

Хирургия органов эндокринной системы

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.441-006.6-037:576.32/36
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-57-59

Д. Ю. Семёнов, М. Е. Борискова, П. А. Панкова, Э. А. Рамазанова,
У. В. Фарафонова, Г. В. Волчков

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЛЮКОЗНОГО ТРАНСПОРТЕРА В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка возможности использования определения уровня экспрессии глюкозного транспортера (GLUT-1) в прогнозе течения высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДР ЩЖ). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** 32 пациентам выполнено исследование уровня экспрессии GLUT-1, NIS, тиреоглобулина и наличия мутации BRAF. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены тенденции к увеличению уровня GLUT-1 у пациентов с наличием регионарного метастазирования, внутриорганного метастазирования, органной инвазии. Можно сделать вывод о том, что в клетках опухоли, которые активнее пролиферируют, увеличивается уровень экспрессии GLUT-1. Уровень экспрессии GLUT-1 не зависел от уровня NIS, тиреоглобулина, наличия мутации гена BRAF. Таким образом, уровень экспрессии GLUT-1 можно рассматривать как независимый фактор прогноза течения ВДР ЩЖ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уровень экспрессии GLUT-1 можно использовать в качестве маркера прогноза течения ВДР ЩЖ.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, глюкозный транспортер-1, прогностический маркер, агрессивное течение

D. Yu. Semenov, M. E. Boriskova, P. A. Pankova, E. A. Ramazanova, U. V. Farafonova, G. V. Volchkov

Prognostic value of GLUT-1 expression in the highly differentiated thyroid cancer

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» St. Petersburg, Russia

OBJECTIVE. Analysis of GLUT1 levels as a prognostic marker for highly differentiated thyroid carcinoma. **MATERIAL AND METHODS.** The expression levels of GLUT-1, NIS, thyroglobulin and the presence of BRAF mutation were analyzed in 32 patients with highly differentiated thyroid cancer from the Department of Surgical Endocrinology at the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University». **RESULTS.** There was a trend to increased levels of GLUT-1 in patients with regional or intra-organ metastases or peripheral invasion. This suggests that increased expression of GLUT-1 is found in proliferatively active cells. In our study, the expression level of GLUT-1 was independent of the level of NIS, thyroglobulin and the presence of BRAF mutation. Thus, the level of expression of GLUT-1 can be considered as an independent factor of the prognosis of the course of highly differentiated thyroid carcinoma. **CONCLUSION.** The level of expression of GLUT-1 could potentially be used as a prognostic marker in highly differentiated thyroid cancer.

Keywords: *highly differentiated thyroid carcinoma, GLUT-1, prognostic marker, aggressive course*

Введение. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДР ЩЖ) составляет 90–95 % всех случаев рака щитовидной железы [1]. Заболеваемость ВДР ЩЖ в нашей стране на сегодняшний день составляет более 10,5 тыс. человек в год [1]. Хотя отличительной особенностью ВДР ЩЖ является очень медленный рост и хороший прогноз при своевременном выявлении и правильно проведенном лечении, у 20 % больных встречается персистенция заболевания и рецидивирование более чем через 5 лет после операции [1]. В последние годы отмечается тенденция к снижению агрессивной хирургической тактики лечения ВДР ЩЖ. Так, расшири-

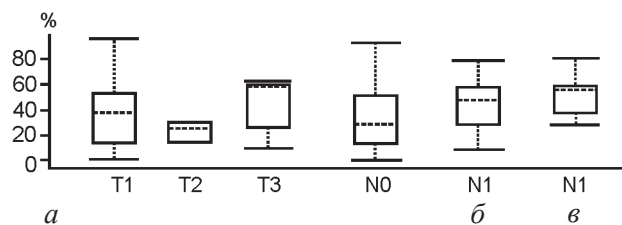
лись показания к выполнению органосохраняющих операций [2, 3]. Однако несмотря на относительно благоприятный прогноз ВДР ЩЖ, иногда наблюдаются прогрессию заболевания даже при проведении имеющейся в клинических рекомендациях тактики лечения. Исходя из этого, складывается мнение, что пациенты с ВДР ЩЖ представляют разнородную группу с различным прогнозом течения, и, соответственно, тактика лечения должна носить индивидуальный характер в зависимости от прогноза течения заболевания. Таким образом, актуальным становится прогнозирование течения ВДР ЩЖ для оптимизации тактики хирургического лечения.

