

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Паниной Александры Сергеевны
«Низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака
легкого», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по
специальности «6D110100-Медицина»

Научные консультанты:

Кайдарова Д.Р., д.м.н., академик НАН РК

Жолдыбай Ж.Ж., д.м.н., профессор

Зарубежный научный консультант:

Тюрин И.Е., д.м.н., профессор

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Паниной Александры Сергеевны на тему **«Низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака легкого»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»

Актуальность темы исследования

Рак легкого представляет медицинскую и социальную проблему как во всем мире, так и в Казахстане. Актуальность проблемы связана с высокими показателями заболеваемости и смертности. Согласно мировым статистическим данным GLOBOCAN (2022) рак легкого является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием (12,4% от общего числа случаев) и основной причиной смерти в структуре онкопатологии (18,7% от общего числа случаев) (Bray F., 2024).

По статистическим данным онкологической службы Республики Казахстан (РК) за 2022 год рак легкого занимает второе ранговое место в структуре заболеваемости и первое в структуре смертности. Несмотря на тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности, остается высоким процент выявления рака легкого на поздних стадиях (74,2%) (Кайдарова Д.Р., 2022).

Для ранней диагностики рака легкого применялись рентгенография органов грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Однако проведенные международные исследования не доказали эффективность этих методов в раннем выявлении рака легкого (Adams J., 2023, Marshall H., 2013).

По результатам проведенных исследований мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения является информативным методом диагностики рака легкого (Sun K., 2021, Zhu L., 2023). Однако, ограничением является лучевая нагрузка на пациента при проведении исследования.

Так, для ранней диагностики рака легкого предлагается применение низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), позволяющей проводить диагностическое исследование условно здоровому населению, с дозой ионизирующего излучения не более 3 мЗв (Kim L., 2018).

Проведенные крупные рандомизированные исследования The National Lung Screening Trial (NLST) и Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek Study (NELSON) показали, что применение НДКТ в группах высокого риска, включающих курильщиков со стажем не менее 30 и 25 пачка-лет, приводит к снижению смертности от рака легкого на 20% и 44%, а выявляемость на первой стадии составила 63% и 40% (соответственно) (Aberle D., 2012, de Koning H., 2020).

Однако, несмотря на убедительные результаты NLST и NELSON, исследования по НДКТ в ранней диагностике рака легкого продолжают во

многих странах мира с целью оптимизации критериев отбора и повышения эффективности (Anuradha R., 2022).

Согласно данным метаанализа, чувствительность НДКТ в скрининге рака легкого колебалась от 68,5% до 93,8%, а специфичность от 73,4% до 99,2% (Reck M., 2023). Вариабельность этих значений обусловлена различиями в исследуемых популяциях, параметрах сканирования, критериях интерпретации изображений и кратности исследования, что подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования методики.

В улучшении ранней диагностики рака легкого с применением НДКТ изучаются возможности применения современных алгоритмов искусственного интеллекта. Согласно литературным данным, применение систем компьютерной диагностики на основе глубокого обучения для обнаружения легочных узлов (DL-CAD) улучшает диагностику рака легкого и сокращает время интерпретации результатов НДКТ (Ardila D., 2019, Zhang Y., 2022). Согласно опубликованным данным чувствительность различных систем DL-CAD находится в диапазоне от 61,61% до 98,10%, а показатель ложноположительных результатов составляет от 0,125 до 32 за одно сканирование (Gu Yu., 2023), что является ограничивающим фактором для единогласного внедрения элементов искусственного интеллекта при интерпретации НДКТ изображений. Факторами, влияющими на вариабельность вышеуказанных данных, являются различные модели глубокого обучения, качество изображения и разметки (Mastouri R., 2020, Park S., 2021, Cui X., 2021, Cellina M., 2023).

В связи с вышеизложенным изучение возможностей НДКТ в ранней диагностике рака легкого является актуальной проблемой и требует дальнейшего совершенствования методики с разработкой более точных алгоритмов анализа данных, включая применение искусственного интеллекта (DL-CAD).

Цель исследования: улучшить раннюю диагностику рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели заболеваемости и смертности от рака легкого в РК за 2009-2018 гг. с определением факторов риска.
2. Провести низкодозную компьютерную томографию легких условно здоровому населению в избранных регионах с высокой заболеваемостью и смертностью от рака легкого и радоновым загрязнением.
3. Определить диагностическую информативность низкодозной компьютерной томографии в ранней диагностике рака легкого с изучением лучевой семиотики патологических изменений легких.
4. Оптимизировать раннюю диагностику рака легкого с применением НДКТ и искусственного интеллекта на основе глубокого обучения (DL-CAD).

