

Н.Ю. Лук'янова<sup>1</sup>  
 А.В. Андрієв<sup>2,3</sup>  
 А.Є. Крижанівська<sup>2,3</sup>  
 В.Ф. Чехун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>3</sup>Прикарпатський клінічний онкологічний центр, Івано-Франківськ, Україна

**Ключові слова:** рак молочної залози,  $Na^+/I^-$  симпортер (NIS), прогнозування перебігу, молекулярний підтип.

## ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ СИМПОРТЕРА ЙОДУ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ РІЗНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПІДТИПІВ

**Мета:** дослідити особливості експресії  $Na^+/I^-$  симпортера (NIS) у пухлинних клітинах хворих та оцінити його клінічне значення для прогнозування перебігу раку молочної залози (РМЗ) певного молекулярного підтипу. **Об'єкт і методи:** 126 хворих на РМЗ I–II стадії віком від 27 до 75 років (середній вік —  $53,2 \pm 4,1$  року), які перебували на стаціонарному лікуванні у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі протягом 2005–2015 рр.; клінічні, імуногістохімічні, морфологічні та статистичні методи. **Результати:** експресія NIS у пухлинній тканині прямо корелює зі стадією захворювання, розвитком метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та залежить від проліферативної активності і наявності експресії молекул міжклітинної адгезії у пухлинній тканині пацієнток з люмінальним А, люмінальним Б та базальним підтипом РМЗ. Загальна виживаність хворих на РМЗ люмінального Б та базального підтипів є значно гіршою за наявності у пухлинах експресії NIS при відсутності E-кадгерину, наявності N-кадгерину і CD44 та високій проліферативній активності пухлинних клітин. **Висновок:** наявність експресії NIS у тканині пухлин асоціюється з несприятливим перебігом РМЗ люмінального Б та базального підтипів; показники експресії NIS у пухлинних клітинах можуть бути використані як додаткові критерії прогнозу клінічного перебігу РМЗ цих молекулярних підтипів РМЗ.

Рак молочної залози (РМЗ) залишається однією з актуальних проблем онкології [1]. Сьогодні прогнозування перебігу захворювання та планування тактики лікування базується на визначенні молекулярних підтипів РМЗ [2–5]. Водночас встановлено, що віддалені результати терапії при певних молекулярних підтипах РМЗ варіюють у широких межах і часто залишаються незадовільними. Причиною такого клінічного поліморфізму може бути міжпухлинна та внутрішньопухлинна гетерогенність молекулярних підтипів РМЗ, яка залежить від комплексу морфологічних, генетичних, протеомних, метаболічних змін, що визначають фенотип злоякісних клітин [6–8]. Отже, пошук нових маркерів, які самостійно або у комплексі з іншими відомими показниками могли би розкрити додаткові механізми пухлинного росту різних молекулярних підтипів РМЗ, є вельми актуальним.

Не менш актуальним на сьогодні є вивчення порушень функціональної активності білка, який контролює процеси надходження йоду до клітин [9, 10], —  $Na^+/I^-$  симпортера (NIS) — при розвитку та прогресуванні гормонозалежних злоякісних новоутворень, в тому числі й РМЗ. NIS — глікопротеїн, інтегрований до базолатеральної поверхні клітин, містить 13 трансмембранних доменів і є не-

обхідним компонентом для біосинтезу тиреоїдних гормонів [11]. Згідно з даними літератури, у нормі за умов фізіологічної рівноваги в клітинах молочної залози експресія NIS відсутня [12, 13], але відмічається у більш ніж 50% випадків злоякісних пухлин молочної залози [14]. Існують дані щодо кореляції між експресією NIS з такими особливостями РМЗ, як рецепторний статус і ступінь диференціювання пухлини [11]. Підтвердженням останнього є результати наших попередніх досліджень у системі *in vitro*, згідно з якими високі показники експресії NIS визначаються у клітинах ліній РМЗ із різним рецепторним статусом та корелюють з проліферативною та інвазивною активністю клітин [15]. Зазначене свідчить про доцільність вивчення особливостей експресії NIS у клітинах РМЗ різного молекулярного підтипу.

