

Оригинальные работы

Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы**Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В.,
Грозов Р.В., Панкова П.А., Смолина Е.Н.***ГБОУ ВПО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова”,
Санкт-Петербург*

Одной из ключевых функций тиреоцитов является захват йода и синтез йодсодержащих гормонов. Возможность захвата йода определяется наличием на мембране клетки белка-переносчика ионов йода – натрий-йодного симпортера (НИС). Известно, что до 10% всех высокодифференцированных раков щитовидной железы (ВДРЩЖ) в процессе дедифференцировки теряют способность накапливать радиоактивный йод внутри клетки, что делает невозможным выполнение радиойодоблации. Однако выделить эту группу пациентов на дооперационном этапе затруднительно.

Цель. Исследование возможности использования иммуногистохимического (ИГХ) определения уровня мембранной экспрессии НИС в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения ВДРЩЖ после выполнения радиойодтерапии (РЙТ).

Материал и методы. Исследование носило ретроспективный характер. В исследование вошло 60 пациентов с ВДРЩЖ, прооперированных в 2005–2008 гг. На основании послеоперационного гистологического исследования выполнялось стадирование заболевания. 45 пациентам в послеоперационном периоде выполнена РЙТ, у 20 из этих пациентов в срок наблюдения до 60 мес выявлен рецидив заболевания. Всем 60 пациентам определен уровень мембранной экспрессии НИС методом ИГХ в гистологическом материале первичной опухоли. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 7.0.

Результаты. При изучении уровня экспрессии НИС на клеточной мембране при ВДРЩЖ среднее значение не превышает 4,5%, а максимальное доходит до 10%, тогда как в нормальной ткани щитовидной железы средний уровень экспрессии НИС равнялся 30–50%. Наименьший средний уровень экспрессии НИС наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после РЙТ ($p = 0,00083$). Проведенное исследование показало, что критичным для развития рецидива явилось снижение уровня экспрессии НИС до 1%. При анализе влияния уровня экспрессии НИС, определенного в процентах, на безрецидивную выживаемость получен однозначный статистически значимый результат ($p < 0,005$): чем ниже уровень экспрессии НИС, тем меньше срок безрецидивного выживания, и критичной считается отметка в 1%.

Выводы. НИС, расположенный именно на мембране, является функционально активным, и количество белка-переносчика уменьшается при ВДРЩЖ. Определение уровня мембранной экспрессии НИС позволяет прогнозировать течение ВДРЩЖ.

Ключевые слова: натрий-йодный симпортер, высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, рецидив.

Prognostic value of Sodium-Iodide Symporter (NIS) in differentiated thyroid cancer**Semyonov D.U., Boriskova M.E., Farafonova U.V.,
Grozov R.V., Pankova P.A., Smolina E.N.***First Pavlov State Medical University of St. Peterburg, Russian Federation*

The clue function of thyroid follicular cells is iodide (I) uptake and thyroid hormones production. NIS mediates the active transport of I into the thyroid follicular cells. It is impossible to perform effective ^{131}I radioablation (^{131}I RA) up to 10% of all differentiated thyroid cancer (DTC) owing to dedifferentiation and lost ability to cumulate I. To distinguish this group of patient preoperatively is difficult.

Aim. To assess the utility of using membrane located NIS detection as marker of unfavorable prognosis for DTC after ^{131}I RA.

Materials and methods. We enrolled in our study retrospectively sixty patients with DTC operated from 2005 to 2008. Based on postop routine histology examination we performed TNM staging. Forty-five patients received ^{131}I RA postoperatively. During 60 month of follow up recurrence were detected in 20 cases. In all 60 patients' level of membrane located NIS expression were detected immunohistochemically (IHC) in primary thyroid tumor. All statistical analysis performed using PC program Statistica 7.0.

Results. We found that mean level of membrane located NIS expression in DTC is 4.5%, with maximum up to 10%, whereas mean level of NIS expression in normal tissue is 30–40%. Least mean level of NIS expression was in

patients group with recurrence of DTC after ^{131}I RA ($p = 0.00083$). We proved that crucial for recurrence of DTC after ^{131}I RA were decreased level of membrane located NIS expression less than 1%. As well as we found statistically significant correlation between Recurrence Free Survival (RFS) and level of NIS expression ($p < 0.005$).

Conclusion. Membrane location of NIS determines its functional activity, and membrane located NIS amount decreases in DTC. Detection of membrane located NIS in DTC has prognostic value.

Key words: Sodium-Iodide Symporter, differentiated thyroid cancer, ^{131}I radioablation, recurrence.

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — это наиболее часто встречающаяся опухоль эндокринной системы [1] с благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и лечении. Прогноз для высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) благоприятный, однако в 7–10% случаев имеет место персистенция заболевания и рецидивирование в сроки более чем через 5 лет после операции даже после выполнения радиойодтерапии (РЙТ). Выделить эту группу пациентов на дооперационном этапе в настоящее время весьма затруднительно.

