

# Нові аспекти виявлення експресії NIS-білка в папілярних карциномах щитовидної залози за умов його низького вмісту в пухлинних клітинах

Л.Г. Воскобойник

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

**Резюме.** За допомогою імуногістохімічних методів досліджено експресію NIS-білка в 35 папілярних карциномах щитовидної залози. Запропоновано модифікувати традиційний протокол проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS, що дозволило ідентифікувати не лише надекспресію зазначеного білка в пухлинних клітинах, а і його базальний рівень. Показано, що в переважній більшості злоякісних тиреоїдних пухлин відмічено експресію NIS-білка, проте ступень її інтенсивності був різним. NIS-негативні папілярні карциноми щитовидної залози були агресивнішими за інвазійними властивостями, і для деструкції їх метастазів у післяопераційному періоді була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії порівняно з випадками карцином, в яких спостерігалася позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS. Крім того, встановлено, що в папілярних карциномах щитовидної залози експресія NIS-білка залежить від типу онкогенної активації: в усіх NIS-негативних пухлинах виявлено індукцію реаранжованих онкогенів, водночас усі карциноми з наявністю мутацій *BRAF*<sup>V600E</sup> були NIS-позитивними.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, папілярна карцинома, симпортер натрію/йоду, імуногістохімічна реакція, онкоген.

Щитовидна залоза (ЩЗ) є унікальним органом щодо можливості акумулювати йод. На здатності тиреоїдних клітин концентрувати цей мікроелемент базується принцип використання у клінічній практиці радіоактивного ізотопу йоду для деструкції гіперактивної тканини ЩЗ при дифузному токсичному зобі та виявлення й руйнування метастазів ди-

ференційованого раку ЩЗ після проведення тиреоїдектомії [1-4]. Цей метод існує з 30-х років минулого сторіччя, проте лише наприкінці 90-х років було ідентифіковано білок, який обумовлює процеси надходження йоду до тиреоїдних клітин – симпортер натрію/йоду (NIS) [5]. Оскільки радіоїодтерапія є головним і найефективнішим засобом післяопераційного лікування рецидивів раку ЩЗ, а її використання базується на здатності пухлинних тиреоїдних клітин поглинати йод, цілком зрозумілим є інтерес вчених до вивчення експресії NIS у пухлинах ЩЗ,

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: vslor@mail.ru. Тел. 431-03-31

зокрема, у папілярних карциномах (ПК) ЩЗ, які є найрозповсюдженішою формою тиреоїдної онкопатології [6]. Між тим дані літератури щодо експресії NIS у ПК ЩЗ мають суперечливий характер – від вираженої його надекспресії в переважній більшості пухлин до майже повної її відсутності [7-11]. Причина такої розбіжності результатів залишається нез'ясованою. Можливо, це пов'язано з різними біологічними особливостями досліджених карцином, зокрема, інвазійними властивостями, гістологічною будовою, наявністю певних генетичних порушень. Тому актуальними виявляються дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між експресією NIS, індукцією різних онкогенів та морфологічними характеристиками ПК ЩЗ.

## Матеріал і методи

Дослідження проведено на пухлинній тканині ЩЗ хворих, прооперованих у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Остаточний патоморфологічний діагноз встановлювався згідно з класифікацією ВООЗ [12] у лабораторії морфології ендокринної системи інституту патологами Т.І. Богдановою, Л.Ю. Зурнаджи, В.Г. Козирицьким. Усі випадки були додатково верифіковані міжнародною групою експертів-патологів [13-14].

Досліджено 35 ПК ЩЗ, видалених в осіб, які були дітьми на час аварії на ЧАЕС. Середній вік пацієнтів на момент операції становив  $23 \pm 7$  років, середній латентний період (час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) –  $14 \pm 1$  років. Метод гістологічної обробки матеріалу та умови проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS описані в попередніх публікаціях [15].

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за критерієм  $\chi^2$ .

## Результати та їх обговорення

У попередніх роботах за допомогою імуногістохімічних методів було досліджено експресію NIS в ПК ЩЗ [15]. Було показано, що серед ПК ЩЗ переважали NIS-негативні карциноми (27 із 35 або 77,1% випадків), у решті випадків помічено NIS-білок у цитоплазмі пухлинних клітин [15]. Тобто отримані результати збігалися з більшістю даних

літератури про зниження експресії NIS (мРНК і білка) в ПК ЩЗ [16-18].