Мета — дослідити особливості експресії NIS у пухлинних клітинах (ПК) хворих та оцінити його клінічне значення для прогнозування перебігу РМЗ певного молекулярного підтипу.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У основу роботи покладено ретроспективний аналіз результатів обстеження, лікування і виживаності 126 хворих на РМЗ I–II стадії, які перебува-

ли на стаціонарному лікуванні у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі протягом 2005–2015 рр. Стадію пухлинного процесу визначали згідно з класифікацією TNM (6-те видання, 2002 р.). Гістологічний тип видалених пухлин верифікували при морфологічному дослідженні (забарвлення гематоксиліном та еозином) відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2006). Усім хворим проведено хірургічне лікування (квадрант- або лампектомія з регіональною лімфодисекцією, радикальна мастектомія за Маденом). В ад'ювантному режимі проводили лікування згідно із затвердженими вітчизняними стандартами поліхіміотерапії (режими CMF, CAF 4–6 курсів), променеви терапію на післяопераційний рубець та зони регіонарного метастазування у сумарній дозі 42–44 Гр.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження NIS, рецепторів естрогенів, прогестерону, E- та N-кадгеринів, CD44 і маркера проліферативної активності пухлин (Ki-67) у ПК проводили на парафінових зрізах (4–5 мікронів) операційного матеріалу. Як первинні антитіла використовували МкАТ, специфічні до NIS (клон MA5-12308), E-кадгерину (клон NCH-38; «Thermo Scientific», USA), рецепторів естрогенів (клон 1D5), рецепторів прогестерону (клон PgR636) та Ki-67 (клон MIB-1; «DakoCytomation», Данія), CD44/HCAM (клон 156–3C11) та N-кадгерину (клон CD235; «Diagnostic BioSystems», USA). Для візуалізації результатів реакції застосовували набір реактивів EnVision System («Dako LSAB2 system», Данія) відповідно до рекомендацій виробника, зрізи забарвлювали гематоксиліном Мейера. Для оцінки експресії NIS використовували напівкількісний метод [16]. Аналіз результатів проводили за допомогою оптичної мікроскопії ( $\times 100$ , олійна імерсія) з використанням класичного методу H-Score:

$$S = 1 \cdot N1^+ + 2 \cdot N2^+ + 3 \cdot N3^+,$$

де S — показник H-Score;  $N1^+$ ,  $N2^+$  та  $N3^+$  — кількість клітин із низькою, середньою та високою експресією. Кінцевий результат обчислення виражали у балах: 50–100 балів — низька, 101–200 балів — середня, 201–300 балів — висока експресія NIS.

Статистичну обробку результатів ІГХ дослідження проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми Statistica 6.0. Для оцінки достовірності відмінностей показників експресії досліджених маркерів та інших клініко-патологічних параметрів використовували *t*-критерій Стюдента. Кореляційний аналіз проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона. Вживаність хворих аналізували за методом Каплана — Мейера, достовірність між кривими — за log-rank test. Достовірними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальну клінічну характеристику 126 хворих на РМЗ I–II стадії наведено у табл. 1. Частка па-

цієнтів із РМЗ I стадії становила 29,4%, II стадії — 70,6%. Вік пацієнтів коливався від 27 до 75 років, середній вік —  $53,2 \pm 4,1$  року. У більшості пацієнток (58,7%) була менопауза. Проведене до початку лікування комплексне обстеження (рентгенологічне, ультразвукове, лабораторне) виявило у 38 (30,2%) пацієнток метастази (N1–3) у регіонарні лімфатичні вузли (РЛВ). Розподіл хворих за гістологічним типом РМЗ показав, що у більшості (74,6%) був інфільтративний протоковий рак помірного ступеня диференціювання (45,2%). Найвищою була частота люмінального А підтипу — 39,7%. Частота люмінального Б, Her2/neu+ та базального підтипів РМЗ становила 22,2; 14,3 та 23,8% відповідно.

Таблиця 1  
Загальна клінічна характеристика хворих на РМЗ I–II стадії

Показник	Кількість хворих	
	n	%
Загальна кількість хворих	126	100
<b>Вік хворих, років</b>		
Середній	$53,2 \pm 4,1$	
Коливання віку	27–75	
<b>Менструальна функція</b>		
Збережена	52	41,3
Менопауза	74	58,7
<b>Стадія РМЗ за TNM</b>		
I	37	29,4
II	89	70,6
<b>Метастази у РЛВ (категорія N)</b>		
N0	88	69,8
N1–3	38	30,2
<b>Морфологія РМЗ</b>		
Інфільтративний протоковий рак	94	74,6
Інфільтративний часточковий рак	32	25,4
<b>Ступінь диференціювання РМЗ</b>		
G1 (високий)	29	23,0
G2 (помірний)	57	45,2
G3 (низький)	40	31,8
<b>Молекулярний підтип РМЗ</b>		
Люмінальний А	50	39,7
Люмінальний Б	28	22,2
Her2/neu+	18	14,3
Базальний	30	23,8

