



NAGASAKI UNIVERSITY

SCHOOL OF MEDICINE

GRADUATE SCHOOL OF  
MEDICAL SCIENCES



Sakamoto 1-12-4, Nagasaki 852-8523, Japan  
TEL: +81-95-819-7000; FAX: +81-95-819-7012  
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp>

## Review

Thyroid cancer incidence is growing in most countries of the world. The reasons underlying the increase are not fully understood. The present point of view assumes that real increase due to exposures to environmental carcinogens and other risk factors, and an apparent increase due to improving diagnostic procedures may both contribute. Thyroid cancer as a medical problem is important for the Republic of Kazakhstan, where iodine deficiency and other unfavorable environmental conditions may play a role.

Approaches to the early detection of thyroid cancer commonly include ultrasonography and guided fine-needle aspiration biopsy of a thyroid nodule followed by cytological diagnosis. However, in 10-20% of cases, cytology may be nondiagnostic or unsatisfactory. Furthermore, up to 10% cytological findings may be atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance that make a decision on treatment strategy and nodule management difficult. These circumstances indicate a pressing need in the development of novel means of preoperative diagnosis of thyroid cancer.

Dr. Askar Tlegenov's work is clearly aimed at this task, and includes three mutually complementary parts, all highly clinically relevant and important. First, Dr. Askar Tlegenov performed a prospective cohort analysis of patients with thyroid nodules who then underwent surgery. Patients' plasma samples were collected before treatment and before histopathological diagnosis was known. This is a very strong point of the study. Metabolomes in plasma samples from patients and control healthy individuals were analyzed using high-throughput cutting-edge OMICS-technology and sophisticated statistical analysis. As a result, a set of metabolites was identified, allowing differential diagnosis of benign thyroid nodules and papillary thyroid carcinoma (PTC).

Second, Dr. Askar Tlegenov performed a molecular study on the prevalence of the  $BRAF^{V600E}$  mutation in a retrospective group of patients with PTC from Kazakhstan. The  $BRAF^{V600E}$  mutation is pathognomonic for PTC, and its presence is an unambiguous sign of this type of malignancy. Finding of a high frequency of  $BRAF^{V600E}$  in PTC demonstrated that molecular diagnosis, using  $BRAF^{V600E}$  as a specific biomarker, may be effective. This was confirmed in the third part of the work, in which washouts from the needles used for aspiration biopsy of thyroid nodules were analyzed by droplet digital PCR in a prospective series of patients.

Dr. Askar Tlegenov has definitely demonstrated outstanding performance during his postgraduate course by combining clinical activities with advanced laboratory investigations. Dr. Askar Tlegenov meets all high criteria, demands and standards that are currently in effect in the best clinical practices as well as in scientific academic research. He undoubtedly deserves PhD degree in medicine given his excellent work and achievements. Introduction of novel methods described in Dr. Askar Tlegenov's thesis work and publications will be very useful and are strongly recommended for further improvement of oncological services in the Republic of Kazakhstan.

Vladimir A. Saenko, PhD  
Associate Professor  
Department of Radiation-Molecular Epidemiology



UNIVERSITY HOSPITAL

Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8501, Japan  
TEL: +81-95-819-7200; FAX: +81-95-819-7535

ATOMIC BOMB DISEASE INSTITUTE

Sakamoto 1-12-4, Nagasaki 852-8523, Japan  
TEL: +81-95-819-7000; FAX: +81-95-819-7012

### Рецензия

Заболеваемость раком щитовидной железы растет в большинстве стран мира. Причины, лежащие в основе увеличения, до конца не изучены. Предположительно это происходит по причине воздействия канцерогенов окружающей среды и других факторов риска, а также улучшение диагностических методов. Рак щитовидной железы как медицинская проблема очень актуальна для Республики Казахстан, где могут иметь значение йододефицит и другие неблагоприятные условия окружающей среды.

