zabývaly se hodnocením celkových nákladů, nákladů na jednotlivá stadia a terapeutické fáze. V **tabulce 1** jsou stručně prezentovány výsledky jednotlivých studií provedených ve Španělsku, Švédsku, USA, Velké Británii a v Kanadě od 90. let. Některé studie počítaly celoživotní náklady a některé náklady na jednotlivé terapeutické fáze nemoci. Ty byly nejčastěji rozděleny do kategorií iniciační terapie, kontinuální terapie a terminální péče. Zvolené délky jednotlivých úseků byly většinou 3 a 6 měsíců. Všechny studie měly založenu identifikaci diagnózy podle kódu ICD. Některé studie také obsahovaly demografické variability a počítaly náklady podle věku. Studie jsou heterogenní z hlediska sledované populace, stadia onemocnění, metodiky měření nákladů a typu nákladů. Zdravotnické náklady se v různých oblastech světa liší kvůli rozdílnosti zdravotnických systémů a odlišné politice. Rozdíly v nákladech zjištěných jednotlivými zeměmi jsou způsobeny rozdíly v agresivitě terapeutických přístupů, v povaze zdravotnických systémů a v populaci pacientek zahrnutých ve studiích, to jest rozdíly v incidenci onemocnění (25). Různé metodologie braly v úvahu délku iniciační a terminální fáze nemoci, různé měny, různé věkové skupiny. Incidence onemocnění je v jednotlivých zemích odlišná a liší se

typ zdrojů dat. V případě metastazujícího karcinomu prsu hraje roli v určení nákladů doba přežití, která je v rozsahu od několika měsíců až po několik let. Terapeutické zvyklosti se liší v jednotlivých zemích a časových obdobích.

Pacientka s diagnózou karcinomu prsu je léčena v mnoha typech zdravotnických zařízení, jako je např. nemocnice či ordinace ambulantního lékaře, nebo využívá služeb ošetřujícího personálu třeba i v domácí péči. Vztahy mezi těmito typy zdravotnických služeb jsou v jednotlivých fázích nemoci různé. Navzdory odlišnostem v jednotlivých studiích je patrně největší položkou nákladů hospitalizace, zejména v prvním roce od stanovení diagnózy a v terminální péči (19). Náklady na terapii karcinomu prsu jsou vyšší v USA ve srovnání s ostatními vyspělými státy. Je to dáno částečně vyšším počtem léčených pacientek, použitím technologicky vyspělejších terapeutických přístupů a velmi vysokou cenou léčby v USA (5).

Obecně lze shrnout, že k největšímu nárůstu nákladů dochází v prvním roce po stanovení diagnózy a posléze v terminální fázi onemocnění; v období mezi těmito dvěma jevy jsou náklady stabilní, pokud nedojde k relapsu. Limity jednotlivých studií spočívají především v tom, že data pocházejí z jednoho zdravotnického zařízení, geografické oblasti, jedná se o pacientky určitého zdravotního pojištění (71).

Závěr

Náklady na karcinom prsu tvoří významnou část výdajů na zdravotní péči ve vyspělých zemích světa. Vzhledem k vysoké incidenci karcinomu prsu, stárnutí populace a příchodu nákladných zdravotních technologií bude toto onemocnění představovat významnou ekonomickou zátěž. Pokud je karcinom prsu diagnostikován v časném stadiu, život pacientky

Tabulka 1 Náklady v jednotlivých zemích (řazeno podle data publikace)