Аналіз результатів ІГХ визначення експресії NIS показав, що частота пухлин із позитивною реакцією (NIS<sup>+</sup>) становила 71,3%. Найнижчу експресію NIS (< 100 балів) зафіксовано у ПК люмінального А підтипу РМЗ ( $p < 0,05$ ). Клітини люмінального Б та базального підтипів РМЗ характеризувалися високим рівнем експресії NIS (> 200 балів) ( $p < 0,05$ ), а у клітинах Her2/neu+ РМЗ визначався середній рівень експресії дослідженого маркера (табл. 2). У більшості хворих на РМЗ люмінального Б та базального підтипів (69,0 та 78,0%) визначався середній та високий рівень експресії NIS, тоді як більшість (63,0%) пухлин люмінального А підтипу мали низький рівень експресії NIS ( $p < 0,05$ ). У ПК Her2/neu+ РМЗ низький і середній та високий рівень NIS зафіксовано у 28,0 та 39,0% випадків відповідно (див. табл. 2).

Результати ІГХ дослідження експресії NIS розглядали залежно від стадії РМЗ, ступеня диферен-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ціювання пухлин, наявності метастазів у РЛВ і молекулярного фенотипу утворень (проліферативна активність та адгезивні властивості ПК). Встановлено, що експресія NIS більш характерна для хворих на РМЗ II стадії для всіх досліджених молекулярних підтипів (рис. 1). Частота NIS<sup>+</sup> пухлин за експресією у групі пацієнтів із РМЗ I стадії люмінального А, люмінального Б, Her2/neu+ та базального підтипів становила 38,5; 48,6; 23,3 і 33,5%; натомість у хворих на РМЗ II стадії — 51,6; 63,5; 39,7 і 48,9% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Особливості експресії NIS (NIS<sup>+</sup>) у клітинах різних молекулярних підтипів РМЗ

Молекулярний підтип РМЗ	Рівень експресії NIS у ПК, бали за H-score (min-max)	Кількість пацієнтів	
		Із низькою експресією NIS у ПК, %	Із середньою і високою експресією NIS у ПК, %
Люмінальний А	85 (23-135)	63,0*	13,0
Люмінальний Б	230* (190-260)	12,0	69,0*
Her2/neu+	110 (35-150)	28,0	39,0
Базальний	260* (210-295)	18,0	78,0*

\* $p < 0,05$  порівняно з іншими молекулярними підтипами РМЗ.

Кількість NIS<sup>+</sup> пухлин виявилася більшою у хворих на РМЗ люмінального А, люмінального Б, Her2/neu+ та базального підтипів із метастазами у РЛВ (N1-3) — відповідно 52,5; 56,8; 47,3 і 63,6% ( $p < 0,05$ ); за відсутності метастазів (N0) ці показники дорівнювали 38,4; 39,3; 37,5 та 41,0% відповідно (рис. 2).

Подальший аналіз дозволив встановити залежність експресії NIS від ступеня диференціювання люмінального Б та базального підтипів РМЗ (рис. 3). У групі хворих із люмінальним Б та базальним підтипами високого і помірного ступеня диференціювання РМЗ кількість NIS<sup>+</sup> пухлин була меншою (відповідно 39,0 і 49,0% та 39,0 і 51,0%), ніж у пацієнтів із низьким ступенем диференціювання (63,0 та 71,0%;  $p < 0,05$ ). Не визначено залежності між кількістю пухлин, позитивних за експресією NIS та ступенем диференціювання РМЗ люмінального А та Her2/neu+ підтипів.

На наступному етапі нами проаналізовано зв'язок експресії NIS з проліферативною активністю та адгезивними властивостями клітин РМЗ різних молекулярних підтипів (рис. 4). Як видно, всі позитивні NIS<sup>+</sup> пухлини люмінального А підтипу РМЗ характеризувалися низькою проліферативною активністю ( $p < 0,05$ ), в той час як в усіх досліджених NIS<sup>+</sup> випадках люмінального Б підтипу РМЗ визначався середній та високий рівень експресії Ki-67 ( $p < 0,05$ ). Експресія NIS також була більш характерна для хворих на РМЗ Her2/neu+ та базального підтипів із середньою та високою проліферативною активністю (45,8 та 83,5%) порівняно з підгрупою пацієнтів із низькою експресією Ki-67 (32,6 та 10,5% відповідно) ( $p < 0,05$ ).