Сложности остаются и в определении показаний к РЙТ. В стандарты лечения ВДРЩЖ входит РЙТ у пациентов высокого риска рецидива/персистенции заболевания. Для пациентов же промежуточного риска единой точки зрения нет. Следует отметить, что неоднозначными являются и критерии отбора групп риска, что диктует необходимость поиска новых, более достоверных маркеров прогрессирования течения ВДРЩЖ, а именно рецидивирования (как местного, так и отдаленного) и персистенции заболевания. Возможность захвата йода определяется наличием на мембране клетки белка-переносчика йонов йода — натрий-йодного симпортера (НИС). НИС — это интегральный трансмембранный гликопротеин, наиболее часто описываемый и изучаемый в фолликулярных клетках щитовидной железы. Способность тиреоцитов накапливать йод является основой для выполнения диагностических манипуляций — сцинтиграфии с ^{123}I и ^{131}I , а также терапевтических процедур — абляции при помощи ^{131}I гиперфункционирующей тиреоидной ткани (болезнь Грейвса, узловой токсический зоб) и метастазов радиойодчувствительного РЩЖ. Влияние на синтез и распределение НИС оказывает тиреотропный гормон (ТТГ). Последний оказывает воздействие на симпортер через активацию аденилатциклазы, что ведет к увеличению транскрипции и синтеза НИС. Также считается, что ТТГ влияет на посттрансляционные изменения НИС и на доставку его к мембране, где и происходит его встраивание [2].

В случае ВДРЩЖ диагностика рецидива или лечение локорегионарных или отдаленных метастазов с использованием радиоактивного йода осуществимы в связи с возможностью опухоли аккумулировать внутри клетки радиофармпрепарат (РФП).

Эффективность РЙТ зависит от эффективной дозы РФП внутри клетки, что возможно лишь при сохранении функции НИС опухолевой ткани. Однако следует отметить, что при развитии опухолевого процесса и дедифференцировки опухолевой ткани большинство биохимических характеристик нормальной фолликулярной клетки теряются. К.У. Ryu и соавт. (1999) при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) доказали снижение экспрессии мРНК НИС опухолевой ткани щитовидной железы [3]. Другие, более поздние исследования, используя количественную оценку РТ-ПЦР и иммуногистохимический (ИГХ) метод, подтвердили снижение экспрессии НИС [4]. В то же время существует точка зрения, что радиойодчувствительность зависит не только от уровня экспрессии НИС, но и от снижения уровня активности молекул, регулирующих его внутриклеточный метаболизм, в частности пендрина, тирозинкиназы, тиреоглобулина [5].

В последнее время при изучении уровня экспрессии НИС в ВДРЩЖ некоторые авторы отмечали следующую тенденцию: уровень экспрессии НИС часто остается ненарушенным, но не происходит его встраивания в мембрану клетки, что в свою очередь отражает наличие посттрансляционных нарушений [6]. Одной из причин нарушения встраиваемости НИС в клеточную мембрану называют активацию каскада Р3К-АКТ, который, как известно, ведет к дедифференцировке ВДРЩЖ.

По-видимому, лишь ИГХ или иммуноцитохимическое исследование может отразить реально существующие функционирующие интрамембранные симпортеры, а применение же ПЦР не отражает потенциал клетки к аккумуляции йода.

В литературе нам удалось найти лишь одну статью М.Р. Castro и соавт. [7], в которой авторы выявили связь развития радиойодрезистентных форм ВДРЩЖ со снижением уровня экспрессии НИС в первичной опухоли. То есть предпринята попытка выявить прогностический потенциал уровня экспрессии НИС. Однако ни одной работы, в которой описывалось бы влияние уровня экспрессии НИС на риск рецидива ВДРЩЖ после выполнения РЙТ, нами в современной литературе найдено не было. Ввиду отсутствия работ, посвященных этой проблеме, данная гипотеза требует исследования и изучения.

Цель

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение возможности использования ИГХ-определения уровня мембранной экспрессии НИС в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения ВДРЩЖ после выполнения РЙТ.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В него вошло 60 пациентов с ВДРЩЖ, оперированных на базе кафедры общей хирургии в период с 2005 по 2008 г., которым выполнено ретроспективное исследование уровня экспрессии НИС методом ИГХ. Средний возраст пациентов составил $49 \pm 13,5$ года. В исследование вошли 12 мужчин и 48 женщин (табл. 1).

По гистологическому строению среди 60 пациентов в 58 случаях выявлен папиллярный РЩЖ, в том числе 21 ФВПР, и у двух пациентов был фолликулярный РЩЖ.