Методы исследования:

Радиологический метод: для раннего выявления рака легкого применялась низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки. Исследование проводилось с дозой ионизирующего излучения не более 1 мЗв, согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 августа 2022 года № ҚР ДСМ-90 об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к радиационно-опасным объектам». Сканирование выполнялось на мультиспиральном компьютерном томографе высокого разрешения с толщиной среза не более 1 мм и реконструкцией изображений в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях. Полученные изображения интерпретированы согласно классификации Lung-RADS.

Эпидемиологический метод: проведено проспективное когортное исследование среди условно здорового населения в регионах Казахстана с высокой заболеваемостью и смертностью от рака легкого, а также с повышенным уровнем радонового загрязнения. В исследование включены мужчины и женщины регионов с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака легкого, в возрасте от 50 до 75 лет независимо от статуса курения. Критерии исключения: наличие онкологического заболевания в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания, ограничивающие проведение НДКТ, вес пациентов более 140 кг. Участники исследования заполняли специально разработанные анкеты с информацией о демографических данных, факторах риска и медицинской истории.

Морфологический метод: гистологическое исследование. При выявлении подозрительных на злокачественность легочных узлов проводилась морфологическая верификация (хирургическое лечение, трансторакальная биопсия, фибробронхоскопия). Полученный материал направлялся на гистологическое исследование для подтверждения или исключения злокачественного процесса.

Статистический метод. Для обработки и анализа данных использовались статистические методы с применением специализированного программного обеспечения (SPSS, Excel). Проводился расчет чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности НДКТ в выявлении рака легкого. Для оценки значимости различий между группами использовались критерии χ^2 (хи-квадрат) для категориальных переменных и t-тест для независимых выборок при нормальном распределении количественных данных. При ненормальном распределении применялись непараметрические методы (критерий Манна-Уитни). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Объект исследования:

Данные 36 744 зарегистрированных случаев рака легкого из данных электронного регистра онкологических больных 2009-2018 гг.

Данные низкодозной компьютерной томографии легких 3671 условно здоровых жителей регионов РК с высокой заболеваемостью и смертностью от рака легкого.

Данные низкодозно-томографического исследования пациентов с 614 узлами в легких.

Предмет исследования: для определения целевых групп и повышения эффективности ранней диагностики рака легкого в РК необходимо изучение показателей заболеваемости и смертности, факторов риска, методов диагностики рака легкого, радиологической семиотики рака легкого в сопоставлении с результатами патоморфологического исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

Высокие показатели заболеваемости и смертности от рака легкого в РК преобладают в Северных и Восточных регионах с прямой зависимостью от радонового загрязнения, превалированием в мужской популяции, в возрастной группе 70-75 лет.

Низкодозная компьютерная томография высокочувствительный и специфичный метод диагностики рака легкого в регионах с высокой заболеваемостью и смертностью, позволяющий увеличить выявляемость ранних стадий.

Применение искусственного интеллекта на основе глубокого обучения (DL-CAD) при параллельном чтении повышает чувствительность к диагностике легочных узлов и сокращает время интерпретации.

Научная новизна

Впервые проведено проспективное когортное исследование условно здоровому населению регионов с высокой заболеваемостью, смертностью и радоновым загрязнением, независимо от статуса курения, методом низкодозной компьютерной томографии с выявлением ранних стадий рака легкого (статья в журнале Web of science Core Collection и Scopus Q2).

Впервые оптимизирован протокол интерпретации низкодозных компьютерно-томографических изображений с применением искусственного интеллекта (DL-CAD), улучшающий диагностику рака легкого (авторское свидетельство № 49608).

Практическая значимость

Применение низкодозной компьютерной томографии улучшает раннюю диагностику рака легкого.

Применение DL-CAD системы позволяет улучшить НДКТ диагностику рака легкого повышая диагностическую информативность и сокращая время интерпретации.

Личный вклад докторанта: все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну получены автором лично. Автором лично проведена интерпретация низкодозных компьютерно-томографических исследований, а также полный статистический анализ данных. Метод низкодозной компьютерной томографии внедрен в отделение

лучевой диагностики «Многопрофильный центр онкологии и хирургии» ВКО (акт внедрения №31-2019), «Павлодарский областной онкологический диспансер» (акт внедрения №26-2021) и «Костанайская городская онкологическая многопрофильная больница» (акт внедрения №9-2022). Автором разработаны методические рекомендации «Низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака легкого», которые внедрены в регионы РК (акты внедрения). Автором получено авторское свидетельство №49608: Оптимизированный протокол интерпретации низкодозных компьютерно-томографических изображений с применением искусственного интеллекта на основе глубокого обучения (DL-CAD).