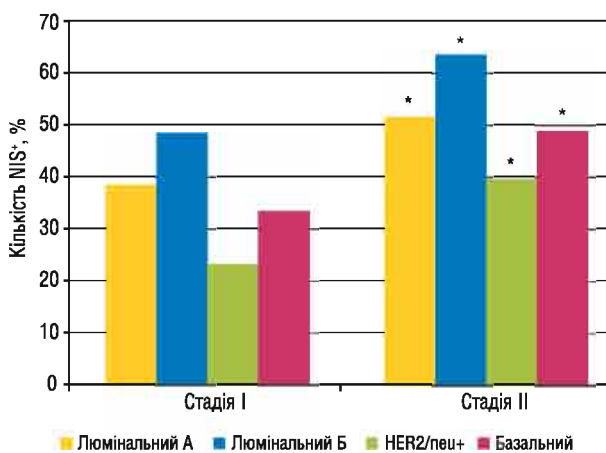


Рис. 1. Розподіл NIS<sup>+</sup> пухлин залежно від стадії РМЗ різних молекулярних підтипів. \* $p < 0,05$  порівняно із РМЗ I стадії

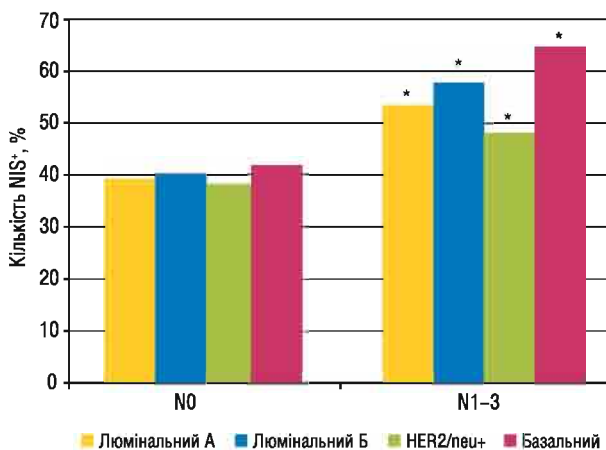


Рис. 2. Розподіл NIS<sup>+</sup> пухлин залежно від наявності метастатичного ураження РЛВ у хворих на РМЗ різних молекулярних підтипів. \* $p < 0,05$  порівняно із категорією N0

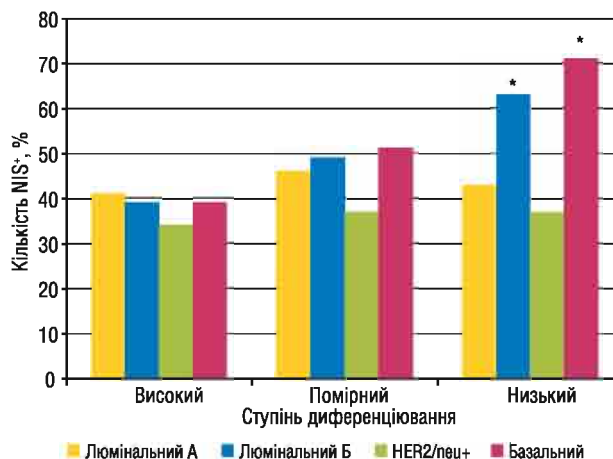
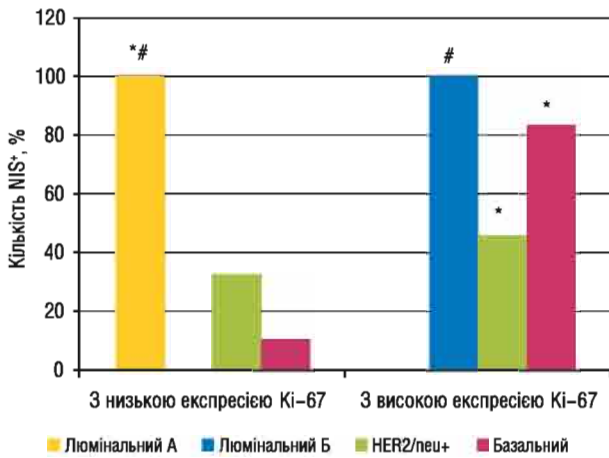