Між тим при дослідженні гістологічних препаратів позапухлинної тканини ЩЗ ми звернули увагу на те, що NIS-імунопозитивність мала місце лише в окремих тиреоцитах (рис. 1, А).

## Змінено умови імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS (без контрастування), щоб отримати більш об'єктивні дані експресії NIS-білка за умов його низького вмісту у клітинах

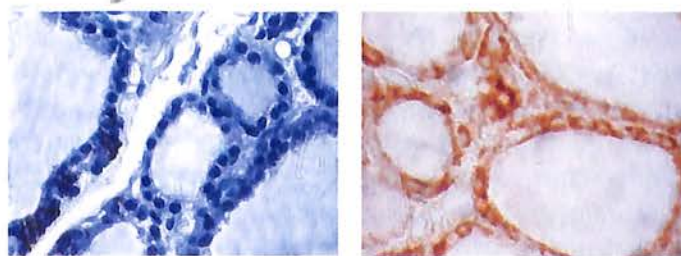
Аналогічні результати отримано також усіма іншими дослідниками, які вивчали експресію NIS-білка в незмінній тиреоїдній тканині з використанням імуногістохімічних методів [11, 19-22]. Таку ситуацію можна пояснити, виходячи

з таких двох припущень. По-перше, лише в окремих тиреоцитах відбувається експресія зазначеного білка і саме ці клітини забезпечують ЩЗ йодом. По-друге, в таких NIS-позитивних клітинах спостерігається надекспресія NIS, водночас в інших (NIS-негативних тиреоцитах) експресія NIS відбувається, однак її рівень є невисоким і чутливість методу, який був використаний, не дозволяє її ідентифікувати. Між тим усі молекулярні біологи ідентифікували експресію NIS (як мРНК, так і білка) в позапухлинній і нормальній тканині ЩЗ [7, 23-26].

Для з'ясування цього питання було змінено умови проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS і запропоновано проводити її без процедури контрастування ядер гематоксиліном, що дозволило уникнути небажаного забарвлення клітинних мембран та отримати більш об'єктивні дані щодо експресії NIS-білка, зокрема за умов його низького вмісту в клітинах [27].

При проведенні імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS на парафінових зрізах, виготовлених зі зразків незміненої позапухлинної тканини ЩЗ, чітко помітна різниця між препаратами, які пофарбовані різними методами. Порівняно з традиційним способом (рис. 1, А), застосування

**Рисунок 1.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS в позапухлинній тиреоїдній тканині

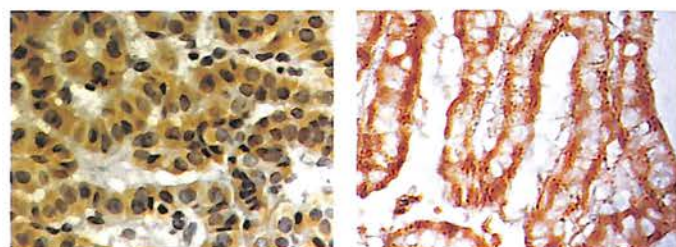


А

Б

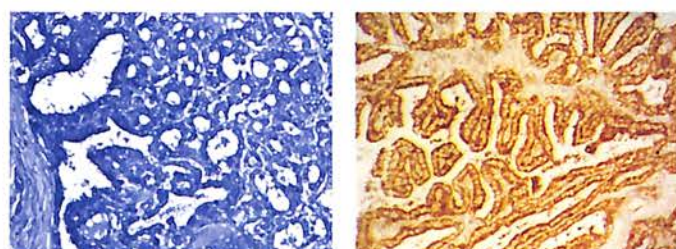
А – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та Б – за модифікованим протоколами. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 20$ .

**Рисунок 2.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у тканині папілярної карциноми щитовидної залози



**А** – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та **Б** – за модифікованим протоколами. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 40$ .

**Рисунок 3.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у тканині папілярної карциноми щитовидної залози



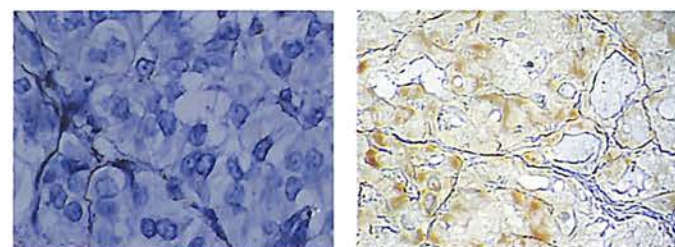
**А** – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та **Б** – за модифікованим протоколами. **А** – негативна імуногістохімічна реакція, **Б** – позитивна імуногістохімічна реакція. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 10$ .

