

NIS КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Демяшкин Г.А.¹, Гузик А.А.¹, Белокопытов Д.В.¹, Любченко Л.Н.¹, Цибулевский А.Ю.², Григорян Д.М.¹

¹ **Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» (МНИОИ им. П.А. Герцена)**

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² **Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (НИКИ ПДХ им. Ю.Е. Вельтищева)**

Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Диагностика трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) затруднена из-за низкой дифференцировки и отсутствия надежных маркеров. Существующие маркеры (Mammaglobin, GATA-3) обладают недостаточной чувствительностью и/или специфичностью для дифференциальной диагностики ТНРМЖ, особенно при метастатическом характере процесса.

Цель – сравнить экспрессию NIS (натрий-йод симпортер), Mammaglobin и GATA-3 в ТНРМЖ для оценки рациональности и эффективности применения NIS в качестве диагностического маркера.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование (n=161) биопсийных образцов ТНРМЖ с применением иммуногистохимического анализа (ИНС) для оценки экспрессии NIS, Mammaglobin и GATA-3.

Результаты. NIS показал наибольшую чувствительность (70,0%) по сравнению с Mammaglobin (31,0%) и GATA-3 (63,7%). Комбинированное использование NIS и GATA-3 позволило достичь чувствительности в 82,5%.

Заключение. NIS является перспективным маркером для диагностики ТНРМЖ, особенно в сочетании с GATA-3.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы; NIS; GATA-3; Mammaglobin.

Демяшкин Григорий Александрович – д-р мед. наук, зав. отделом цифровой онкоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-8447-2600. E-mail: dr.dga@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Гузик Анастасия Андреевна – соискатель, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-5833-3401

Белокопытов Дмитрий Вячеславович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0009-0006-3746-3924.

Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, зав. отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-4775-3299.

Цибулевский Александр Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории патоморфологии, НИКИ ПДХ им. Ю.Е. Вельтищева, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-4449-7859. E-mail: auts77@gmail.com.

Григорян Диана Миграновна – ассистент, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва. ORCID iD: 0009-0002-0840-2226.

Натрий-йод симпортер (NIS) является мембранным гликопротеином, отвечающим за захват и транспорт йода в клетку [1]. Его механизм действия заключается в последовательном связывании двух молекул натрия (Na⁺), сопровождающемся конформационными изменениями, многократно повышающими его сродство к йод-аниону (I⁻). Связавшись с I⁻, NIS использует энергию градиента электрохимической концентрации Na⁺, создаваемую в норме Na⁺/K⁺-АТФазой, для транспорта одной молекулы йод-аниона против градиента ее электрохимической концентрации, позволяя таким образом создавать внутриклеточную концентрацию йода, в 40 раз превосходящую таковую в плазме крови [2]. Экспрессия NIS обнаруживается во многих органах – слюнных, слезных и щитовидных железах, желудке, поджелудочной железе, почках, плаценте, яичнике, яичках и лактирующей молочной железе, где он необходим для максимизации усвоения йода [3]. Попадая с пищей, йод всасывается в тонкой кишке, затем распределяется с кровото-

ком. Вначале он захватывается тиреоцитами, где используется для синтеза тиреоидных гормонов; подобные секреторные процессы происходят в эпителии протоков слюнной железы, муцин-продуцирующих и обкладочных клетках желудка [4]. Считается, что физиологическим значением йода в пищеварительных секретах также является поддержание локального иммунного статуса за счет формирования активных форм йода – йод-пероксида за счет воздействия пероксидаз слюны [3]. Уникальной же с точки зрения экспрессии NIS являются ацинусы молочной железы, активная физиологическая экспрессия натрий-йод симпортера в которой наблюдается только при беременности и лактации за счет действия эстрогена, прогестерона, окситоцина и пролактина [5]. Функциональным значением NIS в данном случае является обогащение молока йодом, необходимого для нормального развития новорожденного [6].

В 2000 году Tazebay et al., сообщили, что большинство атипичных клеток рака молочной

железы характеризуются цитоплазматической гиперэкспрессией NIS. В то же время это можно наблюдать не только в злокачественных, но и доброкачественных новообразованиях молочной железы, например, фиброаденоме [7, 8]. При иммуногистохимическом изучении NIS было показано, что потеря его экспрессии в тканях различной локализации (слюнной и щитовидной желез, желудка) говорит о малигнизации [9, 10].

