

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Аманкулова Жандос Муктаровича на тему «**Оптимизация современных лучевых методов исследования в диагностике колоректального рака**», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»

### **Актуальность темы исследования**

Колоректальный рак (КРР) является третьим наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием в мире и четвертой ведущей причиной онкологической смертности, что составляет около 1,4 миллиона новых случаев в год и около 700 000 летальных исходов (Bray F., 2018). По данным Международного агентства по изучению рака во всем мире наблюдается рост показателей заболеваемости и смертности от КРР (Williams R., 2016; Bray F., 2018; Onyiah E.F., 2019), в том числе и в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Onyiah E.F., 2019).

По данным GLOBOCAN 2018 Казахстан имеет самые высокие показатели заболеваемости и смертности от КРР среди стран Центральной Азии (Bray F., 2018). В Казахстане, КРР занимает четвертое место в структуре злокачественных новообразований и является третьей наиболее частой причиной онкологической смерти. Показатели заболеваемости КРР в стране за последние годы увеличились, при этом показатели смертности от КРР остаются на высоком уровне.

Несмотря на организованный скрининг КРР в Казахстане с 2011 года, отмечается низкий уровень выполнения скрининга с применением фекального иммунохимического теста (ФИТ) и низкий охват эндоскопическим исследованием лиц с положительным результатом теста. Основной причиной низкого охвата является отказ ФИТ положительных обследуемых от углубленной диагностики (Кайдарова Д.Р., 2019). При этом эндоскопическая колоноскопия является золотым стандартом в диагностике новообразований толстой кишки и проведение скрининга данным методом снижает смертность от КРР на 68% (Brenner H., 2014). Однако, одним из недостатков данного метода является инвазивность метода и возможный риск развития осложнений, основными из которых являются кровоизлияние и перфорация кишки.

Альтернативой эндоскопическому исследованию толстой кишки является компьютерно-томографическая колонография (*КТ колонография*). Проведенные рандомизированные, многоцентровые исследования и мета-анализы показали, что КТ колонография диагностирует КРР и полипы толстой кишки с такой же высокой точностью как эндоскопическая колоноскопия (De Naan M.C., 2011; Pickhardt P.J., 2012; Shirley L., 2013). Эффективность применения КТ колонографии в скрининге КРР зависит от многих факторов, таких как добровольное участие населения в скрининге, частота выявления полипов, низкий риск развития тяжелых осложнений. Данные показатели зависят от отношения бессимптомного населения к профилактическим обследованиям и имеют выраженное географическое и

социокультурное различие. На сегодняшний день отсутствуют научные данные о результативности применения КТ колонографического скрининга у бессимптомного населения в Центрально-Азиатском регионе.

В последние годы широко обсуждается важность методов определения группы риска развития при проведении скрининга КРР. Особенно большой интерес представляет тест по определению активности натуральных киллеров (НК) в определении риска возникновения КРР (Tang Y.P., 2020). В зарубежной и отечественной литературе до настоящего времени нет опубликованных данных о возможностях данного теста в формировании группы риска развития КРР у бессимптомного населения среднего риска.

Для выбора эффективной тактики лечения рака прямой кишки (РПК) важное значение имеет точное определение местной распространенности опухоли и наиболее информативным методом предоперационного стадирования является магнитно-резонансная томография (МРТ) (São Julião G.P., 2017). Большинство проведенных исследований по оценке диагностической точности МРТ в определении стадии РПК, были проведены на высокопольных МРТ аппаратах, с напряженностью магнитного поля до 1,5 Тесла (Т). МРТ при более высокой напряженности магнитного поля (3 Т и выше) может улучшить диагностические возможности МРТ в определении стадии РПК, так как 3Т МРТ, теоретически, имеет не менее чем двукратное увеличение отношения сигнал/шум по сравнению с аппаратами МРТ с более низкой напряженностью магнитного поля.

Таким образом, из вышесказанного следует, что проведение исследования по изучению современных лучевых методов исследования в диагностике КРР и способов формирования группы высокого риска развития рака толстой кишки даст новые результаты, позволяющие оптимизировать государственную программу скрининга КРР.

**Цель исследования** - улучшение диагностики колоректального рака с применением современных лучевых методов исследования.

