

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертацию Тлегенова Аскар Шындалиевича на тему: «OMICS – исследования злокачественных и узловых новообразований щитовидной железы в Казахстане», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности: «6D110100 – Медицина»

1. Актуальность темы исследования и соответствие ее направлениям развития науки и (или) государственным программам

Диссертационная работа Тлегенова А.Ш. «OMICS – исследования злокачественных и узловых новообразований щитовидной железы в Казахстане» посвящена актуальной в эндокринологии и онкоэндокринологии проблеме улучшения дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы через внедрение современных лабораторных технологий. Ввиду высокой распространенности узлов щитовидной железы в популяции, составляющей 1-5% при пальпации и 19-68% при использовании высокочувствительной ультразвуковой аппаратуры (Haugen et al., 2015), позволяющей выявить образования от 2мм, их корректная диагностика представляет собой важную задачу для клинической практики.

Ключевым моментом на диагностическом этапе является определение доброкачественной или злокачественной природы узла щитовидной железы. Известно, что в зависимости от пола, возраста, наличия заболеваний щитовидной железы у членов семьи пациента и предыдущего контакта с ионизирующей радиацией доля злокачественных узлов может варьировать от 2% до 15% (Harrison et al., 2013). В настоящее время имеется широкий набор диагностических средств, позволяющих адекватно оценить анатомическое, патофизиологическое и функциональное состояние узла щитовидной железы.

В клинической практике для диагностики патологии щитовидной железы эндокринолог назначает анализ крови на определение гормонов щитовидной железы, антитиреоидных антител и ультразвуковое исследование щитовидной железы. На основании ультразвукового исследования принимается решение о необходимости тонкоигольной аспирационной биопсии узла, которое выполняется под ультразвуковым контролем. Материал тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии исследуется цитологически, в результате чего ему присваивается категория в соответствии с национальными стандартами. Хотя цитологическая классификация материала тонкоигольной аспирационной биопсии может несколько различаться в разных странах, в целом практически все подходы соответствуют системе Бетезда (Cibas and Ali, 2017).

Система включает 6 диагностических категорий, из которых категория I указывает на неудовлетворительный материал тонкоигольной аспирационной биопсии, категория II (доброкачественный узел) предполагает клиническое наблюдение, а категории V (подозрение на злокачественность) и VI (злокачественное новообразование) служат основанием к хирургическому и, вероятно, дальнейшему лечению. Промежуточные категории III (атипия неопределенной значимости/фолликулярное образование неопределенной значимости) и IV (фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию) предполагают рекомендацию проведения повторной тонкоигольной аспирационной биопсии, молекулярного исследования или хирургического вмешательства. Эти категории являются наиболее сложными для принятия решения по дальнейшей диагностике и лечению. Поскольку злокачественные процессы в опухолевых образованиях щитовидной железы, цитологически классифицированных как принадлежащих к III или IV категории, могут обнаруживаться в 6-40% случаев, усилия многих лабораторий и клинических групп были и остаются направлены на получение дополнительных характеристик биоптатов с целью более точного определения природы узла.

Наиболее перспективными являются молекулярные исследования материала тонкоигольной аспирационной биопсии, которые могут включать в себя целевое выявление специфического для рака щитовидной железы генетического маркера (например, конкретного онкогена) или охватывать широкий спектр молекулярных изменений, таких как изменения уровней экспрессии различных генов или специализированные канцер-панели секвенирования нового поколения. Основными сдерживающими факторами широкого использования последних являются ограниченная доступность технологий и необходимость специального оборудования и биоинформатического анализа, делающих стоимость анализа достаточно высокой.

В исследовании Тлегенова А.Ш. убедительно продемонстрирована возможность выявления характерного для наиболее распространенного типа рака щитовидной железы, папиллярной аденокарциномы (до 90% всех злокачественных новообразований щитовидной железы), мутантного гена $BRAF^{V600E}$ методом капельной цифровой ПЦР в остаточном материале тонкоигольной аспирационной биопсии (смыв из иглы). С другой стороны, разработана методика определения злокачественной или доброкачественной природы материала тонкоигольной аспирационной биопсии через исследование продуктов метаболизма в плазме крови методом ВЭЖХ с их масс-спектрометрической детекцией. Важным моментом является то, что исследование метаболома напрямую не связано с результатами цитологического исследования и может быть произведено для любого пациента с узловой патологией ЩЖ. Обе методики являются высокоэффективными, высокопродуктивными, информативными, поддаются автоматизации и могут быть выполнены в течение относительно короткого времени при достаточно умеренной стоимости.

Принимая во внимание увеличение заболеваемости раком щитовидной железы практически во всем мире, включая и Республику Казахстан, разработка и внедрение новых методов, особенно с использованием ОМИКС-технологий, представляет собой перспективный и актуальный подход к улучшению и совершенствованию диагностических алгоритмов, чрезвычайно востребованных в проблеме узловых образований щитовидной железы.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на хорошо охарактеризованном клиническом материале, состав которого соответствовал постановке задач на каждом этапе собственных исследований.

Для ОМИКС-исследования метаболитов в плазме крови были составлены три группы: 40 больных раком щитовидной железы, 31 пациент с узловыми образованиями щитовидной железы и контрольная группа из 61 человека без узловых образований щитовидной железы. Для иммуногистохимического исследования наличия мутантного белка $BRAF^{V600E}$ в эпителиальных клетках опухоли использовался архивный материал 98 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы. Для проспективного исследования по выявлению мутации $BRAF^{V600E}$ использован остаточный материал тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы 120 пациентов.

Все пациенты прошли лабораторные исследования уровней гормонов щитовидной железы и антитиреоидных антител, собран анамнез с уточнением демографической информации.