модифікованого протоколу дозволило встановити, що експресія NIS-білка спостерігається майже в усіх тиреоцитах, причому помічено як мембранне, так і цитоплазматичне їх забарвлення (рис. 1, Б). Отже, отримані дані свідчать про більшу, порівняно з традиційним методичним підходом, чутливість модифікованої імуногістохімічної реакції, що дозволяє виявляти експресію білка навіть при його незначному, базальному, вмісті у клітинах.

Було встановлено, що в усіх 8 NIS-позитивних карциномах (цитоплазматична локалізація NIS-білка за традиційним протоколом проведення імуногістохімічної реакції, рис. 2, А) використання модифікованого протоколу дозволило виявити зазначений білок не тільки в цитоплазмі, а й в мембрані (рис. 2, Б).

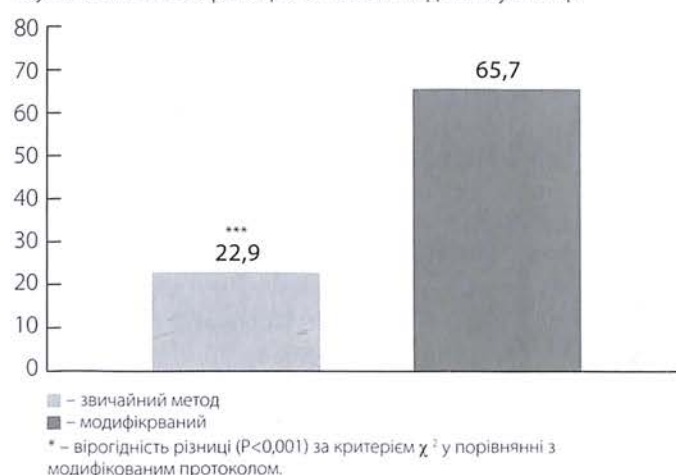
Серед 27 NIS-негативних ПК ЩЗ (за традиційним протоколом, рис. 3, А; 4, А) при використанні модифікованої імуногістохімічної реакції ідентифіковано експресію NIS-білка у 15 випадках. При цьому в клітинах карцином NIS виявляли як у мембрані, так і в цитоплазмі. Слід зауважити, що в 6 таких NIS-позитивних пухлинах імуногістохімічна реакція була достатньо інтенсивною (рис. 3, Б), а в 9 випадках – слабкою (рис. 4, Б). Між тим

**Рисунок 4.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у тканині папілярної карциноми щитовидної залози



**А** – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та **Б** – за модифікованим протоколами. **А** – негативна імуногістохімічна реакція, **Б** – слабка позитивна імуногістохімічна реакція. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 40$ .

**Рисунок 5.** Результати традиційної і модифікованої імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у ПК ЩЗ



12 карцином навіть при використанні модифікованого протоколу залишилися NIS-негативними, що може свідчити про відсутність або дуже низький рівень експресії симпортера.

Оскільки в усіх NIS-позитивних випадках ПК ЩЗ спостерігали як мембранне, так і цитоплазматичне забарвлення, зазначені карциноми були розділені, на відміну від попередніх досліджень [15, 28], не за локалізацією NIS-білка в пухлинних клітинах, а за інтенсивністю імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS. При порівнянні результатів, які отримані при застосуванні двох різних протоколів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS, виявилось, що запропонований методичний підхід дозволив додатково ідентифікувати експресію NIS-білка в 15 ПК ЩЗ, тобто кількість NIS-позитивних пухлин збільшилася майже утричі – з 8 до 23 випадків (рис. 5).

Нами проведений аналіз можливого взаємозв'язку між експресією NIS-білка, індукцією онкогенів та інвазійними характеристиками карцином.

Серед 35 досліджених ПК ЩЗ у 20 випадках було виявлено наявність реаранжованих онкогенів *RET/PTC* чи *TRK*, а в 6 – мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* [29]. У попередніх дослідженнях показано, що ПК ЩЗ з індукцією реаранжованих онкогенів були найагресивнішими за інвазійними властивостями порівняно з *BRAF<sup>V600E</sup>*-позитивними карциномами чи пухлинами без генетичних змін [30].

