

Н. І. ЛУХОВИЦЬКА<sup>1,2</sup>, Н. В. БЕЗДІТКО<sup>3</sup>, Л. Я. ВАСИЛЬЄВ<sup>1</sup>, Н. С. ПІДЧЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

<sup>3</sup> Харківський національний фармацевтичний університет

## КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ РЕЦИДИВІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ТИРОЇДНОГО РАКУ

### CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF METHODS OF DIAGNOSIS OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER RELAPSES

Відомо, що диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи. В середньому він складає 1,0–2,2 % всіх злоякісних новоутворень [1]. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать про збільшення захворюваності на рак щитоподібної залози (РЩЗ) у багатьох регіонах світу в 1,3–2,0 разу. В 10 разів зросла захворюваність на папілярний РЩЗ серед осіб, які в дитячому віці перебували на території, що постраждала в результаті аварії на Чорнобильській АЕС [1].

В Україні, як і в усьому світі, відзначається тенденція до збільшення витрат у системі охорони здоров'я при обмеженні можливостей державного фінансування [2]. Це пов'язано як зі створенням нових лікарських препаратів, появою нових технологій лікування захворювання, так і з використанням нових, вискоєфективних методів діагностики, які мають дуже високу вартість, але дозволяють зберегти життя і здоров'я більшості хворих [3].

Рациональне використання обмежених ресурсів охорони здоров'я має бути спрямоване на застосування у клінічній практиці найбільш ефективних сучасних діагностичних технологій, обмеження застосування малоефективних технологій, а також високівартісних методів лікування без належних показань до їх використання та без підтвердження їх клініко-економічної доцільності [4]. Зниження вартості діагностичного обстеження, з одного боку, може дозволити істотно зменшити витрати на лікування онкологічних хворих, з іншого — зниження якості обстеження може призводити до зменшення ефективності терапії, збільшення частоти рецидивів онкозахворювання, і як наслідок, до скорочення тривалості життя цього контингенту хворих та значних економічних втрат з боку суспільства [5].

Метою дослідження було створення найбільш ефективного та економічно вигідного діагностичного комплексу для виявлення рецидивів та метастазів ДРЩЗ шляхом вивчення фармакоекономічних характеристик імунометричного та променевого методів діагностики.

Джерелом для математичного моделювання результатів стали дані клінічних досліджень,

проведених у ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» у 2012–2014 рр.

У дослідження було включено 45 хворих із рецидивом тироїдного раку, який було встановлено через 1–3 роки після завершення протипухлинного лікування. Рецидиви тироїдного раку мали як локальний характер у ділянці ший, так і віддалений — у вигляді метастазів у лімфовузлах середостіння та в паренхіму легень. Серед них 37 жінок (82,2 %) та 8 чоловіків (17,8 %).

Вік хворих на момент встановлення діагнозу коливався від 12 до 62 років (серед чоловіків) та від 23 до 64 років (серед жінок). Медіана віку склала 45 та 49 років відповідно. Вікові особливості хворих свідчать про поширення рецидивів раку серед хворих працездатного віку.

При вивченні гістологічних варіантів тироїдного раку було встановлено: папілярний варіант — у 38 пацієнтів (84,4 %); папілярний рак, фолікулярний варіант — у 4 пацієнтів (8,9 %); фолікулярний варіант — у 3 пацієнтів (6,7 %).

Усі хворі досліджуваної групи були розподілені за клінічними стадіями захворювання згідно з класифікацією за TNM: I стадія — 21 пацієнт (46,7 %), II — 3 пацієнти (6,7 %), III — 15 пацієнтів (33,3 %) IV — 6 пацієнтів (13,3 %).

Було використано такі методи дослідження.

1. Визначення рівня тироглобуліну, антитіл до тироглобуліну, тиреотропного гормону в сироватці крові, проводили натщесерце після досягнення гіпотиреозу шляхом відміни супресивної гормонної терапії левотироксином протягом 4–6 тижнів.