**Задачи исследования:**

1. Изучить показатели заболеваемости и смертности от рака толстой кишки в Казахстане за десятилетний период, охватывающий 5 лет до и 5 лет после внедрения государственной программы скрининга колоректального рака с определением географических регионов и возрастных групп с высокими показателями заболеваемости и смертности.

2. Оценить возможности компьютерно-томографической колонографии в ранней диагностике колоректального рака у бессимптомного населения географической области Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

3. Определить диагностическую ценность теста по определению активности натуральных киллеров в качестве инструмента формирования группы высокого риска развития колоректального рака у бессимптомного населения.

4. Изучить информативность сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки и предиктивные возможности метода в определении гистологического типа опухоли.

**Объекты исследования:**

- данные 26422 зарегистрированных случаев колоректального рака и 15835 летальных случаев от рака толстой кишки из базы Электронного регистра онкологических больных и Комитета по статистике Министерства Национальной экономики Республики Казахстан;

- данные 593 участников исследования, прошедших скрининг колоректального рака с применением КТ колонографии;

- образцы крови 354 участников скрининга колоректального рака для проведения иммуноферментного анализа на определение активности НК клеток;

- данные мультипараметрической сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии 86 пациентов раком прямой кишки.

**Предмет исследования:**

- стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака в Казахстане за десятилетний период;

- частота выявления колоректального рака и прогрессирующих аденом у бессимптомного населения при проведении скрининга с применением КТ колонографии;

- уровень интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), продуцируемый НК клетками;

- корреляция между данными сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии и патоморфологического исследования.

**Методы исследования:**

- радиологический (КТ колонография, сверхвысокопольная магнитно-резонансная томография); эндоскопический (колоноскопия); лабораторный (стимуляция НК клеток с последующим ИФА анализом); морфологический (гистологическое исследование); статистический анализ.

**Научная новизна:**

Впервые изучены показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака в Казахстане за период, охватывающий 5 лет до и 5 лет после внедрения государственной программы скрининга рака толстой кишки в сравнительном аспекте.

Впервые проведен скрининг бессимптомного населения на раннюю диагностику колоректального рака с применением компьютерно-томографической колонографии в географической области Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

Впервые изучена ассоциация между активностью натуральных киллеров периферической крови и риском развития колоректального рака и прогрессирующих аденом толстой кишки у бессимптомного населения.

Определена диагностическая значимость сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки и предиктивная возможность метода в определении гистологического типа опухоли.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

Стандартизированные показатели заболеваемости колоректальным раком за период 2006-2015 годы увеличились при снижении показателей смертности, с наиболее высокими показателями в Северных регионах Казахстана и г. Алматы с превалированием в возрастной группе старше 50 лет.

Компьютерно-томографическая колонография – высокоинформативный метод ранней и уточняющей диагностики колоректального рака с высокой диагностической точностью в выявлении колоректальных неоплазий, с высокими показателями добровольного участия бессимптомного населения в скрининге и этапах углубленной диагностики.

Активность натуральных киллеров имеет высокое предиктивное значение при колоректальных неоплазиях с возможностью формирования группы высокого риска развития колоректального рака у бессимптомного населения.

Сверхвысокопольная магнитно-резонансная томография – высокоинформативный метод оценки местной распространенности рака прямой кишки с возможностью определения гистологического типа опухоли.

### **Практическая значимость работы:**

Применение КТ колонографии в качестве первичного метода ранней диагностики рака толстой кишки улучшает диагностику колоректального рака и прогрессирующих аденом толстой кишки.

Определение активности натуральных киллеров позволяет сформировать группу высокого риска возникновения колоректального рака и прогрессирующих аденом у бессимптомного населения.

Сверхвысокопольная магнитно-резонансная томография позволяет определить местную распространенность рака прямой кишки с высокой диагностической точностью с определением гистологического типа опухоли, что имеет важное значение в выборе тактики лечения.

### **Выводы:**

1. С 2006 г. по 2015 г. заболеваемость КРР в Казахстане увеличилась на 14,2%, при снижении показателей смертности на 12,2% ( $p=0,001$ ) с тенденцией к улучшению показателей после внедрения государственной программы скрининга колоректального рака, с выявлением высоких показателей в Северных регионах Казахстана и в г. Алматы и превалированием заболеваемости в возрасте старше 50 лет (88% всех зарегистрированных случаев КРР).