Результаты иммуногистохимического исследования на NIS могут иметь важное диагностическое значение в практике врача-патологоанатома. Например, при наличии в молочной железе низкодифференцированного рака, обладающего гормоннегативными свойствами (ER-, PR-), NIS позитивная реакция указывает на первичный характер опухоли [11]. Аналогичная проблема возникает при метастатическом трижды негативном раке молочной железы, зачастую поражающем головной мозг, печень, кости или легкие [12], при котором также крайне затруднительно достоверно подтвердить первичный источник метастатической опухоли [13]. Для решения этой проблемы в ходе дифференциальной диагностики обычно используют антитела к Mammaglobin, GATA-3, реже – GCDFP-15 и SOX-10 [14]. Однако ни одно из перечисленных антител не обладает достаточной чувствительностью для рака молочной железы [15]. Сложность верификации также обусловлена низкой специфичностью этих маркеров. Например, Mammaglobin кроме раковых клеток молочной железы экспрессирует в опухолях слюнной и потовой желез, эндометриальных, эндоцервикальных и овариальных карциномах. А экспрессия

GATA-3 характерна в том числе и для уротелиальных карцином, опухолей потовой и поджелудочной железы, хромофобных карцином почки, плоскоклеточных карцином легкого и кожи, базальноклеточного рака, мезотелиом и т.д. [16, 17].

Учитывая, что трижды негативный рак молочной железы зачастую является следствием недифференцировки опухолевых клеток, в ходе которой они теряют экспрессию многочисленных рецепторов, маркеров, антигенов и цитокератинов, утрачивая всякое сходство с изначальным маммарным люминальным эпителием дольковых единиц концевых протоков, мы предполагаем, что экспрессия маркера, обладающего одновременно и высокой чувствительностью и специфичностью, представляется крайне полезным инструментом иммуногистохимической дифференциальной диагностики.

Цель работы: иммуногистохимическая оценка экспрессии натрий-йод симпортера в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы. Задача: провести сравнительный иммуногистохимический анализ чувствительности NIS, Mammaglobin и GATA-3 в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данне ретроспективное исследование были включены 80 пациентов, находившихся на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Table 1

Критерии включения и исключения

Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения Inclusion criteria		Критерии исключения Exclusion criteria	
<ul style="list-style-type: none"> • Женский пол • Возраст ≥ 18 лет • Первично установленный диагноз РМЖ (≥T1a) • Гистологический подтип – инвазивная карцинома неспецифического типа (МКБ-О: 8500/3) • Суррогатный молекулярно-генетический подтип – трижды негативный 	<ul style="list-style-type: none"> • Female gender • Age ≥ 18 years • Primary diagnosis of breast cancer (≥T1a) • Histological subtype – invasive carcinoma of a non-specific type (ICD-O: 8500/3) • Surrogate molecular genetic subtype – triple-negative 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Тяжелые коморбидные состояния (ХСН стадии III-IV по NYHA, сепсис и т.д.) • Синхронный или метасинхронный рак • Наличие предшествовавших злокачественных заболеваний в анамнезе • Мутации BRCA1/2 	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy • Severe comorbid conditions (CHF stages III-IV according to NYHA, sepsis, etc.) • Synchronous or metachronous cancer • The presence of previous malignant diseases in the anamnesis • BRCA1/2 mutations

Гистологическое исследование. Фрагменты молочной железы фиксировали в растворе забуференного формалина, после проводки в автоматическом режиме заливали в парафиновые блоки, готовили серийные срезы (толщиной 3 мкм), депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином. Степень злокачественности оценивали по Nottingham Histologic Score.

Иммуногистохимическое исследование. Проводили в автоматическом режиме согласно протоколу производителя на аппарате Ventana Benchmark XT, системой детекции ultraView Universal DAB detection kit и антител к Sodium/Iodide Symporter (NIS/SL5A5; Affinity Biosciences Cat# DF2242, RRID: AB_2839473), Mammaglobin (clone 31A5 CellMarque), GATA-3 (clone L50-823 CellMarque), anti-Estrogen Receptor (ER clone SP1 Ventana), anti-Progesteron Receptor (PgR, clone 1E2 Ventana), anti-HER2/NEU (clone 4B5 Ventana), anti-Ki-67 (clone 30-9 Ventana). В качестве внешнего контроля иммуногистохимического исследования при реакции с антителами к NIS использовались фрагменты щитовидной железы с болезнью Грейвса (окрашивание фолликулярных клеток) [18], при реакции с антителами к Mammaglobin – фрагменты кожи (окрашивание потовых желез) [19], при реакции с антителами к GATA-3 – фрагменты шейки матки (окрашивание базальных и парабазальных клеток экзоцервикального эпителия) [20].

Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом Leica DM2000 с микрофото съемкой.

Статистический анализ. Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Данные выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Проведен анализ с использованием теста Крускал-Уоллиса и U-теста Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех образцах кор-биопсий молочных желез (n=161) обнаружили морфологическую картину инвазивной карциномы неспецифического типа, G3 по Nottingham Grading system в модификации Bloom-Richardson. Микрофрагменты молочной железы с патологически измененной тканью (тканевая и клеточная атипия паренхимы): скопление плеоморфных атипичных клеток (>300), образующие солидные струк-

туры. Цитоплазма данных клеток в виде тонкого ободка; ядра их с признаками полиморфизма, расположены эксцентрично, они округлой формы, с «изъеденной» кариолеммой. Стромальный компонент со слабой десмопластической реакцией (рис. 1).

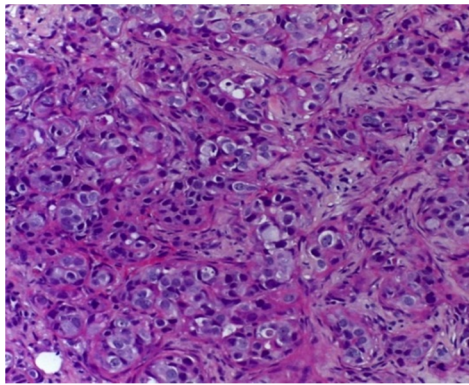
При иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала молочной железы пациентов (n=161) не выявили реакции с антителами к Estrogen Receptor (-/0), Progesteron Receptor (-/0) и HER2/neu (-/0), что соответствует трижды негативному раку (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к NIS, Mammaglobin, GATA-3 положительные реакции наблюдали практически во всех образцах (рис 1).

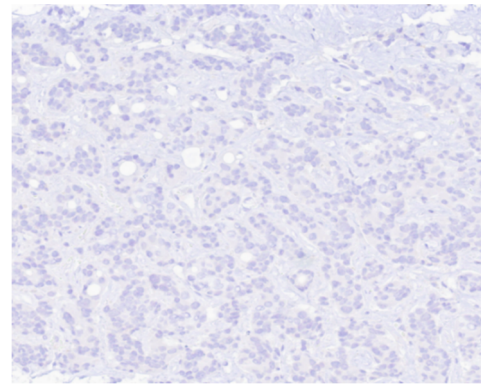
Во всех случаях экспрессия NIS была преимущественно цитоплазматической или мембрано-цитоплазматической в случае выраженной экспрессии, что характерно для карцином молочной железы [6]. При этом распределение иммунопозитивных реакций в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы среди пациенток в зависимости от маркера составило: NIS-позитивные реакции обнаружили у 112 женщин ($\approx 70,0\%$); на Mammaglobin – у 50 (31,0%); на GATA-3 у 102 (63,3%). У некоторых пациенток выявили окрашивание на два и более антител, что составило 83,7% случаев. Иммунопозитивную реакцию только с одним из маркеров наблюдали у 10 женщин: из них у 4 – на NIS-позитивны; у 4 – только на GATA-3; у 2 – на Mammaglobin. Только у 27 (16,7%) женщин не наблюдали окрашивание с антителами к NIS, Mammaglobin, GATA-3.

Таким образом, наиболее чувствительным из исследуемых маркеров при трижды негативном раке молочной железы оказался NIS, где чувствительность составила 70%. Умеренную чувствительность продемонстрировал маркер GATA-3 – 63,3%, а слабую – маркер Mammaglobin – 31,0% (рис. 2).