На всех стадиях работы проводился тщательный статистический анализ полученных результатов. Используемые статистические методы являются адекватными, а выводы, сделанные на их основе, полностью обоснованы.

Рекомендации по внедрению ОМИКС-технологии на диагностическом этапе, предшествующем тонкоигольной аспирационной биопсии, и определения мутации $BRAF^{V600E}$ в остаточном материале тонкоигольной аспирационной биопсии в полной мере соответствуют полученным результатам.

3. Новизна и практическая значимость результатов исследований

Впервые в Республике Казахстан на собственном клиническом материале выполнено ОМИКС-исследование метаболитов в плазме крови пациентов со злокачественными и доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы и в контрольной группе. Предложены классификаторы, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью (интервал 0,74-0,95) оценить вероятность наличия у пациента узла щитовидной железы той или иной природы. На основании регрессионного анализа созданы многомерные модели, которые могут быть успешно использованы на практике для оценки вероятности злокачественности или доброкачественности опухолевого образования щитовидной железы.

Впервые определена частота встречаемости мутации $BRAF^{V600E}$ (по иммуногистохимической реакции на мутантный белок $BRAF^{V600E}$) в папиллярном раке щитовидной железы у взрослых пациентов из Республики Казахстан, которая оказалась весьма высокой (67,4%). Это данные служат обоснованием целесообразности выявления $BRAF^{V600E}$ в материале тонкоигольной аспирационной биопсии в сомнительных случаях и наличия подозрения на возможность злокачественной узловой патологии щитовидной железы. Важность выявления $BRAF^{V600E}$ в материале тонкоигольной аспирационной биопсии связана с тем, что наличие данной мутации имеет прогностическое значение, связанное с вероятностью рецидива опухоли. При выявлении мутации $BRAF^{V600E}$ может быть рекомендовано более агрессивное хирургическое лечение, принято решение о необходимости радиойодтерапии, а также модифицирован режим динамического постоперационного наблюдения.

В совокупности, ОМИКС-технология и молекулярно-генетическое исследование расширяют возможности дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы в клинической практике. Практическая ценность полученных результатов подчеркивается внедрением модернизированного алгоритма диагностики узловых образований щитовидной железы в практику Эндокринологического отделения УК №2 Национального Медицинского Университета, г. Алматы и использовании материалов работы в учебном процессе на Кафедре эндокринологии и Факультете после дипломного образования и непрерывного профессионального усовершенствования Национального Медицинского Университета, г. Алматы и НИИОиР.

4. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Результаты исследования опубликованы в 12 научных работах, включая публикации в рецензируемых журналах, входящих в базы данных SCOPUS – 1 публикация и РИНЦ – 1 публикация, в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК – 3 публикации, а также 4 публикации Республиканских и международных научно-практических конференций и 2 доклада на международных конференциях (Саппоро, Япония). Получен патент «Способ диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы № 34387».

Количество и содержание публикаций в полной мере представляют полученные в ходе работы результаты и соответствуют основным положениям, выносившимся на защиту, сделанным выводам и представленным заключением.

5. Оценка самостоятельности докторанта, достоверности результатов, внутреннего единства диссертации и академической честности

Дизайн исследования и использованные в работе технологии являются целенаправленными и соответствуют поставленным задачам. Исследовательская часть работы выполнена на собственном тщательно подобранном и охарактеризованном клиническом материале. Все разделы логически связаны между собой. Статистический анализ результатов выполнен с применением известного и хорошо зарекомендовавшего себя программного обеспечения, примененные статистические тесты корректны в

контексте ставящихся вопросов. Использовались как одномерные (описательный), так и многомерные статистические методы, регрессионные модели. Точечные оценки указаны с соответствующими доверительными интервалами и вероятностными данными. Выводы, сделанные на основе расчетов, соответствуют общепринятым статистическим методологиям. Заимствованные данные в работе не использовались, в анализ входили исключительно данные, полученные в ходе собственных исследований. Диссертация написана в индивидуальном стиле, несомненно, указывающим на самостоятельную работу над ней соискателя.

В целом, работа полностью удовлетворяет требованиям к достоверности результатов, академической честности и прозрачности, и представляет собой цельное сбалансированное исследование. Основные результаты различных этапов работы опубликованы в рецензируемых изданиях.

6. Соответствие аннотации содержанию диссертации

Аннотация представлена на трех языках (государственном, русском и английском) и полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

7. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Обсуждение результатов могло бы быть более развернутым.

В плане оформления необходимо строже придерживаться международной номенклатуры генов и белков человека, которые требуют написания названия генов заглавными буквами и цифрами, выделенными курсивом, а названия белков – заглавными символами без курсива.

8. Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту Тлегенову Аскар Шындалиевичу степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина»

Диссертационная работа Тлегенова А. Ш. «OMICS – исследования злокачественных и узловых новообразований щитовидной железы в Казахстане», выдвинутая на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина», представляет собой цельный, законченный научный труд. Внедрение в практическую медицину нового разработанного алгоритма диагностики узловых образований щитовидной железы создает условия для дальнейшего развития онкоэндокринологической области медицины в Республике Казахстан.

По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, работа Тлегенова А.Ш. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, представляемым на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) и специальности 6D110100 – «Медицина».

Официальный рецензент:

Врач-эндокринолог (заведующий) консультативно-диагностическим отделением тиреоидной патологии

Учреждения здравоохранения «Минский городской клинический онкологический диспансер», к.м.н.

(код специальности 14.01.02)

Татьяна Авинировна Леонова

Минский городской клинический онкологический диспансер
220013, г. Минск, пр-т Независимости, 64, тел. +375 17 292-41-31
e-mail: onko@mgkod.by

Подпись Леоновой Т.А. удовлетворено

Начальник отдела
05/03-2014/кадров

Е.В. Вухарник