Пациенты были разделены на три группы: в первую вошли 15 пациентов с ВДРЩЖ T1-2N0M0. Объем лечения этих пациентов ограничился только оперативным вмешательством и послеоперационной супрессивной терапией. С целью стадирования процесса больным интраоперационно выполнялась биопсия клетчатки с лимфоузлами VI группы. В срок наблюдения до 60 мес рецидивов у них не выявлено. Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Во вторую группу вошли 25 пациентов с ВДРЩЖ T1-4N1a-1bM0, которым было выполнено оперативное вмешательство с последующим гистологическим исследованием материала, по результатам которого определены показания и выполнена радиойодоблация. В дальнейшем проводилась супрессивная терапия препаратами тироксина. Рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес у данной группы пациентов не выявлено. Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 3.

Третью группу составили 20 пациентов с ВДРЩЖ T1-4N1a-1bM0, которые получили объем лечения, аналогичный пациентам второй группы, а именно подверглись оперативному лечению, послеоперационной радиойодоблацией и супрессивной терапии. Однако в срок наблюдения до 60 мес у всех выявлен рецидив заболевания. Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 4.

Диагноз после операции ставился на основании гистологического исследования парафиновых блоков. Окончательный диагноз классифицировался по системе TNM. Распределение больных РЩЖ по стадиям TNM приведено в табл. 5.

По показаниям 45 пациентам в послеоперационном периоде назначалась РЙТ лечебными дозами ^{131}I . Критериями включения в исследование явились отсутствие патологического захвата РФП при скинтиграфии всего тела после введения терапевтической дозы ^{131}I .

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу в группе больных ВДРЩЖ

Пол	Возраст, лет					Всего
	Моложе 25	25–40	41–55	56–65	Старше 65	
Женский	2	10	14	13	9	48
Мужской	2	4	5	1	–	12
Всего, %	6,7	23,3	31,7	23,3	15 %	60 (100%)

Таблица 2. Распределение больных в группе без рецидива и РЙТ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов
Тиреоидэктомия с биопсией центральной клетчатки шеи	15
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	0
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	0
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	0
Всего	15

Таблица 3. Распределение больных в группе без рецидива после РЙТ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов
Тиреоидэктомия	0
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	18
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	5
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	2
Всего	25

Таблица 4. Распределение больных в группе с рецидивом после РЙТ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов
Тиреоидэктомия	0
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	11
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	9
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	0
Всего	20

Таблица 5. Распределение больных РЩЖ по стадиям TNM

Стадия Т	Стадия N	Стадия M	Количество пациентов
T ₁	N _{1a}	M ₀	6
	N _{1b}	M ₀	9
	N ₀	M ₀	8
T ₂	N ₀	M ₀	7
	N _{1a}	M ₀	1
	N _{1b}	M ₀	4
T ₃	N ₀	M ₀	11
	N _{1a}	M ₀	11
	N _{1b}	M ₀	1
T ₄	N ₀	M ₀	0
	N _{1a}	M ₀	0
	N _{1b}	M ₀	2
Всего		60	

В срок наблюдения до 60 мес рецидив заболевания выявлен у 20 пациентов. У 16 пациентов рецидив носил локорегионарный характер, у троих выявлены множественные метастазы в легкие (в одном случае захват ¹³¹I при сцинтиграфии отсутствует), и у одной пациентки определяется повышенный уровень тиреоглобулина (ТГ) и антител (АТ) к ТГ без отмены супрессивной терапии, однако топически верифицировать очаг не удалось.

На данном этапе работы мы попытались выявить корреляцию между уровнем экспрессии НИС в первичной опухоли и оценкой безрецидивной выживаемости пациента. Снижение возможности захвата радиоiodа опухолевой тканью считалось достоверным при возникновении рецидива заболевания после проведения РЙТ по стандартной методике и отрицательного результата сцинтиграфии всего тела с ¹³¹I после терапии.

С целью ретроспективной оценки уровня экспрессии НИС в опухолевой ткани у пациентов, оперированных с диагнозом ВДРЩЖ, выполнялось ИГХ-исследование. Для ИГХ-исследования использовались моноклональные АТ к НИС Anti-Sodium Iodide symporter (SPM186) (Abcam, США). Срезы с парафиновых блоков монтировали на предметные стекла, предварительно обработанные адгезивом.

Срезы отводили от парафина путем проведения через ксилол (2 емкости) и спирт 96% (4 емкости). Срезы промывали в течение 5 мин в дистиллированной воде. Для активации молекулярных группировок применялась термическая обработка срезов (водная баня) в течение 30 мин.

Срезы промывали в дистиллированной воде в течение 5 мин. Для блокировки эндогенной пероксидазы на срезы наносили готовый раствор пероксидазы фирмы Dako (Дания) с экспозицией 5 мин с последующим промыванием срезов в дистиллированной воде.