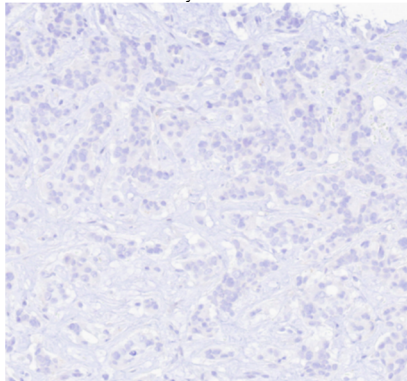
В данном исследовании мы обнаружили, что частота экспрессии NIS в трижды негативном раке молочной железы превышала значение по сравнению с GATA-3 и Mammaglobin. Иммунопозитивные реакции на NIS выявили у 70% пациентов выборки, а на GATA3 у 63,3% и меньше всего на Mammaglobin у 31,0%. В то же время при использовании всех трех маркеров чувствительность составила 83,7%. Однако, с нашей точки зрения, оптимальным может быть применение только NIS и GATA-3, так как в данном случае общая чувствительность снижается незначительно – 82,5% случаев. Анализ экспрессии NIS и GATA3 демонстрирует, что 47,2% случаев ТНРМЖ является NIS+/GATA3+ и среди всех NIS+ образцов, GATA3+ были 73,2% из них.



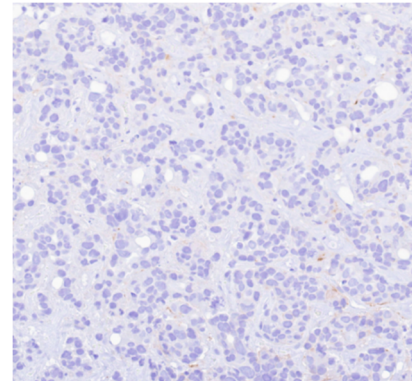
Гематоксилин и эозин
Hematoxylin and eosin



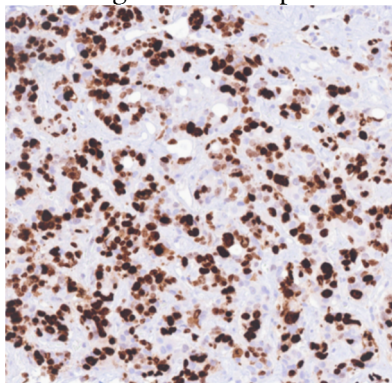
Estrogen Receptor



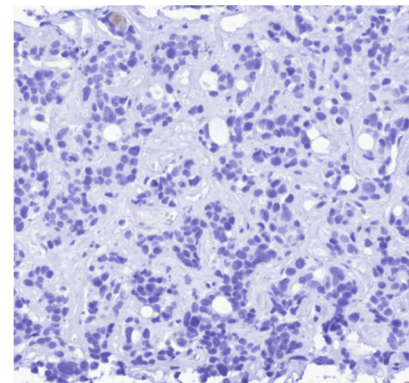
Progesteron Receptor



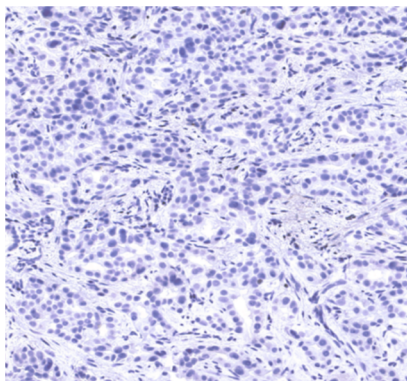
HER2/neu



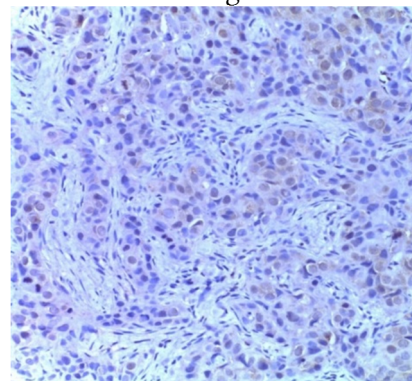
Ki-67



Mammaglobin



GATA-3



NIS

Рис. 1. Пациент А., 52 года. NIS-позитивный трижды негативный рак молочной железы. Отсутствует реакция с антителами к ER, PR, GATA-3, Маммаглобин. Отмечается слабовыраженная цитоплазматическая экспрессия NIS. Окрашивание гематоксилином и эозином, увелич. $\times 250$; иммуногистохимическое окрашивание с антителами, увелич. $\times 250$.