2. КТ колонография обладает высокой специфичностью (97,4%), негативным предиктивным значением (99,7%) и точностью (97,1%) в диагностике колоректального рака. Применение КТ колонографии позволяет улучшить диагностику колоректального рака (3,0%, 18/593) и прогрессирующих аденом (7,1%, 42/593) у бессимптомного населения географического региона с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

3. Активность натуральных киллеров статистически достоверно ниже у пациентов КРР (140 пг/мл,  $p<0,05$ ) и прогрессирующими аденомами (392,0 пг/мл), с высоким негативным предиктивным значением (96,4%) и 73,4% диагностической

точностью теста в диагностике колоректальных неоплазий, что позволяет использовать метод для формирования группы высокого риска развития колоректального рака для последующей углубленной диагностики.

4. Сверхвысокопольная мультипараметрическая магнитно-резонансная томография – высокоинформативный метод оценки местной распространенности рака прямой кишки с высокой специфичностью (94,1%) и чувствительностью (87,9%) в оценке Т стадии опухоли прямой кишки, высокой чувствительностью (83,4%) и специфичностью (80,4%) в оценке N стадии при раке прямой кишки и возможностью определения гистологических типов опухоли ( $p \leq 0,05$ ).

#### **Личный вклад докторанта:**

Все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну получены автором лично. Автором лично проведены все радиологические методы исследования, включающие КТ колонографию, магнитно-резонансную томографию, а также статистический анализ данных.

#### **Апробация результатов диссертации:**

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. VI-ом Съезде онкологов и радиологов Казахстана. Алматы, Казахстан, 27-28 апреля, 2017 г.

2. XV-ой Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины». Алматы, Казахстан, 19 мая, 2017 г.

3. XII Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology. Berlin, Germany, 20-22 сентября, 2017 г.

4. 101-ом Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов. Москва, Россия, 8-10 ноября 2017 г.

5. XIV-ой Международной научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов и молодых ученых «Молодежь, наука и инновации», в рамках программы главы государства Н.А. Назарбаева «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания», Актобе, Казахстан, 2018 г.

6. V-ой международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» в рамках международной конференции «Акановские чтения: актуальные вопросы медицины и здравоохранения». Алматы, Казахстан, 19 апреля 2018 г.

7. X-ом Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Сочи, Россия, 23 апреля 2018 г.

8. II-ой научно-практической конференции специалистов компьютерной и магнитно-резонансной томографии: «Роль КТ и МРТ исследований в онкологии и педиатрии». Алматы, Казахстан, 23-24 июня 2018 г.

9. XI-ом Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017». Москва, Россия, 23-25 мая, 2017 г.

10. Korean Congress of Radiology. Seoul, Korea, September 12-15, 2018.

11. European Congress of Radiology. Vienna, Austria. 27 февраля - 3 марта, 2019 г.

12. II-ом Международном научном съезде российских и зарубежных ученых «Современные исследования в гуманитарных и естественнонаучных отраслях». Таганрог, Россия, 18 октября 2019 г.

13. Международной научно-практической конференции «Онкология Казахстана: вчера, сегодня, завтра», Алматы, Казахстан, 10-11 декабря, 2020 г.

14. Внеочередном Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию АДИОР. Москва, Россия, 6-9 апреля 2021 г.

15. VIII Съезде онкологов и радиологов Казахстана с международным участием. Туркестан, Казахстан, 14-16 октября 2021 г.

16. Расширенном заседании кафедры «Визуальная диагностика» Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова. Протокол №2 от 7 сентября 2021 года.

#### **Сведения о внедрении:**

Методы виртуальной колоноскопии с использованием низкодозного протокола, сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии внедрены в практику отделения «Радиологии и ядерной медицины» Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, Жамбылском и Атырауском областных онкологических диспансерах.

#### **Публикации:**

Автором опубликованы всего 27 научных статей, из них по теме диссертации 16 научных работ:

- в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК - 4; в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в базе данных Web of Science Core Collection, Science Citation Index Expanded или в базе данных Scopus - 3; в материалах международных конференций - 7; в других научных изданиях - 2.

Получен патент на инновационное изобретение: Номер инновационного патента: 30740 от 25.12.2015 г. «Способ диагностики рака толстой кишки».

Разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Виртуальная колоноскопия». //Алматы, 2020 г.

#### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 138 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения, заключения, списка литературы из 253 источников, приложений. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 21 таблицей.