Нанесение на срезы моноклональных АТ к НИС (Abcam, США) производилось с экспозицией 30 мин при комнатной температуре. После взаимодействия с АТ срезы промывали в трис-буфере. Визуализацию реакции осуществляли с помощью высокочувствительной системы детекции Envision (Dako, Дания) в течение 30 мин при температуре 25 °С. Все срезы промывались дважды в течение 5 мин в трис-буфере.

На срезы наносили хромогенный субстрат, в качестве которого использовали раствор диаминобензидина, в течение 3–5 мин, в результате чего происходила визуализация реакции, а именно в местах экспрессии АТ осаждался коричневый краситель. После чего срезы промывали в дистиллированной воде и докрашивали гематоксилином. Далее препараты проводили через спирт 96% (2 емкости), пропанол (2 емкости) и ксилол (2 емкости) и заключали в бальзам (канадский) под покровное стекло.

Оценку препаратов производили на Nikon Eclipse 501 с количественным подсчетом в компьютерной программе “Морфология 5.2” фирмы “Видео тест”.

Результат считался положительным, если экспрессия НИС выявлялась на поверхности клеточной мембраны, оценивался количественно в процентном соотношении к общему количеству тиреоцитов не менее чем в 5 просмотренных полях зрения.

Результаты и их обсуждение

В ходе выполнения работы по определению уровня экспрессии НИС на гистологическом ретроспективном материале от 60 пациентов с ВДРЩЖ методом ИГХ были выявлены особенности перераспределения симпортера внутри опухолевой клетки. В качестве контроля мы изучили экспрессию НИС

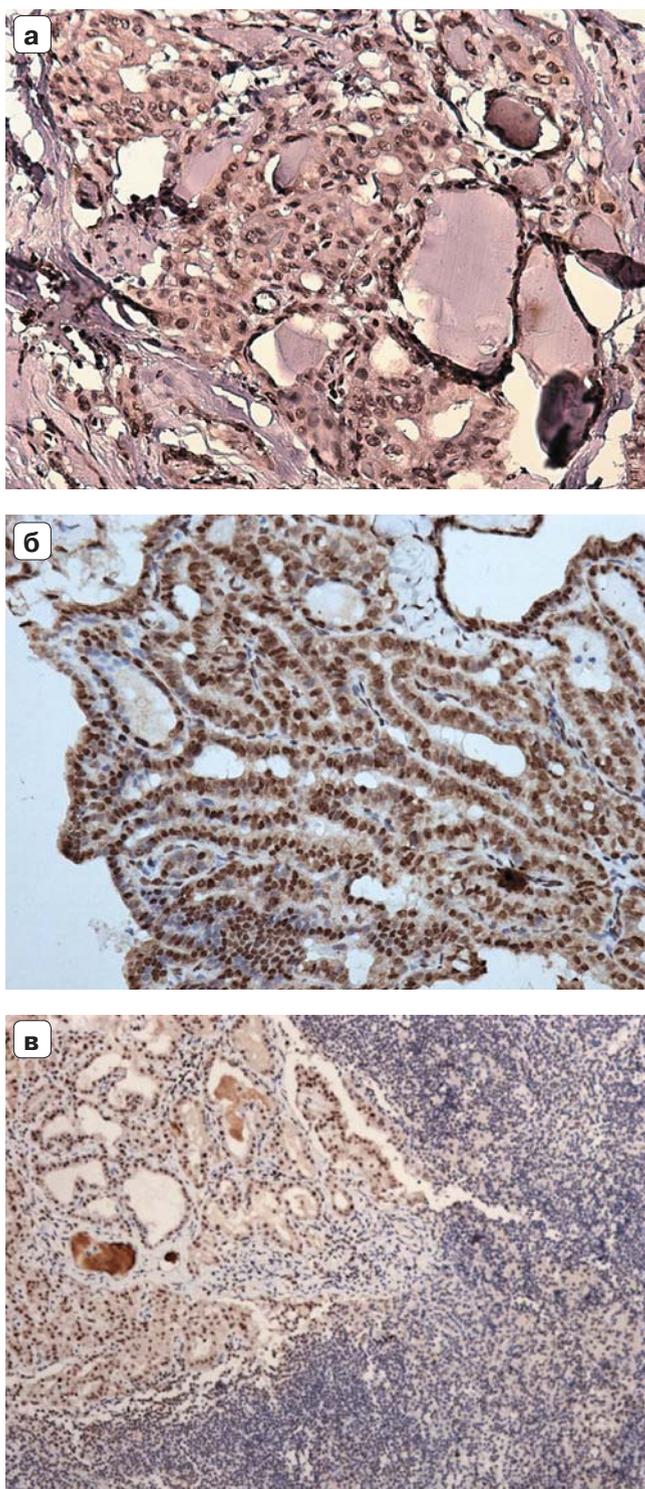


Рис. 1. Экспрессия НИС при папиллярном раке щитовидной железы. а – ВДРЩЖ с низким уровнем экспрессии НИС на мембране (увеличение $\times 200$); б – ВДРЩЖ с хорошим уровнем экспрессии НИС на мембране (увеличение $\times 200$); в – метастаз ВДРЩЖ в лимфоузел центральной клетчатки шеи (VI группа) – определяется лишь фоновое окрашивание, отчетливо экспрессия НИС на мембране клеток не определяется (увеличение $\times 100$).