Наші дослідження показали, що група NIS-негативних пухлин була представлена виключно пухлинами з індукцією реаранжованих онкогенів (табл. 1). Водночас серед NIS-позитивних ПК ЩЗ відсоток карцином з наявністю таких генетичних змін був суттєво нижчим. При цьому в ПК ЩЗ з помірно інтенсивною реакцією частка пухлин з індукцією реаранжованих онкогенів була удвічі меншою порівняно з ПК ЩЗ, у яких спостерігали слабку імунопозитивність (табл. 1). Водночас наявність мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* було виявлено виключно в ПК ЩЗ із позитивною імуногістохімічною реакцією, що також статистично значуще відрізняло зазначену групу від NIS-негативних карцином (табл. 1).

В останні роки з'явилися роботи, які демонструють взаємозв'язок між експресією NIS та індукцією онкогенів *RET/PTC* і мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* в клітинах ПК ЩЗ [17, 31, 32]. Вважають, що обидва типи зазначених генетичних змін гальмують експресію гена NIS та процеси поглинання йоду. У наших дослідженнях індукцію реаранжованих онкогенів (незалежно від їх типу) частіше спостерігали в NIS-негативних ПК ЩЗ. Водночас усі карциноми з наявністю точкових мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* були NIS-позитивними. Такі результати суперечать існуючим даним літератури. Якщо факт зниження експресії NIS внаслідок індукції онкогенів *RET/PTC* зауважений, крім нас, багатьма авторами [17, 33], то всі роботи, в яких досліджували експресію NIS у *BRAF<sup>V600E</sup>*-позитивних карциномах, свідчать про її зниження [17, 18, 31, 32]. Така розбіжність даних, по-перше, може бути зумовлена віком пацієнтів – в усіх роботах середній вік хворих становив більше 50 років [18, 32, 34]. Як

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз між результатами імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та наявністю генетичних змін у папілярних карциномах щитовидної залози

Тип генетичних змін	Негативна реакція, n = 12	Слабка позитивна реакція, n = 9	Помірно позитивна реакція, n = 14
Реаранжовані онкогени	12 (100 %)	5 (55,6 %)	3*** (21,4 %)
Мутації <i>BRAF<sup>V600E</sup></i>	0	0	8/23*** (34,8 %)
			6*(42,9 %)

Примітка: \* – різниця за критерієм  $\chi^2$  порівняно з NIS-негативними карциномами вірогідна (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ).

### **NIS-негативні карциноми агресивніші за інвазійними властивостями порівняно з NIS-позитивними. Важливим є взаємозв'язок між експресією NIS-білка в пухлинах із розвитком метастазів у післяопераційному періоді та ефективністю і тривалістю їх лікування радіоактивним йодом**

відомо, у дорослих зазначеної вікової групи частіше розвивається висококвітінний варіант ПК ЩЗ, який є одним з найагресивніших і для якого патогномічні мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* [35, 36]. По-друге, ми змінили умови проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS, що дозволило нам, на відміну від інших авторів, виявити експресію зазначеного білка навіть за умов його незначного вмісту в тиреоїдних клітинах, тобто отримати уявлення про базальний

рівень експресії NIS. На наявність базального рівня експресії NIS у більшості карцином ЩЗ вказують і дані літератури: було відмічено, що в NIS-негативних (за імуногістохімічними методами) ПК ЩЗ молекулярні біологи спостерігали експресію мРНК NIS [37, 38].

Таким чином, для ПК ЩЗ помічено чітку асоціацію між індукцією реаранжованих онкогенів (*RET/PTC* чи *TRK*) та зниженням експресії NIS-білка у пухлинних клітинах. Водночас наявність у карциномах мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* супроводжується інтенсивною позитивною імуногістохімічною реакцією з антитілами до NIS.

Порушення процесів біосинтезу і регуляції тиреоїдспецифічних білків, до яких належить і NIS, може свідчити про зниження ступеня диференціювання пухлинних клітин. Тому ми проаналізували можливість взаємозв'язку між інвазійними характеристиками ПК ЩЗ та втратою їх клітинами NIS-білка. Проведені дослідження засвідчили, що в NIS-негативних карциномах частіше спостерігали ознаки екстратиреоїдної інвазії, поліфокальності, кровоносної інвазії та наявності метастазів у лімфатичні вузли ший порівняно з NIS-позитивними пухлинами (табл. 2). При цьому відсоток випадків з ознаками багатофокусного росту і метастазами в лімфатичні вузли ший був дещо нижчим у ПК ЩЗ із помірно інтенсивною імуногістохімічною реакцією, ніж зі слабкою (табл. 2).