Рис. 3. Розподіл NIS<sup>+</sup> пухлин залежно від ступеня диференціювання РМЗ різних молекулярних підтипів. \* $p < 0,05$  порівняно з високим та помірним ступенем диференціювання РМЗ люмінального Б та базального підтипу

Певні відмінності нами також встановлено при аналізі розподілу NIS<sup>+</sup> пухлин залежно від адгезивних властивостей клітин РМЗ різних молекулярних підтипів (рис. 5). Найбільша кількість NIS<sup>+</sup> пухлин була у пацієнтів із люмінальним РМЗ із се-





**Рис. 4.** Розподіл NIS<sup>+</sup> пухлин залежно від проліферативної активності PM3 різних молекулярних підтипів. \*\* $p < 0,05$  порівняно з середньою та високою експресією Ki-67 у клітинах люмінального А підтипу PM3. \* $p < 0,05$  порівняно з низькою експресією Ki-67 у клітинах люмінального Б підтипу PM3. \* $p < 0,05$  порівняно з низькою експресією Ki-67 у клітинах Her2/neu<sup>+</sup> та базального підтипів PM3

реднім та високим рівнем E-кадгерину та відсутністю або з низькою експресією N-кадгерину і CD44 (58,6; 62,0 та 64,0% відповідно) ( $p < 0,05$ ). Визначено, що експресія NIS більш характерна для хворих на PM3 люмінального Б та базального підтипів із відсутністю або низьким рівнем E-кадгерину та середньою або високою експресією N-кадгерину і CD44 ( $p < 0,05$ ). Найвищою була частота випадків NIS<sup>+</sup> PM3 серед Her2/neu<sup>+</sup> пухлин з відсутністю або низькою експресією N-кадгерину (41,3%).

Не визначено достовірних кореляційних зв'язків експресії NIS у пухлинах із наявністю метастатичного ураження РЛВ, ступенем диференціювання PM3 та експресією молекул міжклітинної адгезії у хворих на PM3 Her2/neu<sup>+</sup> молекулярного підтипу. Натомість встановлено, що наявність експресії NIS у ПК прямо корелює зі стадією захворювання та розвитком метастазів у РЛВ хворих на PM3 люмінального А, люмінального Б та базального підти-

пів. Доведено існування залежності експресії NIS від ступеня диференціювання PM3 люмінального Б та базального підтипів. Визначено кореляційний зв'язок експресії NIS з проліферативною активністю пухлин всіх молекулярних підтипів та наявністю експресії молекул міжклітинної адгезії у ПК люмінального А, люмінального Б та базального підтипів PM3 (табл. 3).

Таблиця 3

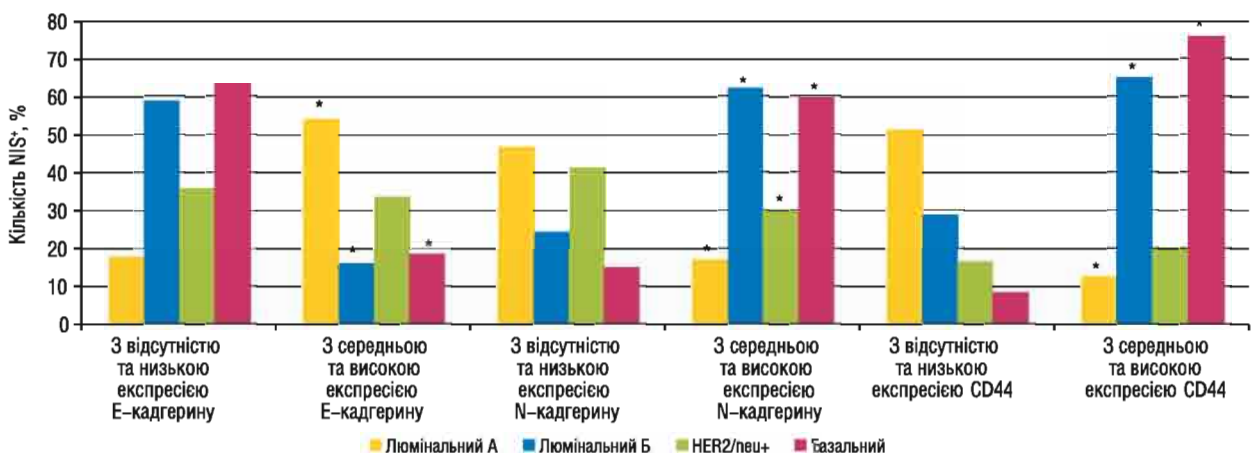
Коефіцієнти кореляції експресії NIS із клінічними, морфологічними та молекулярно-біологічними характеристиками PM3 різних молекулярних підтипів