Země a rok	Typ nákladů Přímé/nepřímé	Časový horizont	Stadium onemocnění	Náklady (lokální měna, převáděno na EUR)*	Poznámka
USA, 2007; Managed care organization (63)	Přímé plus doplatky pacientek	1. 6.– 31. 12. 2004	Bez ohledu na stadia	Celkové (attributable) průměrné náklady na pacientku 2 896 USD, (1 833,20 EUR); 34 800 USD (22 028,75 EUR) za rok	Náklady nejsou diskontovány
Švédsko, 2007 (75)	Přímé/ nepřímé	1958– 31. 12. 2002	Všechna stadia	Celkové náklady 3,0 miliard SEK (318 milionů EUR); přímé náklady 895 milionů SEK (4,9 milionů EUR); nepřímé náklady 2,1 miliardy SEK (228 milionů EUR)	„Top-down“ prevalentní přístup; přímé náklady činily 30 % cel- kových nákladů; hlavní položkou nákladů byla ztráta produkti- vity (52 % nepřímých nákladů)
Švédsko, 2007 (78)	Přímé/ nepřímé	1. 4.– 1. 5. 2005	Iniciální fáze, relaps, metastáza	Celkové roční náklady na pacientku s metastázami 334 000–122 000 SEK (35 445,50–12 947,16 EUR); na pacientku s relapsem 51 000 –92 000 SEK (37 249,62– 9 763,43 EUR); první rok od diagnózy 280 000– 80 000 SEK (29 714,79– 8 489,94 EUR).	U pacientek mladších 65 let nepřímé náklady činí více než 50 % celkových nákladů
Velká Británie, 2007 (69)	Přímé 5leté	1991– 2004	Kontralaterální, distální, lokoregionální relaps, terminální péče	Separované náklady na relaps pro kontralaterální a lokoregionální relaps 10 000–40 000 liber (12 624,85–50 499,40 EUR), pro distální relaps 15 000– 20 000 liber (18 937,28– 25 249,70 EUR)	3,5% diskont

Tabulka 1 Náklady v jednotlivých zemích (řazeno podle data publikace) – pokračování ze strany 20

Země a rok	Typ nákladů Přímé/nepřímé	Časový horizont	Stadium onemocnění	Náklady (lokální měna, převáděno na EUR)*	Poznámka
Španělsko, 2005 (48)	Nepřímé Ztráta produktivity	2000	Bez ohledu na stadia	Roční náklady byly 288,7 milionů EUR a 11,6 milionů EUR	HCA x FC
USA, 2005 (69)	Přímé 6leté	1996– 2002	Kontralaterální, lokoregionální relaps, metastáza	Celkové průměrné náklady na kontralaterální 43 803 USD (27 727,74 EUR), lokoregionální 66 927 USD (42 365,46 EUR) a distální relaps 102 504 USD (64 886,06 EUR)	
Velká Británie, 2004 (26)	Přímé/ celoživotní		IV	12 502 liber/pacientku (15 783,59 EUR)	Terapeutické fáze
USA, 2004; Medicare (24)	Přímé	1. 4. 1997 –31. 12. 1997	IV	Průměrné náklady 35 000 USD (22 155,35 EUR)	Terapeutické fáze (diagnostická, terapeutická, terminální); největší podíl nákladů byly náklady na hospitalizaci a s věkem kle- sají náklady na terapii; termi- nální fáze je nejdražší
Kanada, 2001 (21)	Přímé	1. 7. 1995 –31. 12. 1996	Relaps/metastáza	Průměrné náklady 36 474,33 USD/ pacientku (23 088,62 EUR)	
Kanada, 2000 (25)	Přímé/ celoživotní	1995	Všechna stadia	Celkové náklady na kohortu 454 milionů CAD (28,10 milionů EUR); průměrné náklady na případ 25 661 CAD (15 883,90 EUR)	Všechny fáze, iniciální léčba, relaps, terminální fáze; modelo- vání; iniciální léčba 34 %, terminální léčba 26,8 % tvořily 60,8 % celkových nákladů; hospi- talizace 63 % celkových celoživotních nákladů
Velká Británie, 1999 (65)	Přímé	1991–1995	Všechna stadia	Celkové roční náklady 243 milionů liber (307 milionů EUR), průměrné náklady na případ 7 247 liber (9 101,19 EUR)	