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та інвазійних властивостей папілярних карцином щитовидної залози

Морфологічні ознаки	Негативна реакція, n = 12	Слабка позитивна реакція, n = 9	Помірно позитивна реакція, n = 14
Екстратиреоїдна інвазія	10 (83,3%)	3* (33,3%)	5* (35,7%) 8/23** (34,8%)
Багатофокусний ріст	10 (83,3%)	1** (11,1%)	1*** (7,1%) 2/23*** (8,7%)
Лімфатична інвазія	11 (91,7%)	7 (77,8%)	11 (78,6%)
Кровоносна інвазія	6 (50,0%)	1 (11,1%)	2* (14,3%) 3/23* (13,0%)
Метастази до лімфатичних вузлів шії	12 (100,0%)	6* (66,7%)	6** (42,9%) 12/23** (52,2%)

Примітка: тут і в табл. 3 \* – різниця за критерієм  $\chi^2$  порівнянню з NIS-негативними карциномами вірогідна (\* – P<0,05, \*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001).

**Таблиця 3.** Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS в папілярних карциномах щитовидної залози з розвитком метастазів у післяопераційному періоді та ефективністю радіоїодтерапії

Ознаки	Негативна реакція, n = 12	Слабка позитивна реакція, n = 9	Помірно інтенсивна позитивна реакція, n = 14
Віддалені метастази до легенів	7 (58,3%)	0**	0***
Метастази до лімфатичних вузлів середостіння	7 (58,3%)	2 (25,0%) ф	0*** 2/22** (9,1%)
Відсутність будь-яких метастазів у післяопераційному періоді	0	2 (25,0%) ф	10*** (71,4%) 12/22* (54,5%)
Рецидиви, що були видалені оперативним шляхом	2 (16,7%)	0	0
Кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії	4,2 ± 2,1 від 2 до 9	(1,2 ± 0,4)* від 1 до 2	(1 ± 0)*

Примітки: ф – вірогідність різниці (P<0,05) за критерієм  $\chi^2$  у порівнянні з NIS-позитивними карциномами з інтенсивною реакцією.

Таким чином, NIS-негативні карциноми були агресивнішими за інвазійними властивостями порівняно з NIS-позитивними ПК ЩЗ, особливо з тими пухлинами, в яких відмічена помірно інтенсивна імуногістохімічна реакція.

Іншим важливим аспектом є з'ясування взаємозв'язку між експресією NIS-білка в первинних пухлинах і розвитком метастазів у післяопераційному періоді та ефективністю їх лікування радіоактивним йодом.

Із 35 пацієнтів, що були прооперовані з приводу ПК ЩЗ, 34 проходили післяопераційне лікування і планове спостереження у клініці інституту. Серед них відсутність будь-яких метастазів у післяопераційному періоді (середня тривалість спостереження становила 9 ± 1 років), тобто повну ремісію за-

хворювання помічено у 12 осіб. В усіх 12 пацієнтів видалені карциноми були NIS-позитивними (табл. 3). При цьому повна ремісія частіше помічалася у випадках ПК ЩЗ з помірно інтенсивною імуногістохімічною реакцією, ніж зі слабкою – 71,4% і 25,0%, відповідно (табл. 3). Таким чином, повна ремісія захворювання вірогідно частіше спостерігалася у випадках NIS-позитивних ПК ЩЗ.

Віддалені метастази в легені були виявлені лише у випадках NIS-негативних карцином, що статистично вірогідно відрізняло зазначену групу від хворих із пухлинами, які експресують NIS-білок (табл. 3). Розвиток метастазів у лімфатичні вузли середостіння також частіше спостерігали у пацієнтів з NIS-негативними ПК ЩЗ.

Встановлено, що найбільшу кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії отримали хворі з NIS-негативними ПК ЩЗ (від 3 до 9 курсів), найменшу – із карциномами з помірно інтенсивною позитивною реакцією з антитілами

до NIS (табл. 3). Повторне оперативне втручання з приводу видалення уражених метастазами лімфатичних вузлів шії було проведено у 2 випадках, причому хворі знов-таки належали до групи з NIS-негативними ПК ЩЗ. Такі дані збігаються з результатами інших авторів, які показали, що у випадках NIS-негативних ПК ЩЗ частіше виникають рецидиви захворювання [38].