2. Ультразвукове дослідження ший виконували у всіх хворих на ультразвуковому апараті Acuson XP-135 (США) за допомогою лінійного датчика (частота 6,5–10,1 СГц). За можливості для верифікації наявності метастазів та рецидивів РЩЗ УЗ-дослідження доповнювали ТАПБ в умовах УЗ-візуалізації ураженої зони та положення інструмента. Мінімальний розмір рецидивної та/або метастатичної тироїдної тканини складав 3 мм, що було виявлено при УЗ-дослідженні та проведенні ТАПБ.

3. Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини проводилась на мультиспіральному комп'ютерному томографі «Aqullion 16» (Toshiba) кроком 2 мм у спіральному режимі після болюсного

введення контрасту. Променеве навантаження на пацієнта складало 3,4 мЗв.

4. Сцинтиграфія тіла з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA.

Перед проведенням сцинтиграфії пацієнту внутрішньовенно вводили  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA активністю від 400 до 600 МБк (променеве навантаження дорівнює від 2,3 до 3,5 мЗв) в об'ємі введення 0,7–1,0 мл. Дослідження виконували з використанням томографічної гамма-камери ОФЕКТ-1 (виробник СКТБ «Оризон», випуск 2002 р.). Візуалізація здійснювалась у статичному режимі тричі: через 20, 60, 165 хв у положенні «на спині» або «сидячи» у передній та задній прямих проекціях.

5. Сцинтиграфія тіла на «залишкових» активностях після лікування  $^{131}\text{I}$ -натрію йодидом.

Радіоїод вводиться пацієнтам перорально за умов стаціонарного лікування в індивідуально визначених активностях. Постлікувальну сцинтиграфію всього тіла на «залишкових» активностях проводили через 72–100 год після перорального введення радіоїоду при даних поверхневої дозиметрії 1,0 мЗв на тіло і 0,1 мЗв на щитоподібну залозу у передній та задній прямих проекціях (при необхідності — у бічних проекціях) до накопичення 20 000 імпульсів на екрані гамма-камери «Ohio-nuclear» series 160 з високоенергетичним коліматором (США).

Клініко-економічний аналіз проведений методом «витрати-ефективність» із використанням моделювання шляхом побудови «дерева рішень».

Важливим показником ефективності лікування ДРЦЗ є рівень тироглобуліну (ТГ). Тироглобулін — це йодистий глікопротеїн, що виробляється тироцитами. Тому у хворих після хірургічного лікування та досягнення тироїдної абляції рівень цього показника повинен спостерігатися невизначуваним або низьким (до 2 нг/мл). Саме тому особливо важливого сенсу визначення ТГ набуває при моніторингу пацієнтів [6].

Вважають, що у вилікуваних пацієнтів рівень ТГ від невизначуваного 0,01 до 2 нг/мл свідчить про відсутність рецидиву захворювання, а його підвищення може бути єдиною ознакою метастазування ДРЦЗ в оперованих хворих, навіть при негативних клінічних та сцинтиграфічних дослідженнях [7, 8]. Саме тому як критерій ефективності діагностики в цьому дослідженні розглядали пацієнтів із підвищеним рівнем ТГ  $\geq 2,1$  нг/мл, у яких кожна стратегія дозволяє виявити рецидиви і метастази.

Для візуалізації рецидивів ДРЦЗ у ділянці шії важливим діагностичним методом є ультразвукове дослідження (УЗД), яке займає провідне місце у виявленні метастазів та/або рецидивів тироїдного раку завдяки його простоті, необтяжливості для хворого, доступності та економічності.

При побудові моделі «дерева рішень» у цьому дослідженні розглядався такий алгоритм діагностики.

При першій стратегії усім пацієнтам із підвищеним рівнем ТГ  $\geq 2,1$  нг/мл спочатку проводиться УЗД шії з ТАПБ. При позитивному результаті дослідження (виявлення рецидиву та/або метастазу ДРЦЗ) діагностичне обстеження закінчується і пацієнт переходить до етапу

лікування. Якщо результат УЗД негативний (наявність рецидиву та/або метастазу виявити не вдалося), пацієнтам проводиться КТ ОГК. При позитивному результаті дослідження (виявлення рецидиву та/або метастазу ДРЦЗ) діагностичне обстеження закінчується. Якщо результат КТ негативний (наявність рецидиву та/або метастазу виявити не вдалося), пацієнтам проводиться сцинтиграфія з лікувальною активністю радіоїоду ( $^{131}\text{I}$  натрію йодидом) в умовах стаціонарного лікування.