Основные результаты исследования

Анализ эпидемиологических данных за изучаемый период показал умеренную тенденцию к снижению заболеваемости (-9,4%) и значительное снижение смертности от рака легкого (-32,5%), с преобладанием диагностики на поздних (III-IV) стадиях. Процент выявления ранних стадий (I-II) не превышали 30,4%, что наблюдалось в 2017 году.

Высокий уровень заболеваемости и смертности, превышающий общереспубликанский показатель, зарегистрирован в семи регионах: Северо-Казахстанская, Павлодарская, Восточно-Казахстанская, Ақмолинская, Костанайская, Карагандинская и Западно-Казахстанская области.

Выявлена статистически достоверная связь между радоновым загрязнением и показателями заболеваемости и смертности. Прямая корреляция отмечалась между заболеваемостью и смертностью от рака легкого с загрязнением радоном воздуха помещений ($R=0,8$ и $0,7$ соответственно) и водоисточников ($R=0,6$ и $0,6$ соответственно).

Анализ факторов риска показал: отношение шансов выявления рака легкого у мужчин в 2,8 раза выше, чем среди женщин (ОШ=2,808, 95% ДИ: 1,718-4,589, $p<0,05$); отношение шансов выявления рака легкого у курильщиков выше, чем у не курящих (ОШ =2,448, 95% ДИ: 1,526-4,056, $p<0,05$) и у бывших курильщиков (ОШ =2,325, 95% ДИ: 1,068-5.060, $p<0,05$). Статистически достоверные данные получены при сравнении возрастных групп 60-69 лет против 70-75 лет и 50-59 лет против 70-75 лет. Риск рака легкого среди участников возрастной категории 70-75 выше, чем в группах 50-59 лет и 60-69 лет (ОШ=0,452, 95% ДИ: 0,251-0,815 и ОШ=0,327, 95% ДИ: 0,168-0,636 соответственно, $p<0,05$).

Показатель Cancer Detection Rate (CDR) у курильщиков составил 3,5%, у не курящих - 1,4%.

Характерные патогномоничные НДКТ признаки рака легкого: субсолидный тип структуры, неправильная форма, нечеткие, неровные и спикурообразные контуры, размеры более 31 мм, показатели плотности 10-35 НУ, наличие реакции прилежащей плевры и перифокальной инфильтрации ($p<0,001$).

Чувствительность низкодозной компьютерной томографии легких в выявлении рака легкого с применением НДКТ составила 94,1%, специфичность – 85,2%, прогностическая ценность положительного результата - 55,7%, прогностическая ценность отрицательного результата - 98,6%, точность - 86,7%.

Количество ложно-положительных результатов преобладало при применении системы искусственного интеллекта DL-CAD в роли первой читки 698/1018 (68,5%), в сравнении с тремя другими вариантами применения и было статистически достоверным при применении теста МакНемара, $p < 0,001$. Применение DL-CAD в роли параллельного чтения показало наиболее эффективный результат с показателем чувствительности в 94,8%, с количеством ложноположительных результатов – 22/443 (5,2%).

Выводы:

1. Показатели заболеваемости и смертности от рака легкого в РК за 10-летний период умеренно и неравномерно снижались на 9,4% и 32,5% соответственно, с превалированием поздних стадий (средний показатель за 10 лет составил 74,2%), преобладанием в Северных, Восточных регионах с высоким коэффициентом корреляции (0,6-0,8) в зависимости от радонового загрязнения, превалированием в 4 раза среди мужской популяции и в возрастной группе 70-75 лет ($p < 0,001$).

2. Низкодозная компьютерная томография легких в избранных регионах с высокими показателями заболеваемости, смертности и радонового загрязнения выявила ранние стадии рака легкого в 39,2% случаев (31/79) с улучшением ранней диагностики на 28,8%.

3. Низкодозная компьютерная томография демонстрирует высокую чувствительность 94,1%, специфичность 85,2% и точность 86,7% в диагностике рака легкого. Статистически достоверными НДКТ паттернами рака легкого являются: субсолидный тип структуры узла, неправильная форма, нечеткие/неровные и спикuloобразные контуры, размер более 31 мм, плотность 10-35НУ, наличие реакции прилежащей плевры и перифокальной инфильтрации ($p < 0,001$).