в нормальной ткани щитовидной железы, где белок НИС определялся преимущественно на клеточной мембране, тогда как внутриклеточная его локализация была минимальной. При оценке препаратов опухолевой ткани выявлено преимущественное накопление белка либо внутри клетки, либо на ядерной мембране, тогда как мембранная экспрессия была значительно снижена в сравнении с нормальной тканью. Внутриклеточный уровень экспрессии, выявленный в нашем исследовании, не был снижен, однако нарушено встраивание НИС в клеточную мембрану, что, по всей вероятности, происходит вследствие посттрансляционных нарушений. Данное изменение ведет к значительному уменьшению функциональной активности белка ввиду невозможности выполнения транспорта йода внутрь клетки. Необходимо отметить, что среди опухолевых клеток, у которых максимальное накопление НИС было во внутренних компартментах, имелись клетки с мембранной его экспрессией. Можно предположить, что чем выше дифференцировка опухоли, тем выше мембранная экспрессия НИС, тогда как при дедифференцировке опухоли происходит снижение функционально активного, расположенного на клеточной мембране белка-переносчика йода. Таким образом, оценка экспрессии производилась именно по мембранной экспрессии НИС, что должно отражать функциональный потенциал опухолевой клетки к захвату радиоактивного йода (рис. 1).

При изучении уровня экспрессии НИС на клеточной мембране при ВДРЩЖ среднее значение не превышает 4,5%, а максимальное доходит до 10%, тогда как в нормальной ткани щитовидной железы средний уровень экспрессии НИС равнялся 30–50%. Эти данные подтверждают, что измерение именно мембранной экспрессии НИС при ВДРЩЖ является перспективным в оценке функциональной активности НИС и, как следствие, позволит сделать предположение о радиойодчувствительности опухоли.

Для изучения корреляции между уровнем экспрессии НИС в первичной опухоли и риском рецидива заболевания проведен анализ среднего значения уровня экспрессии НИС по группам.

В первой группе пациентов (группа больных, чей объем лечения ограничился только оперативным вмешательством) уровень экспрессии НИС был максимальным и доходил до 16%, средний же уровень экспрессии составил 6,7% (табл. 6).

Во второй группе больных (пациенты без рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес после оперативного вмешательства и РИТ) средний уровень экспрессии НИС первичной опухоли составил 2,8% (табл. 7).

Наибольший интерес представляет третья группа больных – пациенты с РЙТ после оперативного вмешательства и с выявленным рецидивом заболевания в срок наблюдения до 60 мес. При оценке уровня экспрессии НИС первичной опухоли выявлено значительное снижение уровня экспрессии НИС – в среднем до 1% по данным ИГХ-исследования (табл. 8).

Как видно из табл. 8, более 60% пациентов с рецидивом заболевания имели уровень экспрессии НИС менее 1%. Таким образом, представленные данные наглядно показывают, что наименьший средний уровень экспрессии НИС наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после РЙТ ($p = 0,00083$). Проведенное исследование показало, что критичным для развития рецидива явилось снижение уровня экспрессии НИС до 1%.

Полученные данные позволяют предположить, что причиной рецидива у пациентов после РЙТ явилось снижение экспрессии НИС до 1% и ниже вследствие дедифференцировки опухоли, что послужило причиной резистентности к радиоiodу.

В нашем исследовании мы также проанализировали влияние экспрессии НИС на время развития рецидива и его тяжесть. При анализе влияния уровня экспрессии НИС, определенного в процентах, на безрецидивную выживаемость получен однозначный статистически значимый результат ($p < 0,005$): чем ниже уровень экспрессии НИС, тем меньше срок безрецидивного выживания, и критичной считается отметка в 1% (рис. 2).