При другій стратегії усім пацієнтам з підвищеним рівнем ТГ спочатку проводиться УЗД шії. При позитивному результаті дослідження (виявлення рецидиву та/або метастазу ДРЦЗ) діагностичне обстеження закінчується. Якщо результат УЗД негативний (наявність рецидиву та/або метастазу виявити не вдалося), пацієнтам проводиться сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA. При позитивному результаті дослідження (виявлення рецидиву та/або метастазу ДРЦЗ) діагностичне обстеження закінчується. Якщо результат сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA негативний (наявність рецидиву та/або метастазу виявити не вдалося), пацієнтам проводиться КТ ОГК. При позитивному результаті дослідження (виявлення рецидиву та/або метастазу ДРЦЗ) діагностичне обстеження закінчується. Якщо результат КТ негативний (наявність рецидиву та/або метастазу виявити не вдалося), пацієнтам проводиться сцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$ .

Таким чином, при першій діагностичній стратегії для виявлення рецидиву та/або метастазу у частини пацієнтів досить проведення одного виду діагностичного дослідження, у частини — двох, а ще у кількох пацієнтів — трьох методів діагностики.

При другій діагностичній стратегії для виявлення рецидиву та/або метастазу у частини пацієнтів досить проведення одного виду діагностичного дослідження, у частини — двох, у кількох пацієнтів — трьох методів діагностики, а ще у кількох пацієнтів — чотирьох методів діагностики.

Для вирішення питання, яка з двох стратегій діагностики є економічно вигіднішою, на підставі моделі «дерева рішень» розраховували загальну вартість діагностики 100 пацієнтів, визначали загальну кількість діагностованих рецидивів та/або метастазів, а потім визначали коефіцієнт CER.

Побудова моделі і розрахунок витрат на 100 пацієнтів (стандартна кількість хворих при проведенні математичного моделювання) проводилися на підставі таких клінічних даних. У 45 пацієнтів було виявлено підвищення рівня ТГ. З них у 10 пацієнтів (22,2 %) наявність рецидиву та/або метастазу вдалося встановити при проведенні УЗД шії, у 16 пацієнтів (34,5 %) — при поєднанні УЗД шії з ТАПБ на першому етапі діагностики. Тобто у 26 (56,7 %) з 45 хворих рецидив тироїдного раку виявлено в ділянці шії ультразвуковим методом діагностики.

На другому етапі діагностики з 19 пацієнтів із негативним результатом УЗД, завдяки проведенню сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA, наявність рецидиву та/або метастазу вдалося встановити у 6 хворих (31 %).

Наявність рецидиву та/або метастазу у 9 із 13 (69 %) пацієнтів дозволила виявити КТ ОГК.

Ще у 3 пацієнтів наявність рецидиву та/або метастазу була виявлена при проведенні сцинтиграфії з <sup>131</sup>I. В одного пацієнта за наявності підвищеного рівня ТГ жодним з методів виявити рецидив та/або метастаз не вдалося.

При проведенні клініко-економічних розрахунків ми враховували витрати на проведення кожної діагностичної процедури, включаючи вартість витратних матеріалів, необхідних для проведення обстеження, амортизацію устаткування й оплату праці лікаря-дослідника (за станом на 1.09.2014 р.).

Враховувалося, що вартість ультразвукового дослідження ділянки шиї складає 44 грн; УЗД шиї у поєднанні з ТАПБ — 350 грн; сцинтиграфія з <sup>99m</sup>Tc-(V)DMSA — 170 грн; КТ ОГК (з урахуванням вартості контрасту) — 1000 грн, а сцинтиграфія усього тіла з <sup>131</sup>I (з урахуванням вартості препарату і перебування пацієнта в стаціонарі під час проведення дослідження) — 2811 грн (табл.).

Загальні витрати на діагностику рецидиву у 100 пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ складуть 94 849,5 грн, а витрати на виявлення рецидиву в одного хворого — 967,8 грн. Прогнозовані результати діагностики рецидиву у пацієнтів з ДРЩЗ при другому

варіанті діагностичного алгоритму (з включенням методу сцинтиграфії з <sup>99m</sup>Tc-(V)DMSA) представлені на рис.