Отже, у переважній більшості злоякісних тиреоїдних пухлин відмічено експресію NIS-білка, проте ступінь її інтенсивності був різним. NIS-негативні ПК ЩЗ були агресивнішими за інвазійними властивостями, і для їх лікування в післяопераційному періоді була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії порівняно з карциномами, у яких мала місце позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS.

## Висновки

1. У ПК ЩЗ експресія NIS-білка залежить від типу онкогенної активації: в усіх NIS-негативних карциномах виявлено індукцію реаранжованих онкогенів, водночас усі пухлини, в яких ідентифікували мутації BRAF<sup>V600E</sup>, були NIS-позитивними.
2. NIS-негативні ПК ЩЗ були агресивнішими за інвазійними властивостями і для руйнування їх метастазів у післяопераційному періоді була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії.

## Література

1. Isselt J.W., Dongen A.J. The current status of radioiodine therapy for benign thyroid disorders // *Hell. J. Nucl. Med.* 2004, 7, N 2, 104-110.
2. Robbins R.J., Schlumberger M.J. The evolving role of (131)I for treatment of differentiated thyroid carcinoma // *J. Nucl. Med.* 2005, 46, N 1, 28S-37S.
3. Berg G. Radioiodine treatment for malignant thyroid disease // *Acta Oncol.* 2006, 45, N 8, 1 041-1 045.
4. Schlumberger M.J., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007, 3, N 3, 260-269.
5. Dai G., Levy O., Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter // *Nature.* 1996, N 379, 458-460.
6. Rosai J., Cargangu M.L., Kellelis R.A. Tumors of the thyroid gland (Atlas of tumor pathology). Washington, 1992. 343 p.
7. Tanaka K., Otsuki T., Sonoo H. et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR // *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 142, 340-346.
- 8.-38. \*

## Новые аспекты выявления экспрессии NIS-белка в папиллярных карциномах щитовидной железы при его низком содержании в опухолевых клетках

Л.Г. Воскобойник

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

**Резюме.** С помощью иммуногистохимических методов исследовали экспрессию NIS-белка в 35 папиллярных карциномах щитовидной железы. Предложено модифицировать традиционный протокол проведения иммуногистохимической реакции с антителами к NIS, что позволило идентифицировать не только надэкспрессию этого белка в опухолевых клетках, но и его базальный уровень. Показано, что в большинстве злокачественных тиреоидных опухолей отмечается экспрессия NIS-белка, однако степень ее интенсивности была разной. По своим инвазивным характеристикам наиболее агрессивными были NIS-негативные папиллярные карциномы щитовидной железы, и для деструкции их метастазов в послеоперационном периоде требовалось большее количество лечебных курсов радиоїодтерапии по сравнению с карциномами, в которых была отмечена позитивная иммуногистохимическая реакция с NIS-антителами. Также показано, что в папиллярных карциномах щитовидной железы экспрессия NIS-белка зависит от типа онкогенной активации: во всех NIS-негативных опухолях выявили индукцию реаранжированных онкогенов, вместе с тем все карциномы с наличием мутаций BRAF<sup>V600E</sup> были NIS-позитивными.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, симпортер натрия/їода, иммуногистохимическая реакция, онкоген.

## New aspects of detection of NIS-protein expression in thyroid papillary carcinomas in the presence of its low level in tumor cells

L.G. Voskoboinyk

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

**Summary.** The expression of NIS-protein in 35 papillary thyroid carcinomas was studied using immunohistochemical methods. It has been proposed to modify the standard protocol of immunohistochemical reaction with anti-NIS antibodies, which allowed to identify not only NIS overexpression, but its basal level as well. It has been shown that the majority of thyroid tumors exhibited NIS-protein expression, but with a different intensity of reaction. According to their invasiveness, NIS-negative papillary thyroid carcinomas were found to have the highest aggressiveness, and a larger number of radioiodine therapy courses were required in postoperative period for destruction of their metastases, compared to carcinomas with detected NIS immunostaining. Also, a correlation between NIS expression and type of oncogene activation has been established in papillary thyroid carcinomas: induction of rearranged oncogenes was revealed in all NIS-negative tumors, while all carcinomas with BRAF<sup>V600E</sup> mutations were found to be NIS-positive.

**Key words:** thyroid, papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter, immunohistochemical reaction, oncogene. ■

(Надійшла 17.01.2012)