4. Искусственный интеллект на основе глубокого обучения (DL-CAD) при параллельном чтении обладает высокой чувствительностью в диагностике легочных узлов (94,8%) с сокращением время интерпретации на 21,1% ($p < 0,001$).

Апробация результатов диссертации:

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. XXV Европейском Конгрессе Радиологов - European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 2019, устный доклад;

2. Международном Конгрессе Радиологов «Мультимодальные подходы в диагностической визуализации», Бишкек, Кыргызстан, 2019, устный доклад;

3. VIII Евразийском радиологическом форуме, июль, Нур-Султан, Казахстан, 2019, устный доклад;

4. 76-ом Корейском Конгрессе Радиологов - Korean congress of Radiology, Seoul, Korea, 2020, постерный доклад;

5. Международной конференции «Онкология Казахстана. Вчера, сегодня, завтра», Алматы, Казахстан, 2021, устный доклад;

6. Международной конференции «Рак легкого, передовые решения», Алматы, Казахстан, 2021, устный доклад;

7. I Международном Конгрессе Ультразвуковой диагностики, Алматы, Казахстан, 2021, устный доклад;

8. VIII Съезде Онкологов и Радиологов, Туркестан, Казахстан, 2021, устный доклад;

9. IX Конгрессе Онкологов и Радиологов, Алматы, Казахстана, 2023, устный доклад;

10. XIV Съезде Онкологов и Радиологов стран СНГ и Евразии, 2024, устный доклад

11. На расширенном заседании кафедры «Визуальная диагностика», протокол №13 от 10.06.2024г.

Публикации:

Автором опубликовано всего – 15 научных трудов, из них по теме диссертационной работы - 10 работ, в Перечне изданий – 3, международном рецензируемом научном журнале, имеющий импакт-фактор по данным JCR (индексируемый в базе данных Web of science Core Collection, science Citation Index Expanded, показатель процентиля по CiteScore – 62, в базе данных Scopus – Q2) - 1, в материалах международных конференций – 2, методические рекомендации – 1, авторское свидетельство - 1, в других научных изданиях - 2.

1. Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж. Мультиспиральная низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака легкого (литературный обзор) // Вестник КазНМУ. – 2019. – №4. – С.98–101.

2. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жылқайдарова А.Ж., Панина А.С. Рак легких в Республике Казахстан: половозрастные особенности //Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – №1 (55). – С.4–10.

3. Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Туркинбаев Е.К., Сейсенбаев Т.Н., Тусупова А.У., Мұхамеджан А.А. Характеристика узловых образований Lung-RADS 4a и 4b категорий, обнаруженных при скрининге рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии //Онкология и радиология Казахстана. – 2022. – №2 (64). – С.19–23.

4. Panina A., Kaidarova D., Zholdybay Zh. et al. Lung Cancer Screening With Low-dose Chest Computed Tomography: Experience From Radon-contaminated Regions in Kazakhstan. //J Prev Med Public Health. - №3 (55), 2022. – P.273-279.

5. Panina A.S., Zholdybay Zh.Zh., Akhmetova G.S., Akhmetova G.R., Ainakulova A.S. Lung cancer screening with low dose computed tomography: the republic of Kazakhstan experience (тезис) Abstract book of the European Congress of Radiology is a supplement to Insight into Imaging, 2019. Vienna, Austria, P -403.

6. Panina A.S., Zholdybay Zh.Zh., Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zhylkaidarova A.Zh., Toktassynkyzy M. Feasibility of implementing LDCT in lung cancer screening in the Republic of Kazakhstan (тезис). Abstract book of the 76th Korean Congress of Radiology and Annual Delegate Meeting of the Korean Society of Radiology, 2020, Seoul, Korea, P - 414.

7. Кайдарова Д.Р., Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж. Методические рекомендации. Низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака легкого. Алматы. КазНИИОиР, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2021. - 44с.

8. Авторское свидетельство №49608. Оптимизированный протокол интерпретации низкодозных компьютерно-томографических изображений с применением искусственного интеллекта на основе глубокого обучения (DL-CAD) / Панина А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж. опубликовано 12.09.2024.

9. Кайдарова Д.Р., Сагидуллина Г.Г., Жолдыбай Ж.Ж., Панина А.С., Айнакулова А.С., Токтасынқызы М. Низкодозная компьютерная томография в ранней диагностике рака легких: пилотный проект //Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – №1 (51). – С.18–19.

10. Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zholdybay Zh.Zh., Panina A.S. Lung cancer epidemiology in the Republic of Kazakhstan //Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – №2 (52). – С.10–16.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 109 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, списка литературы из 218 источников. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 16 таблицами.