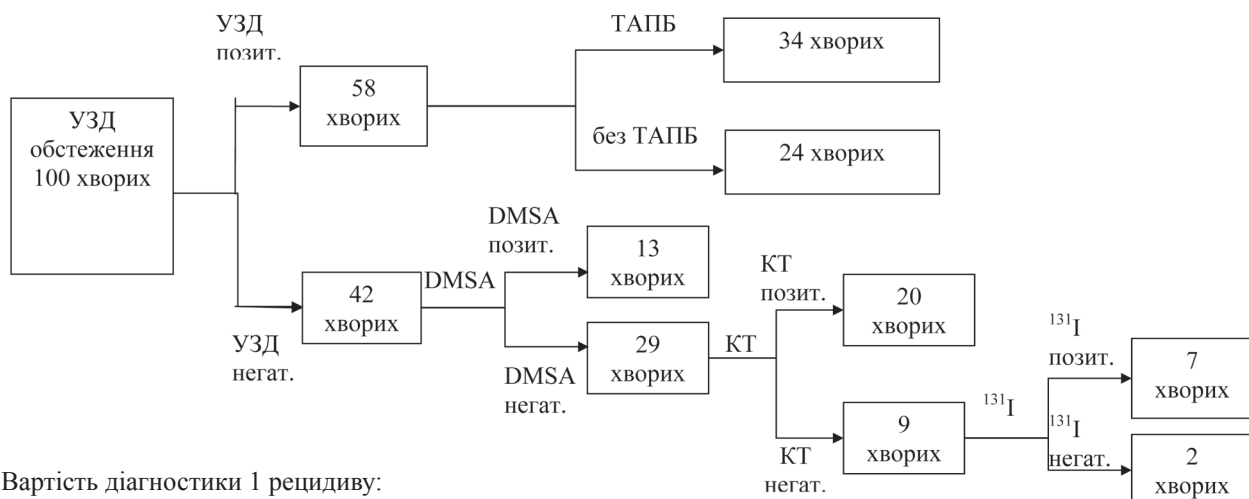
Таким чином, встановлено, що показник рівня тироглобуліну більше за 2,1 нг/мл є чутливим діагностичним тестом для виявлення рецидивів у хворих на тироїдний рак. У результаті клініко-економічного дослідження встановлено, що введення сцинтиграфічного дослідження з <sup>99m</sup>Tc-(V)DMSA в діагностичний алгоритм виявлення рецидивів у пацієнтів з ДРЩЗ дозволяє раціональніше витратити грошові ресурси на діагностику рецидивів захворювання у цієї категорії хворих.

Проаналізовано фармакоекономічні характеристики імунометричного та променевого методів діагностики рецидивів та метастазів ДРЩЗ і розроблено програму постлікувального моніторингу хворих, що охоплює послідовне визначення стимульованого рівня ТГ і АгТГ, УЗД шиї, рентгенологічне дослідження легень, сцинтиграфію з <sup>99m</sup>Tc-(V)DMSA і, за необхідності, КТ ОГК та сцинтиграфію з радіоїодом. Застосування створеного діагностичного алгоритму дозволяє знизити вартість діагностичного комплексу на 18 %.

Таблиця

Витрати на діагностику рецидиву та/або метастазу ДРЩЗ при використанні різних схем діагностики

Метод діагностики	Вартість методу (грн)	Кількість обстежених пацієнтів	
		Схема 1	Схема 2
УЗД шиї	44	100	100
УЗД + ТАПБ	350	34	34
Сцинтиграфія з <sup>99m</sup> Tc-(V)DMSA	170	0	42
КТ органів грудної порожнини (з урахуванням вартості контрасту)	1000	42	29
Сцинтиграфія з <sup>131</sup> I (з урахуванням вартості перебування в стаціонарі)	2811	13	9
Загальна вартість обстеження 100 пацієнтів за схемою 1, грн	–	–	94849,5
Загальна вартість обстеження 100 пацієнтів за схемою 2, грн	–	–	77743,5
CER схема 1	–	–	967,8
CER схема 2	–	–	793,3