Распределение пациентов по стадиям Т

Стадия	Число пациентов
T1	19
T2	6
T3	6
T4	1

В настоящий момент тактика хирургического лечения основана на результатах цитологического исследования, ультразвуковой картины и, при необходимости, данных компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной (ПЭ) КТ шеи [2, 3]. В последнее время в стандарты онкологических рекомендаций входят молекулярно-диагностические панели для прогноза различных видов опухолей [2, 3]. Однако в прогнозе течения ВДР ЩЖ такие панели еще не разработаны, что диктует необходимость дальнейшего исследования. Так, активно изучается значение мутации гена BRAF и экспрессии NIS, что используется в качестве дооперационных диагностических маркеров при ВДР ЩЖ [3]. В последние годы стали появляться немногочисленные зарубежные работы по исследованию экспрессии глюкозного транспортера (GLUT-1) и его взаимосвязи с дифференцировкой различных видов опухолей [4–7]. Есть ряд исследований, посвященных определению GLUT-1 в клетках рака щитовидной железы, при этом описывается увеличение экспрессии GLUT-1 в клетках низкодифференцированного и анапластического рака щитовидной железы [4, 5, 7], а также прямая зависимость между значением GLUT-1 и эффективностью ПЭТ–КТ [3]. В нашем исследовании этот показатель вызвал интерес для прогноза течения ВДР ЩЖ на дооперационном этапе. Похожих исследований нами обнаружено не было.

GLUT-1 – это один из группы мембранных белков – переносчиков глюкозы. Известным является факт повышенного потребления глюкозы в опухолях по сравнению с непролиферирующими нормальными тканями. Это наблюдение было подтверждено при исследованиях многих опухолей, также была установлена корреляция данного явления с неблагоприятным для онкологических пациентов прогнозом. Генетические нарушения,



Зависимость экспрессии GLUT-1 (%) от органной инвазии (а), от регионарного (б) и внутриорганного (в) метастазирования.

активирующие мутации и амплификации генов различных тирозинкиназных рецепторов, ведут к непрерывному захвату глюкозы и ее метаболизированию во многих типах опухолей, при этом одновременно усиливается как экспрессия мРНК-транспортера глюкозы GLUT-1, так и перемещение белка GLUT-1 с мембран внутренних компартментов на поверхность клетки [8].

Таким образом, можно предположить, что чем выше потенциал и агрессивность опухоли, тем выше будет уровень экспрессии GLUT-1. Интерес представляет использование этого показателя в практической деятельности как предиктора течения ВДР ЩЖ.

Для оценки корреляции экспрессии GLUT-1 и активности пролиферации мы исследуем взаимосвязь уровня GLUT-1 с такими показателями течения опухоли, как наличие регионарного метастазирования, внутриорганного метастазирования и органной инвазии.

Также в нашем исследовании определяли наличие взаимосвязи между значением GLUT-1 и уже используемых в практической деятельности показателей NIS, BRAF и тиреоглобулина.

Цель исследования – оценка возможности использования определения уровня экспрессии GLUT-1 в прогнозе течения ВДР ЩЖ.

Материал и методы. В период с 07.2015 г. по 06.2017 г. в нашем отделении 32 пациентам с цитологическим диагнозом «ВДР ЩЖ» на дооперационном этапе под контролем ультразвукового исследования выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим изучением полученного материала.

Проведено исследование следующих показателей: уровень экспрессии GLUT-1, NIS, тиреоглобулина и наличие мутации BRAF. Исследование экспрессии GLUT-1, NIS и тиреоглобулина проводили методом проточной цитофлуориметрии, исследование наличия мутации BRAF – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Все пациенты были прооперированы с учетом имеющихся в настоящий момент мировых стандартов. По результатам гистологического исследования у всех 32 больных подтвержден диагноз ВДР ЩЖ: у 31 пациента – папиллярный рак, у 1 пациента – фолликулярный рак. Средний возраст пациентов составил 48,7 года, соотношение мужчин и женщин – 1:5. Распределение пациентов по стадиям Т указано в *таблице*.

У 25 % (8) пациентов были метастазы в региональные центральные и боковые лимфатические узлы. Среди исследуемой группы пациентов у 6 имелась прогрессия ВДР ЩЖ, у 5 – внутриорганные метастазы.

Результаты. Согласно полученным данным, уровень экспрессии GLUT-1 не зависел от возраста или пола ($r=0,065$ и $p=0,48$ соответственно). Была проанализирована зависимость между GLUT-1 и стадией Т. Выполнен статистический анализ показателей. Нами не было выявлено достоверно значимой корреляции между уровнем GLUT-1 и стадией Т, однако прослеживается тенденция к увеличению значения GLUT-1 при орган-

ной инвазии – стадия Т3 (*рисунок*). Для того, чтобы получить статистически достоверный результат, необходимо увеличить выборку.