Fig. 1. Patient A. 52 y.o. NIS-positive triple-negative breast cancer. Negative immunohistochemical reaction with antibodies to estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), GATA-3, and mammaglobin. Weak cytoplasmic expression of sodium iodide symporter (NIS) is observed. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 250$; Immunohistochemical staining with antibodies, magnification $\times 250$.

Особый интерес также представляет выявленный нами феномен – в двух случаях ТНРМЖ обнаружили комбинацию NIS+/GATA3-/MAM-, что также позволяет судить о рациональности применения NIS в качестве диагностического иммуногистохимического маркера.

Другим актуальным вопросом для обсуждения является определение чувствительности изучаемых маркеров для других подтипов рака молочной железы, а также их специфичность. Mammaglobin относят к одному из ключевых диагностических маркеров для гормонположительных карцином молочной железы, так его чувствительность может достигать 84% [21]. Однако в случае ТНРМЖ она резко снижается до 7% (!), согласно данным Deftereos et al. [22]. Также Mammaglobin является достаточно специфичным маркером, так, помимо новообразований молочной железы, его экспрессия обнаруживалась в опухолях слюнных, потовых желез, эндометриальных, эндоцервикальных и карциномах [15].

Анализ особенностей экспрессии GATA-3 указывает на то, что он также является чувствительным маркером для рака молочной железы – в зависимости от клона и исследования, его чувствительность достигала от 33% до 96% в случае гормон-положительных карцином и 87% в случае ТНРМЖ [23]. Недостатком GATA3 по сравнению с Mammaglobin является его низкая специфичность. Известно, что GATA3-положительными опухолями могут быть: уротелиальные карциномы, опухоли кожи и ее придатков, слюнных желез, нервной системы, почек, легких, мезотелиомы, лимфомы и т.д. Таким образом, GATA3 по сравнению с Mammaglobin обладает более низкой специфичностью, но большей чувствительностью

в случае низкодифференцированных и гормоннегативных карцином.

Чувствительность и специфичность NIS в нашем исследовании демонстрирует свои уникальные особенности. Tazebay et al. указывают, что 80% гормонположительных опухолей экспрессировали NIS. Мы показали, что NIS-положительными являются 70% случаев ТНРМЖ, аналогичные результаты были получены в работах Renier et al., где NIS-положительными были 65% опухолей в выборке [24]. Таким образом, чувствительность NIS остается высокой вне зависимости от гормонального рецепторного профиля и степени дифференцировки карцином молочной железы. Помимо молочной железы, его экспрессия наблюдается в карциномах щитовидной железы, слюнных желез и яичника. Уникальной особенностью NIS, отличающей его как от GATA3, так и от Mammaglobin, является то, что он не экспрессируется в нормальном эпителии молочной железы, что позволяет подтвердить наличие неопластического процесса в случае необходимости проведения дифференциальной диагностики между неспецифическими изменениями эпителия и доброкачественными либо злокачественными новообразованиями. Другое преимущество его использования это то, что экспрессия NIS в опухолях щитовидной железы значительно снижается по мере снижения степени дифференцировки клеток. То есть, доля NIS-положительных низкодифференцированных опухолей выше среди карцином молочной железы в сравнении с тиреокарциномами [25-28]. Сравнительный анализ экспрессии в зависимости от локализации в организме в норме и при новообразовании на NIS, GATA3 и Mammaglobin приведен на рисунке 3.

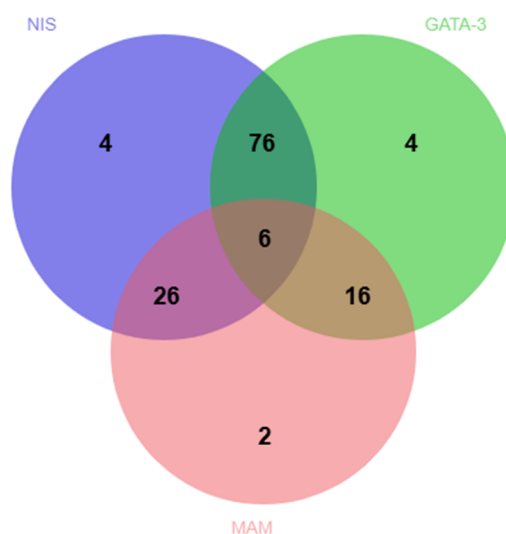


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования, представленные в виде диаграммы Вена. Тотально негативные (NIS-/GATA3-/MAM-; n=27) не указаны.