Вартість діагностики 1 рецидиву:

$$(100 \times \text{УЗД} + 34 \times \text{ТАПБ} + 42 \times \text{DMSA} + 29 \times \text{КТ} + 9 \times {}^{131}\text{I}) : 98 = 793,3 \text{ грн}$$

Рис. Алгоритм діагностики рецидиву після проведеного лікування у хворих на тироїдний рак, у яких рівень ТГ перевищує 2,1 нг/мл (друга стратегія діагностики)

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Мужичук О. В. Рак щитовидної залози та особливості фонові тиреоїдної паренхіми (двадцятип'ятирічне дослідження) / О. В. Мужичук, Н. І. Афанасьєва, В. В. Мужичук // Вісн. ХНУ ім. В. Н. Каразіна. Сер. медицина. — 2009. — № 855, вип. 17. — С. 39–46.
2. Лехан В. Система фінансування здравоохранения в Україні и пути ее реформирования / В. Лехан, В. Рудый, С. Шишкин. — World Health Organization, 2007. — 42 с.
3. Расходы на здравоохранение в Украине. Статистика в Украине, 2010. — Режим доступа: <http://dibit.ru/statistics/who/ukr/health.html>. — Назва з екрану.
4. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы / Eds M. V. Garrido, F. B. Kristensen, C. P. Nielsen, R. Busse. — World Health Organization, 2010. — 216 p.
5. Ягудина Р. И. Фармакоэкономика в онкологии / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аринина. — М. : Практика, 2011. — 424 с.
6. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer / C. Spencer, S. Fatemy, P. Singer et al. // Thyroid. — 2010. — Vol. 20. — P. 587–595.
7. Pacini F. Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Pacini, M. G. Castagna, L. Brilli, G. Pentheroudakis // Ann. of Oncology. — 2012. — Vol. 23. — P. 110–119.
8. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer / M. Torlontano, U. Crocetti, L. D'Aloiso et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148, N 1. — P. 19–24.

**Резюме.** Проведены фармакоэкономический анализ методов выявления рецидивов и/или метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЦЖ) и сравнительная оценка экономической целесообразности двух стратегий диагностики рецидивов у 45 пациентов.

Пациентам с повышенным уровнем ТГ более чем 2,1 нг/мл последовательно проводят УЗИ шеи, сцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -(V) DMSA, КТ ОГК и сцинтиграфию с лечебными активностями  $^{131}\text{I}$ .

Удешевление стоимости диагностики рецидива и/или метастазов ДРЦЖ при использовании предложенной схемы объясняется тем, что для выявления рецидивов и/или метастазов используют значительно менее дорогостоящий метод сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA, а необходимость использовать самый дорогой из всех диагностических тестов — сцинтиграфию с  $^{131}\text{I}$  — возникает у небольшого числа пациентов.

Таким образом, введение исследования с  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA в диагностический алгоритм выявления рецидива у пациентов с ДРЦЖ позволяет снизить стоимость диагностического комплекса на 18 %.

**Ключевые слова:** дифференцированный рак щитовидной железы, диагностика, клинико-экономический анализ.

**Summary.** A pharmacoeconomic analysis of methods for detecting recurrences and / or metastases of differentiated thyroid cancer was performed and a comparative evaluation of the economic feasibility of the two strategies of relapse diagnosis of 45 patients was carried out.

Patients with elevated thyroglobulin more than 2.1 ng / ml are consistently performed neck ultrasound, scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA, computed tomography of the chest and scintigraphy with medical activities  $^{131}\text{I}$ .

Reduction in the cost of diagnosis of recurrence and / or metastasis of DTC with using the proposed scheme is due to the fact that for the detection of recurrence and / or metastases the method of scintigraphy  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA of much less value is used, and the need to use one the most expensive of all the diagnostic tests — scintigraphy with  $^{131}\text{I}$  occurs for a small number of (few) patients.

Thus, the administration of study with  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA into a diagnostic algorithm of relapse detection of patients with DTC reduces the value of the diagnostic complex by 18 %.

**Keywords:** Differentiated thyroid cancer, diagnosis, clinical and economic analysis.