*Místní měny byly převedeny na eura dne 7. 4. 2008 podle <http://www.dhl.cz/publish/cz/cz/tools/currency.high.html>

může být prodloužen a emocionální, sociální a ekonomické náklady kvůli morbiditě mohou být minimalizovány. Je v zájmu politiků určit, jaké preventivní programy budou hrazeny a do jaké výše. V podpoře rozhodování jim mohou posloužit farmakoekonomické analýzy. Zmapování nákladů na nemoc představuje první krok pro vytvoření představy o tom, jakou finanční zátěž generuje dané onemocnění pro zdravotnický systém. Výsledky studií z jednotlivých zemí jsou

nepřenositelné vzhledem k významným rozdílům v preferencích lékaře a pacientky i ve zdravotnických systémech, systémech financování zdravotní péče v jednotlivých státech. Proto je nutné vytvářet vlastní farmakoekonomické studie typu „cost-of-illness“, které budou vycházet z prostředí jednotlivé země, a také revidovat studie stávající, jež nemusejí odrážet současné vědecké poznatky začleněné do péče o onkologické pacientky.

Literatura

- 1 Ferlay J, et al. Globocan 2002. IARC Cancer base no. 5, Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004
- 2 Ries LAG, Kosary CL, Hankley BF, et al. SEER cancer statistics review, 1973–1993: tables and graphs. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 1998:96–2789
- 3 American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2007–2008. Atlanta: American Cancer Society, 2007
- 4 Schuette HL, Tucker TC, Brown ML, et al. The costs of cancer care in the United States: implications for action. *Oncology* 1995;9:19–22.
- 5 Radice D, Redaelli A. Breast cancer management. Quality of life and cost considerations. *Pharmacoeconomics* 2003;21:383–96.
- 6 Blackman DK, Bennett EM, Miller DS. Trends in self-reported use of mammograms and Papanicolaou tests behavioral risk surveillance system. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 1999;48:1–123.
- 7 Gold MR, Siegel JE, Russell LB. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- 8 Brown ML, Lipscomb J, Synder C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Public Health* 2001;22:91–113.
- 9 Berndt ER, Cutler DM, Frank RG, et al. Price indexes for medical care goods and services: an overview of measurement issues. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research, 1998, 11 CB.
- 10 Ferlay J, Autier P, Bonioli M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
- 11 Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713–23.
- 12 Warwick J, Tabar L, Vitak B, et al. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004;100:1331–36.
- 13 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer statistics review, 1975–2004. Bethesda: National Cancer Institute, based on november 2006 SEER data submission, posted to the SEER Website, 2007.
- 14 Legoretta AP, Brooks RJ, Leibowitz AN, et al. Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 1996;156:2197–201.
- 15 Baker MS, Kessler LG, Urban N, et al. Estimating the treatment costs of breast and lung cancer. *Med Care* 1991;29:40–9.
- 16 Long SH, Gibbs JO, Crozier JP, et al. Medical expenditures of terminal cancer patients during the last year of life. *Inquiry* 1984;21:315–27.
- 17 Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, et al. Stage of cancer at diagnosis for Medicare HMO and fee-for-service enrollees. *Am J Public Health* 1994;84:1598–2004.
- 18 Fireman B, Quesenberry C, Somkin C, et al. Cost of care for cancer in a health maintenance organization. *Health Care Finance Rev* 1997;18:51–76.
- 19 Yabroff RK, Brown R, Halpern M. Breast cancer epidemiology, prevention and costs of care. Implications for disease management programmes. *Dis Manage Health Outcomes* 2000;4:197–210.
- 20 Yabroff RK, Warren LJ, Brown ML. Costs of cancer care in the USA: a descriptive review. *Natural Clinical Practice Oncology* 2007;11:643–56.
- 21 Wai ES, Trevisan CH, Taylor Su Malfairet, et al. Health system costs of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;65:233–40.
- 22 Bradley CJ, Given C, Baser O, et al. Influence of surgical and treatment choices on the cost of breast cancer care. *Eur J Health Econom* 2003;4:96–101.
- 23 Will BP, le Petit C, Berthelot J-M, et al. Diagnostic and therapeutic approaches for nonmetastatic breast cancer in Canada and their associated costs. *Br J Cancer* 1999;79:1428–36.
- 24 Rao S, Kubisiak J, Gilden D. Cost of illness associated with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment* 2004;83:25–32.
- 25 Will BP, Berthelot JM, Petit C, et al. Estimates of life – time costs of breast cancer treatment in Canada. *Eur J Cancer* 2000;36:724–35.
- 26 Remák E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004;91:77–83.
- 27 Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin to first line chemotherapy for HER-2 over-expressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98(abstract 377).
- 28 Du XL, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4636–42.
- 29 Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Re: Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1826–27.
- 30 Hassett MJ, O Malley AJ, Pakes JR, et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1108–17.
- 31 Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Mongr* 1994;16:191–7.
- 32 Edlund B, Sneed NV. Emotional responses to the diagnosis of cancer: age-related comparisons. *Oncol Nurs Forum* 1989;16:691–7.
- 33 Arndt V, Merx H, Stürmer T, et al. Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer* 2004;40:673–80.
- 34 Lauzier S, Maunsell E, De Koninck M, et al. Conceptualization and sources of costs from breast cancer: Findings from patient and caregiver focus groups. *Psycho-oncology* 2005;14:351–60.
- 35 Grunfeld E, Doung C, Whelean T, et al. Family caregiver burden: results of longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *Can Med Ass J* 2004;170:1795–801.