Fig. 2. Results of the immunohistochemical study presented in the form of a Venn diagram. Totally negative (NIS-/GATA3-/MAM-; n=27) are not indicated.



Рис. 3. Сравнительная экспрессия NIS, GATA3 и Mammaglobin в здоровых тканях и в опухолях.

Fig. 3. Comparative expression of NIS, GATA3 and Mammaglobin in healthy tissues and in tumors.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что наибольшая эффективность при иммуногистохимической дифференциальной диагностике достигается использованием комбинации изучаемых маркеров, что позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность верификации маммарной органопринадлежности карцином, в сравнении с использованием только одного из вышеперечисленных антител, вплоть до 83,7%. Однако данные результаты требуют дальнейшего подтверждения в ходе крупных проспективных исследований, в том числе с определением иммуногистохимического профиля очагов метастатического процесса.

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании трижды негативного рака молочной железы (n=161), NIS является более чувствительным маркером (n=112; 70%) в сравнении с GATA-3 (n=102; 63,3%) и Mammaglobin (n=50; 31,0%), что указывает на использование в качестве эффективного маркера при дифференциальной диагностике гормон-негативных карцином молочной железы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было одобрено «Независимым этическим комитетом» при Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 125 от 30 мая 2025 г.). Мы подтверждаем, что в рамках самого исследования не проводились никакие вмешательства или биопсии. Все действия соответствовали Декларации Хельсинки (Декларация Хельсинки ВМА – Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 64-я Генеральная ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Все участники подписали стандартное соглашение об информиро-

ванном согласии на участие в исследовании. Кроме того, при госпитализации в «НМИЦ радиологии» все пациенты подписали согласие на использование их биологического материала (например, парафиновых блоков) после биопсии для научных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Демяшкин Г.А., Гузик А.А. – разработка концепции; Белокопытов Д.В., Григорян Д.М. – проведение экспериментальных исследований; Любченко Л.Н. – планирование исследования; Цибулевский А.Ю. – анализ и интерпретация полученных данных; Белокопытов Д.В. – анализ литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boelaert K., Franklyn J.A. Sodium iodide symporter: a novel strategy to target breast, prostate, and other cancers? *Lancet*. 2003;361(9360):796-797. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12720-1.
- Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G., Amzel L.M., Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:261-289. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034125.
- De la Vieja A., Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(4):R225-R245. DOI: 10.1530/ERC-17-0515.
- Jhiang S.M., Sipos J.A. Na⁺/I⁻ symporter expression, function, and regulation in non-thyroidal tissues and impact on thyroid cancer therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(10):T167-T177. DOI: 10.1530/ERC-21-0035.
- Cho J.Y., Léveillé R., Kao R., Rousset B., Parlow A.F., Burak W.E. Jr, Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻

- symporter expression in mammary glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2936-2943. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6727.
6. Darabi N., Keshavarz M., Nabipour I., Assadi M. The sodium iodide symporter (NIS) as theranostic gene: Potential role in pre-clinical therapy of extra-thyroidal malignancies. *Clinical and Translational Imaging.* 2023;11(2):113-125. DOI: 10.1007/s40336-023-00540-0
 7. Tazebay U.H., Wapnir I.L., Levy O., Dohan O., Zuckier L.S., Zhao Q.H., Deng H.F., Amenta P.S., et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med.* 2000;6(8):871-878. DOI: 10.1038/78630.
 8. Berger F., Unterholzner S., Diebold J., Knesewitsch P., Hahn K., Spitzweg C. Mammary radioiodine accumulation due to functional sodium iodide symporter expression in a benign fibroadenoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;349(4):1258-1263. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.170.
 9. Presta I., Arturi F., Ferretti E., Mattei T., Scarpelli D., Tosi E., Scipioni A., Celano M., et al. Recovery of NIS expression in thyroid cancer cells by overexpression of Pax8 gene. *BMC Cancer.* 2005;5:80. DOI: 10.1186/1471-2407-5-80.
 10. Altorjay A., Dohán O., Szilágyi A., Paroder M., Wapnir I.L., Carrasco N. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) is markedly decreased or absent in gastric cancer and intestinal metaplastic mucosa of Barrett esophagus. *BMC Cancer.* 2007;7:5. DOI: 10.1186/1471-2407-7-5.
 11. Cimino-Mathews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol.* 2021;34(Suppl 1):62-77. DOI: 10.1038/s41379-020-00697-3.
 12. Derakhshan F., Reis-Filho J.S. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:181-204. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238.
 13. Lin F., Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(12):1583-610. DOI: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
 14. Gown A.M., Fulton R.S., Kandalaf P.L. Markers of metastatic carcinoma of breast origin. *Histopathology.* 2016;68(1):86-95. DOI: 10.1111/his.12877.
 15. Krings G., Nystrom M., Mehdi I., Vohra P., Chen Y.Y. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. *Hum Pathol.* 2014;45(11):2225-2232. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.06.022.
 16. Gorbokon N., Timm P., Dum D., Menz A., Büscheck F., Völkel C., Hinsch A., Lennartz M., et al. Mammaglobin-A Expression Is Highly Specific for Tumors Derived from the Breast, the Female Genital Tract, and the Salivary Gland. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1202. DOI: 10.3390/diagnostics13061202.
 17. Tuffaha M.S., Guski H., Kristiansen G. Immunohistochemistry in Tumor Diagnostics. Germany: Springer International Publishing, 2024.
 18. Castro M.R., Bergert E.R., Beito T.G., McIver B., Goellner J.R., Morris J.C. Development of monoclonal antibodies against the human sodium iodide symporter: immunohistochemical characterization of this protein in thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2957-2962. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5871.
 19. Sjödin A., Guo D., Hofer P.A., Henriksson R., Hedman H. Mammaglobin in normal human sweat glands and human sweat gland tumors. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):428-429. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12374.x.
 20. Chang A., Amin A., Gabrielson E., Illei P., Roden R.B., Sharma R., Epstein J.I. Utility of GATA3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus, and lung. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1472-1476. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318260cde7.
 21. Han J.H., Kang Y., Shin H.C., Kim H.S., Kang Y.M., Kim Y.B., Oh S.Y. Mammaglobin expression in lymph nodes is an important marker of metastatic breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(10):1330-1334. DOI: 10.5858/2003-127-1330-MEILNI.
 22. Deftereos G., Sanguino Ramirez A.M., Silverman J.F., Krishnamurti U. GATA3 immunohistochemistry expression in histologic subtypes of primary breast carcinoma and metastatic breast carcinoma cytology. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(9):1282-1289. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000505.
 23. Kandalaf P.L., Simon R.A., Isacson C., Gown A.M. Comparative Sensitivities and Specificities of Antibodies to Breast Markers GCDP-15, Mammaglobin A, and Different Clones of Antibodies to GATA-3: A Study of 338 Tumors Using Whole Sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24(9):609-614. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000237.
 24. Renier C., Yao C., Goris M., Ghosh M., Katznelson L., Nowles K., Gambhir S.S., Wapnir I. Endogenous NIS expression in triple-negative breast cancers. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):962-968. DOI: 10.1245/s10434-008-0280-9
 25. Renier C., Vogel H., Offor O., Yao C., Wapnir I. Breast cancer brain metastases express the sodium iodide symporter. *J Neurooncol.* 2010;96(3):331-336. DOI: 10.1007/s11060-009-9971-8.
 26. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Симонова М.С., Криволапов Д.С. Прогностические возможности дооперационной диагностики радиойодрезистентного высококодифференцированного рака щитовидной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2025;184(4):18-24 [Romashchenko P.N., Maystrenko N.A., Simonova M.S., Krivolapov D.S. Prognostic potential of preoperative diagnostics of radioiodine-resistant well-differentiated thyroid cancer. *Grekov's Bulletin of surgery.* 2025;184(4):18-24 (in Russ.)]. DOI 10.24884/0042-4625-2025-184-4-18-24. EDN: XMJAWE.
 27. Симонова М.С., Криволапов Д.С., Шинкарёв А.Д. Молекулярно-генетические исследования в лечебно-диагностическом алгоритме у больных новообразованиями щитовидной железы. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2022;41(S2):385-389 [Simonova M.S., Krivolapov D.S., Shinkarëv A.D. Molecular genetic testing in algorithm of treatment and diagnostic in patients with

thyroid tumors. *Russian Military Medical Academy reports*. 2022;41(S2):385-389 (in Russ.).
EDN: UDACIK.