Таблица 6. Характеристика экспрессии НИС у пациентов после оперативного вмешательства и без выявленного рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес

Уровень экспрессии НИС	Всего
<2%	2
>2%	5
>6%	8
Всего	15

Таблица 7. Характеристика экспрессии НИС у пациентов без рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес после оперативного вмешательства и РЙТ

Уровень экспрессии НИС	Всего
<2%	9
>2%	14
>6%	2
Всего	25

Таблица 8. Характеристика экспрессии НИС у пациентов с рецидивом заболевания в срок наблюдения до 60 мес после оперативного вмешательства и РЙТ

Уровень экспрессии НИС	Всего
<1%	13
>1%	2
>2%	5
Всего	20

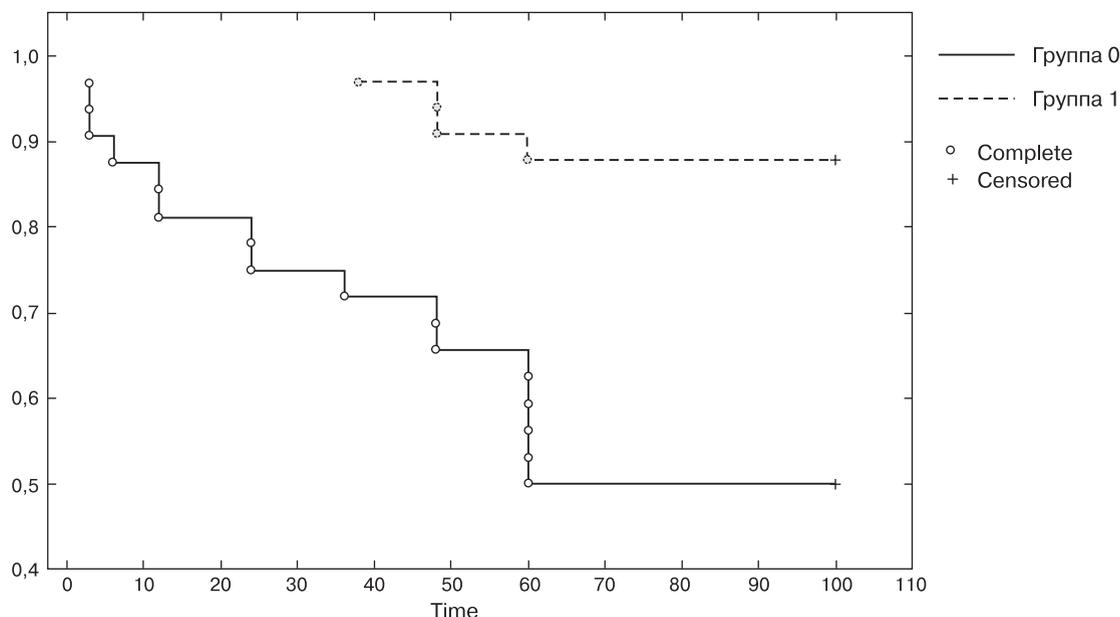


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости больных в зависимости от уровня экспрессии НИС. Группа 0 – пациенты с уровнем экспрессии НИС менее или 1%; Группа 1 – пациенты с уровнем экспрессии НИС более 1%; Time – время до наступления рецидива, мес; Cumulative proportional surviving – кумулятивная выживаемость.

Таблица 9. Уровень экспрессии НИС у больных группы рецидива заболевания после радиоiodтерапии в зависимости от характера рецидива

Рецидив	Количество пациентов	НИС минимальный (%)	НИС максимальный (%)
Местный	16	0,2	6,0
Отдаленный	4	0,1	0,3

Таблица 10. Зависимость течения заболевания от пола и уровня экспрессии НИС

Группа пациентов	Мужчины		Женщины	
	НИС менее 1%	НИС более 1%	НИС менее 1%	НИС более 1%
Первая	0	0	2	13
Вторая	1	1	4	19
Третья	7	3	6	4
Всего	8	4	12	36

Примечание. Первая группа – пациенты без рецидива заболевания после оперативного лечения; вторая группа – пациенты без рецидива заболевания после операции и РИТ; третья группа – пациенты с рецидивом заболевания после операции и РИТ.

Таким образом, у пациентов с уровнем экспрессии НИС менее 1% в первичной опухоли следует ожидать рецидива заболевания в срок до 60 мес с более высокой вероятностью. Обусловлено данное явление сниженной чувствительностью опухолевой клетки к РИТ.

В группе больных с рецидивом РЩЖ после РИТ (табл. 9) мы изучили влияние уровня экспрессии НИС на тяжесть рецидива (локарегионарный или отдаленное метастазирование) методом Манна–Уитни (U-тест). Проведенный анализ показал статистически значимое ($p < 0,05$) влияние уровня экспрессии НИС на тяжесть рецидива (рис. 3).