Показник	Молекулярний підтип PM3			
	Люмінальний А	Люмінальний Б	Her2/neu <sup>+</sup>	Базальний
	Коефіцієнт кореляції, r			
Стадія захворювання	0,43*	0,46*	0,47*	0,46*
Метастази у РЛВ	0,43*	0,49*	0,35	0,53*
Ступінь диференціювання PM3	-0,19	-0,57*	-0,18	-0,62*
Проліферативна активність (експресія Ki-67)	-0,85*	0,88*	0,39*	0,54*
Експресія E-кадгерину	-0,46*	-0,49*	0,28	-0,51*
Експресія N-кадгерину	-0,39*	-0,41*	0,31	0,43*
Експресія CD44	-0,46*	0,38*	0,18	0,61*

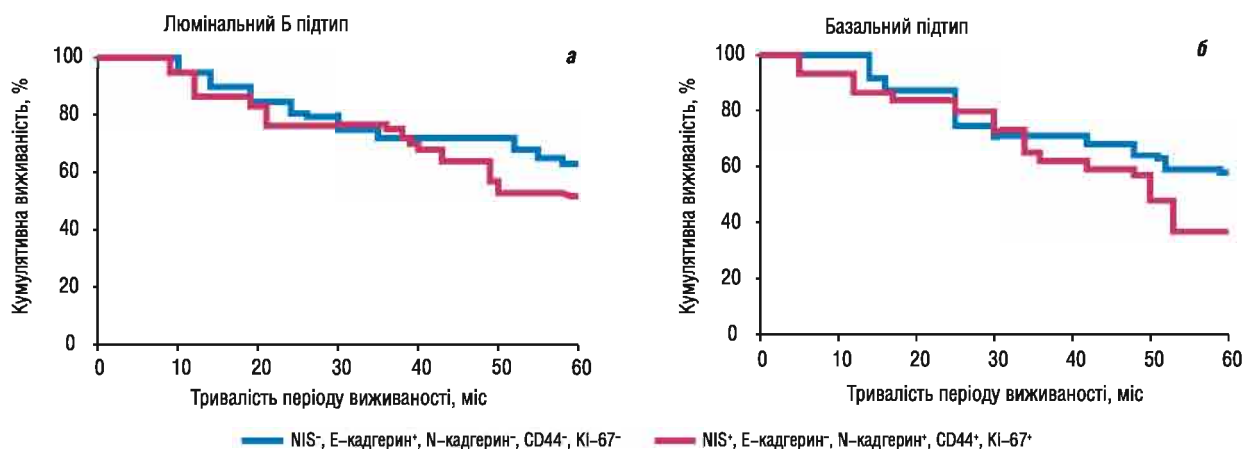
\*Рівень значущості коефіцієнта кореляції  $p < 0,05$ .

Враховуючи дані щодо зв'язку експресії NIS із проліферативною активністю та адгезивними властивостями клітин PM3, ми проаналізували загальну виживаність (ЗВ) хворих з урахуванням значених маркерів у ПК. ЗВ пацієнтів із PM3 люмінального Б та базального підтипів була вищою за відсутності у пухлинах експресії NIS при наявності E-кадгерину, відсутності N-кадгерину і CD44 та низькій проліферативній активності ПК (рис. 6).

Отже, отримані дані свідчать про зв'язок рівня NIS у пухлинній тканині з деякими клініко-морфологічними показниками і молекулярно-біологічними характеристиками PM3 різних молекулярних підтипів. Значення порушень функціональної активності NIS у виникненні та прогресуванні PM3



**Рис. 5.** Розподіл NIS<sup>+</sup> пухлин залежно від адгезивних властивостей PM3 різних молекулярних підтипів. \* $p < 0,05$  порівняно із відсутністю та низькою експресією відповідних молекул міжклітинної адгезії



**Рис. 6.** ЗВ (за Капланом — Мейером) хворих на РМЗ люмінального Б (а) та базального (б) підтипів залежно від експресії NIS у пухлинній тканині (long-rank тест,  $p < 0,05$ )

на сьогодні остаточно не з'ясовано [17–19]. Отримані нами дані щодо підвищення рівня NIS у пухлинах більшості досліджених пацієнток, а також встановлені зв'язки між експресією NIS та стадією розповсюдження хвороби і розвитком метастазів у РЛВ свідчать про асоціацію порушень цього протеїну зі злякисним процесом у молочній залозі та збігаються з нечисленними даними літератури [20, 21].