- 36 Ballard Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:716–26.
- 37 Crivellari D, Aapro M, Leonard Robert, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;14:1882–90.
- 38 Koh HK, Judge MCh, Ferrer B, et al. Using public health data systems to understand and eliminate cancer disparities. *Cancer Causes Control* 2005;16:15–26.
- 39 Warren J, Brown M, Fay M et al. Costs of treatment for elderly women with early-stage breast cancer in fee-for-service settings. *J Clin Oncol* 2002;20: 307–31.
- 40 Barlow WE, Taplin SH, Yoshida CK, et al. Cost comparison of mastectomy versus breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:447–55.
- 41 Chirikos Thomas N. Cancer Economics: On variations in the costs of treating cancer. *Cancer Economics* 2002;51:59–66.
- 42 Taplin SH, Barlow W, Urban N, et al. Stafe, age, comorbidity and direct costs of colon, prostate and breast cancer care. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:417–26.
- 43 Drummond M. Cost-of-illness studies: a major headache? *Pharmacoeconomics* 1992;2:1–4.
- 44 Mrozek JR, Taylor LO. What determines the value of life? A meta-analysis. *J Policy Analysis Management* 2002;21:253–70.
- 45 Rice DP, Hodgson TA. The value of human life revisited. *Am J Public Health* 1982;72:536–38.
- 46 Landefeld JS, Seskin EP. The economic value of life: linking theory to practice. *Am J Public Health* 1982;72:555–66.
- 47 Mishan EJ, Evaluation of life and limb: a theoretical approach. *J Political Economy* 1971;79:687–705
- 48 Oliva J, Lobo F, Lopez-Bastida J, et al. Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain. *Eur J Health Econom* 2005;6:309–13.
- 49 Koopmanschap MA, van Ineveld BM. Towards a New Approach for Estimating Indirect Costs of Disease. *Soc Scie Med* 1992;34:1005–10.
- 50 Hodgson TA, Meiners MR. Cost of illness methodology: A guide to current practices and procedures. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1982;60:429–62.
- 51 Rice DP, Kelman S, Miller LS, et al. The economic costs of alcohol and drug abuse and mental illness, 1985 Rockville: National Institute on Drug Abuse, 1990.
- 52 Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health* 1967;57:424–40.
- 53 Hodgson TA. The state of the art of cost-of-illness studies. *Advances Health Economics Health Services Res* 1983;4:129–64.
- 54 Johannesson M, Karlsson G. *J Health Economics* 1996;16:249–55.
- 55 Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, et al. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Economics* 1995;14:171–89.
- 56 Pagano E, Brunetti M, Tediosi F, et al. Costs of diabetes: a methodological analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 1999;15:583–95
- 57 Rothermich EA, Pathak DS. Productivity-cost controversies in cost-effectiveness analysis: review and research agenda. *Clin Ther* 1999;21:255–67
- 58 Segel JE. Cost-of-illness studies-a primer. RTI-UNC Center of Excellence in a Health Promotion Economics, 2006. www.rti.org/pubs/CO/_Primer.pdf
- 59 Hodgson TA. Annual costs of illness versus lifetime costs of illness and implications of structural change. *Drug Information J* 1988;22:323–41.