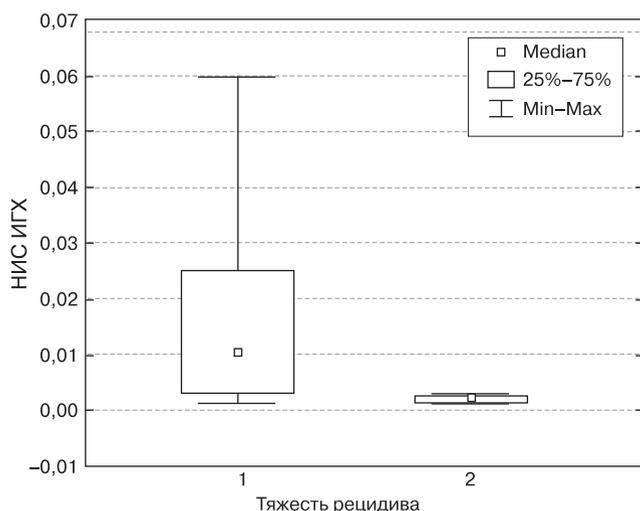


Рис. 3. Влияние уровня экспрессии НИС на тяжесть рецидива. Группа 1 – пациенты с локарегионарными метастазами; Группа 2 – пациенты с отдаленными метастазами; НИС ИГХ – НИС, определенный иммуногистохимическим методом, измеренный в %.

Таким образом, чем ниже уровень экспрессии НИС в первичной опухоли щитовидной железы, тем выше вероятность появления отдаленных метастазов, даже после выполнения РИТ. Данное явление, вероятно, связано с более глубокими процессами дедифференцировки опухолевых клеток, косвенным проявлением которого является экстремально сниженный уровень экспрессии НИС.

При анализе влияния пола на уровень экспрессии НИС были получены интересные результаты (табл. 10), свидетельствующие о том, что мужской пол является фактором риска более низкой экспрессии НИС (рис. 4) и, как результат, неблагоприятного

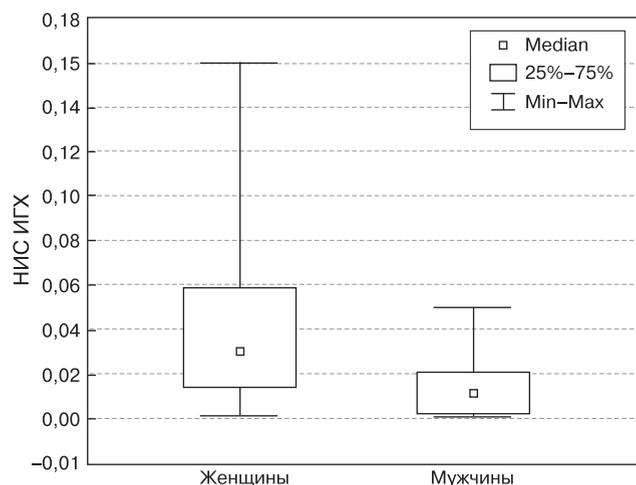


Рис. 4. Влияние пола на уровень экспрессии НИС. Mann–Whitney U-test, $p = 0,001$.

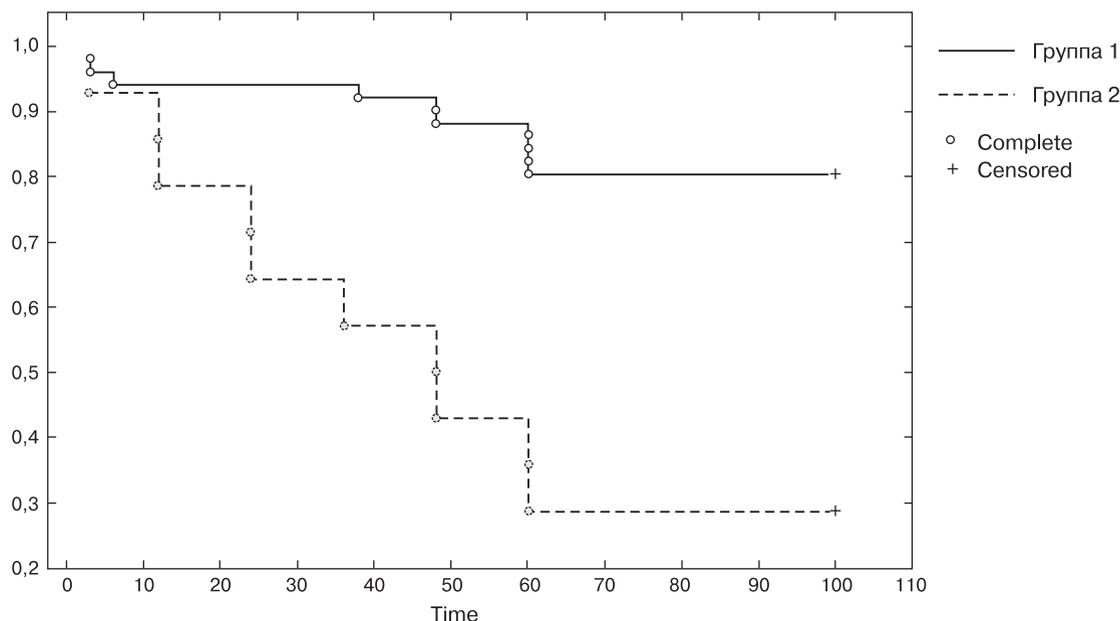


Рис. 5. Кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от пола. $p < 0,001$. Группа 1 – женщины; Группа 2 – мужчины; Time – время до рецидива, мес; Cumulative proportional surviving – кумулятивная выживаемость.