Также выявлены тенденции к увеличению уровня GLUT-1 при наличии регионарного метастазирования ($p=0,24$) (*рисунок, б*) и повышении уровня GLUT-1 – внутриорганного метастазирования ($p=0,065$) (*рисунок, в*).

Обсуждение. Чем выше уровень GLUT-1, тем выше захват глюкозы и метаболизм клеток. Более высокий метаболизм опухолевых клеток может быть признаком пролиферативной активности, способности к инвазии и метастазированию, т. е. к агрессивному течению опухоли. Полученные в ходе нашего исследования данные могут свидетельствовать о том, что в клетках опухоли, которые активнее пролиферируют, а тем самым увеличивают рост опухоли (проявляющийся органной инвазией, регионарным метастазированием, внутриорганном метастазированием), увеличивается уровень экспрессии GLUT-1. Таким образом, определяя значение уровня экспрессии GLUT-1 на дооперационном этапе, можно прогнозировать агрессивность течения ВДР ЩЖ.

При исследовании корреляции между уровнем экспрессии GLUT-1 и значениями уровня NIS, BRAF и тиреоглобулина достоверно значимых взаимосвязей выявлено не было. Согласно нашему исследованию, данные показатели оказались независимыми. Таким образом, уровень экспрессии GLUT-1 можно рассматривать как независимый фактор прогноза течения ВДР ЩЖ. Полученные результаты диктуют необходимость продолжить дальнейшее изучение экспрессии GLUT-1 в клетках ВДР ЩЖ.

Вывод. Уровень экспрессии GLUT-1 можно использовать в качестве маркера прогноза течения ВДР ЩЖ.

Конфликт интересов/Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов./Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Современные подходы к лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы и осложнения супрессивной терапии левотироксином / Т. Ю. Демидова, И. Н. Дроздова, Ф. А. Орлов, Н. П. Потехин // Эндокринология : новости, мнения, обучение. 2016. № 2. С. 31–37. [Demidova T. Ju., Drozdova I. N., Orlov F. A., Potehin N. P. Sovremennye podhody k lecheniju vysokodifferencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy i oslozhneniya supressivnoj terapii levotiroksinom // Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2016. № 2. P. 31–37].
2. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых : проект : ред. 2016 г. // Эндокринная хир. 2015. Т. 9, № 3. С. 7–14. [Bel'cevich D. G., Vanushko V. Je., Mel'nichenko G. A. i dr. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju differencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy u vzroslyh. Proekt. Redakcija 2016 g. // Jendokrinnaia hirurgija. 2015. Vol. 9, № 3. P. 7–14].
3. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer : The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2016. Vol. 26, № 1. P. 1–133.
4. Chai Y. J., Yi J. W., Oh S. W. et al. Upregulation of SLC2 (GLUT) family genes is related to poor survival outcomes in papillary thyroid carcinoma : Analysis of data from The Cancer Genome Atlas // Surgery. 2017. Vol. 161, № 1. P. 188–194.
5. Grabellus F.1, Nagarajah J., Bockisch A. et al. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma // Clin. Nucl. Med. 2012. Vol. 37, № 2. P. 121–127.
6. Haslerud T., Brauckhoff K., Reisaeter L. et al. F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer : a systematic meta-analysis // Acta Radiol. 2016. Vol. 57 (10). P. 1193–1200.
7. Kim S., Chung J. K., Min H. S. et al. Expression patterns of glucose transporter-1 gene and thyroid specific genes in human papillary thyroid carcinoma // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. Vol. 48. № 2. P. 91–97.
8. Natalya N. Pavlova and Craig B. Thompson. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism // Cell. Metabolism. 2016. Vol. 23. P. 27–47.

Поступила в редакцию 13.09.2017 г.

Сведения об авторах:

Семёнов Дмитрий Юрьевич (e-mail: Semenov_du@mail.ru), д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, заместитель руководителя НИИ хирургии и неотложной медицины по лечебной работе; Борискова Марина Евгеньевна (e-mail: boriskovam@gmail.com), канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, заведующая отделением хирургической эндокринологии; Панкова Полина Александровна (e-mail: pollipank@mail.ru), канд. мед. наук, ассистент кафедры, врач-хирург отделения хирургической эндокринологии НИИ хирургии и неотложной медицины; Рамазанова Эльмира Алибеевна (e-mail: eliasik@mail.ru), врач-хирург отделения хирургической эндокринологии НИИ хирургии и неотложной медицины; Фарафонова Ульяна Валентиновна (e-mail: medici@yandex.ru), канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургической эндокринологии НИИ хирургии и неотложной медицины; Волчков Глеб Владимирович (e-mail: spmusss@yandex.ru), врач-хирург отделения хирургической эндокринологии НИИ хирургии и неотложной медицины; ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.