- 60 Etzioni R, Riley GF, Ramsey SD, et al. Measuring costs: administrative claims data, clinical trials, and beyond. *Med Care* 2002;40:63–72.
- 61 Brown ML, Lipscomb J, Snyder C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Publ Health* 2001;22:91–113.
- 62 Brown ML, Riley GF, Schussler N, et al. Estimating health care costs related to cancer treatment from SEER-Medicare data. *Medical Care* 2002;40:104–17.
- 63 Barron John J, Quimbo Ralph, Nikam Prashant T, et al. Assessing the economic burden of breast cancer in a US managed care population. *Breast Cancer Res Treat* 2007;109:367–77.
- 64 Polder JJ, Meerding WJ, Bonneux L, et al. A cross-national perspective on cost of illness. *Eur J Health Econom* 2005;50:223–32.
- 65 Dolan P, Togerson DJ, Wolstenholme J. Costs of breast cancer treatment in the United Kingdom. *The Breast* 1999;8:205–07.
- 66 Cocquyt V, Moeremans K, Annemans L, et al. Long-term medical costs of postmenopausal breast cancer therapy. *Annals Oncol* 2003;14:1057–63.
- 67 Tabar L, Fagerberg G, Day NE, et al. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet* 1992;339:412–14.
- 68 Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996;276:1252–8.
- 69 Lamerato L, Havstad S, Gandhi S, et al. Economic burden associated with breast cancer recurrence. American Cancer Society, 2006.
- 70 Karnon J, Kerr GR, Jack W, et al. Health care costs for the treatment of breast cancer recurrent events: estimates from a UK-based patient-level analysis. *Br J Cancer* 2007;97:470–85.
- 71 Hayman JA, Langa KM. Estimating the costs of caring for the older breast cancer patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;255–60.
- 72 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66
- 73 Huntingt. ???doplnit jméno??? Variations in Charles for two major breast cancer surgeries, US, 1996. *Oncology* 1998;12: 889,893–96,901–02.
- 74 Charleson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- 75 Lidgren M, Wilking N, Jonsson B. Cost of breast cancer in Sweden in 2002. *Eur J Health Econ* 2007;8:5–15.
- 76 Yabroff KR, Davis WW, Lamont EB, et al. Patient time costs associated with cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:14–23.
- 77 Martee L, Hensley L, Dowell J, et al. Economic outcomes of breast cancer survivorship: CALGB study 79804. *Breast Cancer Res Treatment* 2005;91:153–61.
- 78 Lidgren M, Wilking Nils, Jönsson B, et al. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technology Assesment Health Care* 2007;23:2,223–31.
- 79 Arozullah MA, Calhoun EA, Wolf M, et al. The financial burden of cancer: estimates from a study of insured women with breast cancer *J Support Oncol* 2004;2:227–78.
- 80 Stommel M, Given CW, Given BA. The cost of cancer home care to families. *Cancer* 1993;71:1867–74.
- 81 Statistics Sweden. 331-Per cent of population in the labour force. Statistical Yearbook of Sweden 2006. Stockholm: Statistics Sweden. 2005.
- 82 Spelten ER, Verbeek JH, Uitterhoeve AL, et al. Cancer, fatigue and the return of patients to work: a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003;39:1562–7.
- 83 Drolet M, Maunsell E, Mondor M, et al. Work absence after breast cancer diagnosis: a population-based study. *CMAJ* 2005;173 (7).