течения ВДРЩЖ. Так, средний уровень экспрессии НИС у мужчин оказался равным 1,4%, что достоверно ниже среднего уровня экспрессии у женщин – 4,3% ($p < 0,001$).

Таким образом, имеющиеся в литературе данные об относительно более агрессивном течении ВДРЩЖ у мужчин могут быть связаны с более низким уровнем экспрессии НИС и, как следствие, более низким ответом данной категории больных на РЙТ.

Как видно из представленных данных, у мужчин имеет место достоверно более низкий уровень экспрессии НИС.

Мы проанализировали влияние пола на безрецидивную выживаемость. Для этого выполнено построение кривых Каплана–Мейера (рис. 5).

На графике видно, что безрецидивная выживаемость мужчин статистически ниже безрецидивной выживаемости женщин ($p < 0,001$). Так, средний срок наступления рецидива у женщин равнялся $38,6 \pm 20,9$ мес, тогда как у мужчин – $27,9 \pm 17,7$ мес (различия достоверны). Этот факт еще раз подтверждает более агрессивное течение ВДРЩЖ у мужчин, что, по нашим данным, связано с достоверно более низким уровнем экспрессии НИС у пациентов мужского пола.

Следует отметить, что при проведении анализа зависимости уровня экспрессии НИС от возраста статистически значимой корреляции не получено ($p = 0,9$).

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что именно мембранная экс-

прессия НИС отражает количество функционально активного симпортера. Для РЩЖ характерно снижение мембранной экспрессии НИС в сравнении с нормальной тканью, что в свою очередь приводит к снижению способности захватывать йод, в том числе и радиоiod. Соответственно на основании полученных данных мы можем говорить о том, что чем выше экспрессия НИС, тем более чувствительна опухоль к РЙТ, а при снижении мембранной экспрессии НИС происходит дедифференцировка опухоли и развитие радиойодрезистентности.

У пациентов с низким уровнем экспрессии НИС достоверно чаще развивается рецидив заболевания после выполнения РЙТ и критичным является уровень экспрессии менее 1%.

Также степень снижения уровня экспрессии коррелирует с тяжестью рецидива (появление отдаленных метастазов), что косвенно свидетельствует о возможности использовать НИС в качестве раннего и чувствительного маркера дедифференцировки опухоли.

Еще одним интересным выводом можно считать полученные данные о том, что уровень экспрессии НИС достоверно ниже у пациентов мужского пола, что, возможно, является одной из причин более тяжелого течения РЩЖ именно у этой группы пациентов.

Выводы

1. Способность тиреоцитов к захвату йода определяется уровнем мембранной экспрессии НИС.

2. Уровень мембранной экспрессии НИС при РЩЖ ниже, чем в нормальной ткани щитовидной железы.

3. Определение уровня снижения экспрессии НИС может быть использовано в качестве прогностического маркера рецидива после проведения РЙТ.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в отношении данной статьи.

Финансирование исследования

Исследование выполнено при поддержке гранта «УЧАСТНИК МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНО-ИННОВАЦИОННОГО КОНКУРСА» («УМНИК»), ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2011. [Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi nasele-*
2. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003;24(1):48-77. doi: 10.1210/er.2001-0029.
3. Ryu K-Y, Senokozlieff ME, Smanik PA, et al. Development of reverse transcription-competitive polymerase chain reaction method to quantitate the expression levels of human sodium iodide symporter. *Thyroid.* 1999;9(4):405-409. doi: 10.1089/thy.1999.9.405.
4. Liang J. Differential expression of the Na⁺/I⁻ symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues. *Oncol Lett.* 2012. doi: 10.3892/ol.2012.947.
5. Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):108-116. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03008.x.
6. Riesco-Eizaguirre G. The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer.* 2006;13(1):257-269. doi: 10.1677/erc.1.01119.
7. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5627-5632. doi: 10.1210/jcem.86.11.8048.

Семенов Дмитрий Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Борискова Марина Евгеньевна** – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, заведующая онкологическим отделением №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Фарафонова Ульяна Валентиновна** – аспирант кафедры общей хирургии, врач-хирург онкологического отделения №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Грозов Роман Викторович** – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Панкова Полина Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Смолина Екатерина Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Фарафонова Ульяна Валентиновна – medici@yandex.ru