28. Джикия Е.Л., Авилов О.Н., Киселева Я.Ю., Кулинич Т.М., Боженко В.К. Na⁺/I⁻ симпортер (NIS): структура, функции, экспрессия в норме и опухолях. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2018;18(1):3 [Dzhikiya YE.L.,

Avilov O.N., Kiseleva Ya.Yu., Kulinich T.M., Bozhenko V.K. Sodium/iodide symporter (NIS): structure, function and role in thyroid diseases. *Vestnik of the Russian scientific center of roentgenoradiology*. 2018;18(1):3 (in Russ.). EDN: XQWHNB.

Поступила в редакцию 07.10.2025

Подписана в печать 25.12.2025

Для цитирования: Демяшкин Г.А., Гузик А.А., Белокопытов Д.В., Любченко Л.Н., Цибулевский А.Ю., Григорян Д.М. NIS как диагностический маркер трижды негативного рака молочной железы. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):75–83. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/09. EDN: NPRNEG.

NIS AS A DIAGNOSTIC MARKER FOR TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

© Demyashkin G.A.¹, Guzik A.A.¹, Belokopytov D.V.¹, Lyubchenko L.N.¹, Tsibulevsky A.Y.², Grigoryan D.M.¹

¹ P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center (P.A. Herzen MORI)

3, 2nd Botkin passage, Moscow, 125284, Russian Federation

² Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Yu.E. Veltishchev RCIPPS)

2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russian Federation

Diagnosis of triple-negative breast cancer (TNBC) is challenging due to its low differentiation and the lack of reliable markers. Existing markers (Mammaglobin, GATA-3) possess insufficient sensitivity and/or specificity for the differential diagnosis of TNBC, especially in metastatic disease.

Objective – to compare the expression of NIS (sodium-iodide symporter), Mammaglobin, and GATA-3 in TNBC to evaluate the rationality and effectiveness of using NIS as a diagnostic marker.

Materials and methods. Retrospective study (n=161) of TNBC biopsy samples using immunohistochemical analysis (IHC) to assess the expression of NIS, Mammaglobin, and GATA-3.

Results. NIS showed the highest sensitivity (70.0%) compared to Mammaglobin (31.0%) and GATA-3 (63.7%). Combined use of NIS and GATA-3 achieved a sensitivity of 82.5%.

Conclusion. NIS is a promising marker for the diagnosis of TNBC, especially in combination with GATA-3.

Keywords: triple negative breast cancer; NIS. GATA-3; Mammaglobin.

Demyashkin Grigory A. – Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Digital Oncomorphology, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8447-2600. E-mail: dr.dga@mail.ru (corresponding author)

Guzik Anastasia A. – Applicant, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5833-3401.

Belokopytov Dmitry V. – Research laboratory assistant at the Department of Digital Oncomorphology, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-3746-3924

Lyubchenko Lyudmila N. – Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Molecular Genetics and Cellular Technologies, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4775-3299

Tsybulevsky Alexander Yuryevich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer. an employee of the Laboratory of Pathomorphology, Yu.E. Veltishchev RCIPPS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4449-7859. E-mail: auts77@gmail.com

Grigoryan Diana M. – Research laboratory assistant at the Department of Digital Oncomorphology, P.A. Herzen MORI, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0002-0840-2226

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the “Independent Ethics Council” at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute—a branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 125 dated 30 May 2025). We confirm that no interventions or biopsies were performed as part of the study itself. All actions complied with the Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). All participants signed a standard informed consent agreement to participate in the study. Also, upon hospitalization at the “NMRC of Radiology”, all patients signed consent for the use of their biological material (e.g., paraffin blocks) after biopsy for scientific research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors claim that there are no sources of funding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Demyashkin G.A., Guzik A.A. – development of the concept; Belokopytov D.V., Grigoryan D.M. – conducting experimental research; Lyubchenko L.N. – research planning; Tsibulevsky A.Y. – analysis and interpretation of the obtained data; Belokopytov D.V. – literature analysis.

Received 07.10.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Demyashkin G.A., Guzik A.A., Belokopytov D.V., Lyubchenko L.N., Tsibulevsky A.Y., Grigoryan D.M. NIS as a diagnostic marker for triple-negative breast cancer. *Humans and their health*. 2025;28(4):75–83. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/09. EDN: NPRNEG.