Диагностика рака щитовидной железы на раннем этапе обычно включает ультразвуковое исследование и тонкоигольную аспирационную биопсию узлового зоба с последующей цитологической диагностикой. Однако в 10-20% случаев цитология может быть недостоверной. Кроме того, до 10% результатов цитологического исследования могут быть атипией неопределенной значимости или поражением фолликула неопределенной значимости, что затрудняет принятие решения о стратегии лечения. Эти обстоятельства указывают на острую необходимость в разработке новых средств диагностики рака щитовидной железы на раннем дооперационном этапе.

Работа доктора Тлегенова Аскара явно направлена на решение этой задачи и включает три взаимодополняющих части, каждая из которых имеет большое клиническое значение. Сначала доктор Тлегенов Аскар провел проспективный когортный анализ пациентов с узлами щитовидной железы, перенесших операцию. Образцы плазмы пациентов собирали до лечения и до того, как был известен гистопатологический диагноз. Это очень сильная сторона исследования. Метаболиты в образцах плазмы пациентов и контрольных здоровых людей были проанализированы с использованием высокопроизводительной передовой технологии OMICS и сложного статистического анализа. В результате был идентифицирован набор метаболитов, позволяющий проводить дифференциальную диагностику доброкачественных узлов щитовидной железы и папиллярной карциномы щитовидной железы (РТС).

Во-вторых, д-р Тлегенов Аскар провел молекулярное исследование распространенности мутации BRAF<sup>V600E</sup> в ретроспективной группе пациентов с РТС из Казахстана. Мутация BRAF<sup>V600E</sup> патогномична для РТС, и ее наличие является однозначным признаком этого типа. Обнаружение высокой частоты BRAF<sup>V600E</sup> в РТС продемонстрировало, что молекулярная диагностика с использованием BRAF<sup>V600E</sup> в качестве специфического биомаркера может быть эффективной. Это было подтверждено в третьей части работы, в которой использовались смывы с пункционных игл, используемых для аспирационной биопсии. Полученные результаты были проанализированы в проспективной серии пациентов с помощью метода цифровой капельной ПЦР

Доктор Тлегенов Аскар определенно продемонстрировал выдающиеся результаты во время учебы в докторантуре, сочетая клиническую деятельность с передовыми лабораторными исследованиями. Доктор Тлегенов Аскар соответствует всем критериям, требованиям и стандартам, которые в настоящее время требуются для проведения клинических исследований, а также в научных академических работах. Учитывая его отличную работу и достижения, он, несомненно, заслуживает степени PhD доктора по медицине. Внедрение новых методов, описанных в диссертационной работе и публикациях доктора Тлегенова Аскара, будет очень полезным и настоятельно рекомендуется для дальнейшего улучшения онкологического обслуживания в Республике Казахстан.

Руководитель

Саенко Владимир Александрович, PhD.

Доцент кафедры радиационной молекулярной эпидемиологии

Институт радиационно-индуцированных заболеваний Университета Нагасаки

Республика Казахстан, город Алматы,  
Тридцатое января две тысячи двадцать первого года

Текст перевода документа с английского языка на русский язык выполнен переводчиком гр. **Дёминой Аленой Сергеевной**.

Подпись \_\_\_\_\_

*Алена Сергеевна Дёмина*

Республика Казахстан, город Алматы,  
Тридцатое января две тысячи двадцать первого года

Я, **Алибаева Зарина Каиргалиевна**, нотариус города Алматы, действующая на основании государственной лицензии № 13016987 от 30 октября 2013 года, выданной Комитетом регистрационной службы и оказания правовой помощи Министерства юстиции Республики Казахстан, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Дёминой Алены Сергеевны**.

Зарегистрировано в реестре за № 161  
Сумма, оплаченная частному нотариусу 1547 тенге  
Нотариус

*Алибаева Зарина*





Пронумеровано и прошнуровано  
на \_\_\_\_\_ страниц  
Нотариус \_\_\_\_\_

*[Handwritten signature]*