Встановлена залежність експресії NIS зі ступенем диференціювання та фенотиповими особливостями пухлин (проліферативна активність та адгезивні властивості) свідчить про участь цього протеїну у формуванні ступеня злякисності певних молекулярних підтипів РМЗ. Визначено, що характерною ознакою пухлин РМЗ люмінального А підтипу є низький рівень NIS у пухлинній тканині на тлі низької проліферативної активності, експресії Е-кадгерину та відсутності N-кадгерину і CD44. Високий рівень NIS у тканині люмінального Б та базального підтипів РМЗ асоціюється із високою проліферативною активністю ПК та порушенням їх адгезивних властивостей за рахунок зниження експресії Е-кадгерину та підвищення рівня N-кадгерину і CD44. Зазначені порушення функціональної активності NIS у РМЗ люмінального Б та базального молекулярних підтипів, вірогідно, зумовлені зниженням поглинання йоду ПК, що сприяє підвищенню їх метастатичної активності та формуванню агресивного фенотипу, що збігається з результатами наших попередніх досліджень. Це підтверджується отриманими даними щодо зниження показників ЗВ хворих на люмінальний Б та базальний NIS<sup>+</sup> РМЗ при відсутності Е-кадгерину, наявності N-кадгерину і CD44 та високій проліферативній активності ПК.

Таким чином, високий рівень NIS у тканині пухлин асоціюється з несприятливим перебігом РМЗ люмінального Б та базального молекулярного підтипів. Отримані дані можуть стати підґрунтям для розробки нових діагностичних критеріїв та удосконалення існуючих схем протипухлинного лікування з урахуванням порушень функціональної активності NIS у хворих на РМЗ.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено гетерогенність експресії NIS в ПК хворих на РМЗ. Найбільшу кількість NIS<sup>+</sup> пухлин зафіксовано при люмінальному Б та базальному молекулярних підтипах РМЗ.

2. Відзначено залежність експресії NIS від стадії захворювання та розвитку метастазів у РЛВ хворих з усіма дослідженими підтипами РМЗ.

3. Показано наявність достовірних кореляційних зв'язків між експресією NIS і проліферативною активністю пухлин та їх адгезивними властивостями.

4. Характерною ознакою пухлин РМЗ люмінального А підтипу є низький рівень NIS у ПК на тлі низької проліферативної активності, експресії Е-кадгерину та відсутності N-кадгерину і CD44. Високий рівень NIS у тканині люмінального Б та базального підтипів РМЗ асоціюється із високою проліферативною активністю ПК та порушенням їх адгезивних властивостей за рахунок зниження експресії Е-кадгерину та підвищення рівня N-кадгерину і CD44.

5. Встановлено, що ЗВ хворих на РМЗ люмінального Б та базального молекулярного підтипу є значно гіршою за наявності у пухлинах експресії NIS при відсутності Е-кадгерину, наявності N-кадгерину і CD44 та високій проліферативній активності ПК.

6. Отримані дані можуть стати підґрунтям для розробки нових діагностичних критеріїв та удосконалення існуючих схем протипухлинного лікування з урахуванням порушень функціональної активності NIS у хворих на РМЗ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України 2016; (17): 46–7.
2. Смоляк ІІ, Скляр СЮ. Шляхи підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак молочної залози. Київ: Сталь, 2007. 192 с.
3. Hennigs A, Riedel F, Gondos A. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. BMC Cancer 2016; 16 (1): 734.

4. Сивак ЛА, Верьовкіна НО, Лялькін СА. Прогностичні фактори при раку грудної залози. Сучасний стан проблеми. Клін онкол 2014; 4 (16): 46–9.
5. Langlands FE, Horgan K, Dodwell DD, *et al.* Breast cancer subtypes: response to radiotherapy and potential radiosensitisation. Br J Radiol 2013; 86: 623–37.
6. Nassar A, Radhakrishnan A, Cabrero I, *et al.* Intratumoral heterogeneity of immunohistochemical marker expression in breast carcinoma: A tissue microarray-based study. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010; 18 (5): 433–41.
7. Чехун ВФ, Шербан СД, Савцова ЗД. Гетерогенність опухолі — динамічне состояние. Онкологія 2012; 14 (1): 4–12.
8. Boyle DP, McCourt CM, Matchett KB, *et al.* Molecular and clinicopathological markers of prognosis in breast cancer. Expert Rev Mol Diagnostics 2013; 13: 481–98.
9. Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. Endocr Relat Cancer Clin 2006; 13 (3): 797–826.
10. Micali S, Bulotta S, Puppini C, *et al.* Sodium iodide symporter in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer. Cancer 2014; 14: 303–9.
11. Renier C, Yao C, Goris M, *et al.* Endogenous NIS expression in triple-negative breast cancers. Ann Surg Oncol 2009; 16: 962–8.
12. Semba R, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. Nutr Rev 2001; 59 (8 Pt 1): 269–78.
13. Smyth P, Shering S, Kilban M, *et al.* Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. J Clin Endocrin Metab 1998; 83 (8): 2711–6.
14. Hansen RK, Bissell MJ. Tissue architecture and breast cancer: the role of extracellular matrix and steroid hormones. MicroRNA signatures: clinical biomarkers for the diagnosis and treatment of breast cancer. Endocr Relat Cancer 2000; 17 (2): 95–113.
15. Lukianova NY, Andriiv AV, Chekhun VF. Correlation of iodine symporter expression in highly and low malignant cell lines of human breast cancer differed in their sensitivity to doxorubicin. Exp Oncology 2016; 38 (3): 169–71.
16. McClelland RA, Wilson D, Leake R. A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification. Eur J Cancer 1991; 27: 711–5.
17. Hansen RK, Bissell MJ. Tissue architecture and breast cancer: the role of extracellular matrix and steroid hormones. Endocr Relat Cancer 2000; 7 (2): 95–113.
18. Ryan J, Curran C, Hennessy E, *et al.* The sodium iodide-symporter (NIS) and potential regulators in normal, benign and malignant human breast tissue. PLoS One 2011; 6 (1): 160–3.
19. Kumar R, Tiwari RK. Application of microarray in breast cancer: an overview. J Pharm Bioallied Sci 2012; 4 (1): 21–6.
20. Tandon A, Shrivastava A, Kumar A, *et al.* Sodium iodide symporter, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in carcinoma breast — an immunohistochemical analysis. Indian J Pathol Microbiol 2011; 54 (4): 745–51.
21. Bourgeois P, Bedard PL, Sirtaine N, *et al.* Differential expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter by endocrine receptor status: a

potential new therapeutic target in estrogen receptor negative high grade breast cancers. Translat Biomed 2015; Special Issue: 1–9.

### THE VALUE OF IODIDE SYMPORTER FOR PROGNOSIS OF BREAST CANCER OF DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES

N. Yu. Lukianova, A. V. Andriiv,  
A. E. Kryzhanivska, V. F. Chekhun

**Summary. Objective:** to investigate the features of expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) in tumor cells of patients and evaluate its clinical significance for prognosis of breast cancer (BC) of a certain molecular subtype. **Materials and methods:** 126 patients with BC of stage I–II aged 27 to 75 years (mean age — 53,2±4.1 years) who were hospitalized in the Precarpathian Clinical Oncology Center during 2005–2015 years; clinical, immunohistochemical, morphological and statistical methods were used. **Results:** it was demonstrated that the expression of NIS in tumor tissue is directly correlated with the stage of disease, development of metastases in regional lymph nodes and depends on the proliferative activity and expression of intercellular adhesion molecules in tumor tissue of patients with luminal A, luminal B and basal subtype of BC. Found that overall survival of patients with BC luminal B and basal molecular subtype is significantly worse in the presence of the tumors the expression of NIS in the absence of E-cadherin, the presence of N-cadherin and CD44 and high proliferative activity of tumor cells. **Conclusion:** the results suggest that the expression of NIS in the tissue of tumors is associated with unfavorable course of BC luminal B and basal molecular subtypes. Indicators of NIS expression in tumor cells can be used as additional criteria for prediction of clinical course of BC luminal B and basal molecular subtypes of BC.

**Key Words:** breast cancer, Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS), prognosis, molecular subtype.

**Адреса для листування:**

Лук'янова Н.Ю.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: lu\_na\_u@rambler.ru

Одержано: 09.03.2017