

DOI: 10.34921/amj.2026.2.011

**YUMŞAQ TOXUMA SARKOMALARININ DİAQNOSTİKASINDA BƏZİ MOLEKULAR
BİOMARKERLƏRİN KLİNİK-PROQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ****T.S.Quliyeva, S.İ.Səfərova, G.İ.Kərimova***Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə yumşaq toxuma sarkomalarının diaqnostikasında ribonukleotidreduktaza M1 (RRM1), O-6-metilquanin-DNT-metiltransferaza (MGMT), III sinif β -tubulin (TUBB3), həmçinin fosfataza və tenzin homoloqu (PTEN) biomarkerlərinin klinik və proqnostik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsinə həsr olunmuş tədqiqat işinin nəticələri haqqında məlumat verilir. Tədqiqata yumşaq toxuma sarkoması diaqnozu qoyulmuş 250 pasiyentin nəticələri daxil edilmişdir. Tədqiq olunan biomarkerlərin ekspressiyası immunhistokimyəvi üsulla qiymətləndirilmiş, xəstələrin ümumi yaşama və proqressiyasız yaşama göstəricisi Kaplan-Meier metodu və proporsional risk modeli vasitəsilə analiz edilmişdir. Nəticələr göstərmişdir ki, PTEN ekspressiyasının azalması ümumi yaşama göstəricisinin azalması ilə ($HR=1,9$; 95% CI: 1,3-2,7; $p<0,05$), TUBB3-ün yüksək ekspressiyası isə proqressiyasız yaşama göstəricisinin pisləşməsi ilə ($HR=1,7$; 95% CI: 1,2-2,4; $p<0,05$) əlaqəlidir. Gemcitabinlə müalicə edilən xəstələrdə RRM1-in aşağı ekspressiyası daha əlverişli yaşama göstəricisi ilə müşayiət edilmişdir ($HR=0,53$; 95% CI: 0,32-0,87; $p<0,05$). Alınan nəticələr bu biomarkerlərin yumşaq toxuma sarkomasının proqnozunun müəyyənləşdirilməsində əhəmiyyətli olub, fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının formalaşdırılmasına töhfə verə bilər.

Açar sözlər: molekulyar biomarkerlər, yumşaq toxuma sarkomaları, PTEN, TUBB3, gemcitabin

Ключевые слова: молекулярные биомаркеры, мягкотканевые саркомы, PTEN, TUBB3, гемцитабин

Keywords: molecular biomarkers, soft tissue sarcomas, PTEN, TUBB3, gemcitabine

Onkoloji xəstəliklər müasir tibbin ən aktual və mürəkkəb problemlərindən biri olaraq qalmaqda davam edir. Xərçəngin bioloji heterogenliyi, klinik gedişinin dəyişkənliyi və müalicəyə fərqli cavab mexanizmləri onun effektiv idarə olunmasını çətinləşdirən əsas amillər sırasında yer alır [1, 2]. Molekulyar biologiya və genetik tədqiqatların inkişafı şişlərin patogenezinin daha dərinlən anlaşılmasına, fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının formalaşdırılmasına və proqnostik göstəricilərin müəyyənləşdirilməsinə geniş imkanlar yaratmışdır [3-5].

Yumşaq toxuma sarkomaları (YTS) mezenximal mənşəli nadir bədxassəli şişlər qrupuna aid olub, bütün bədxassəli yenitörəmələrin təxminən 1%-ni təşkil edir. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının təsnifatına əsasən YTS-nin 70-dən artıq histoloji alt tipi mövcuddur və bu alt tiplər klinik gedişinə və müalicəyə cavabına görə əhəmiyyətli fərqlərlə xarakterizə olunur [1].

Hazırda klinik praktikada YTS-də proqnoz əsasən şişin ölçüsü, histoloji dərəcəsi, nekrozun mövcudluğu və metastaz statusu kimi klassik

klinik-patoloji meyarlarla qiymətləndirilir [6]. Lakin oxşar klinik xüsusiyyətlərə malik xəstələrdə fərqli nəticələrin müşahidə olunması əlavə molekulyar göstəricilərə ehtiyac olduğunu göstərir.

Son illərdə hüceyrə proliferasiyası, DNT reparasiyası və apoptoz proseslərində iştirak edən genlərin YTS patogenezinə mühüm rol oynadığı göstərilir [4-6]. Bu baxımdan ribonukleotidreduktaza M1 (RRM1), O-6-metilquanin-DNT-metiltransferaza (MGMT), III sinif β -tubulin (TUBB3), fosfataza və tenzin homoloqu (PTEN – Phosphatase and tensin homolog) biomarkerlərinin YTS-də klinik-proqnostik rolunun öyrənilməsi xüsusi maraq doğurur.

Tədqiqat işi YTS xəstələrində RRM1, MGMT, TUBB3 və PTEN biomarkerlərinin ümumi və proqressiyasız yaşama göstəriciləri ilə əlaqəsinin qiymətləndirilmək məqsədi ilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasına müraciət etmiş və yumşaq toxuma sarkoması diaqnozu qoyulmuş 250 pasiyentin nəticələri daxil edilmişdir. Patohistoloji nəticələrə

əsasən YTS olan xəstələrdən 57 nəfərində liposarkoma (22,8%), 35 nəfərdə leyomiosarkoma (14%), 40 nəfərdə pleomorfik diferensiasiyalaşmamış sarkoma (16%), 18 nəfərdə sinovial sarkoma (7,2%), 10 nəfərdə rabdomiosarkoma (4%) və 90 nəfərdə isə digər nadir alt tiplər (36%) müəyyən edilmişdir.

RRM1, MGMT, TUBB3 və PTEN ekspressiyası immunohistokimyəvi üsulla qiymətləndirilmişdir. Ekspressiya səviyyəsi yarı-kəmiyyət üsulu ilə qiymətləndirilərək “aşağı” və “yüksək” qruplara bölünmüşdür. Xəstələr standart klinik protokollara uyğun müalicə almışdır. Gemcitabin vasitəsilə müalicə alan xəstələr ayrıca analiz edilmişdir.

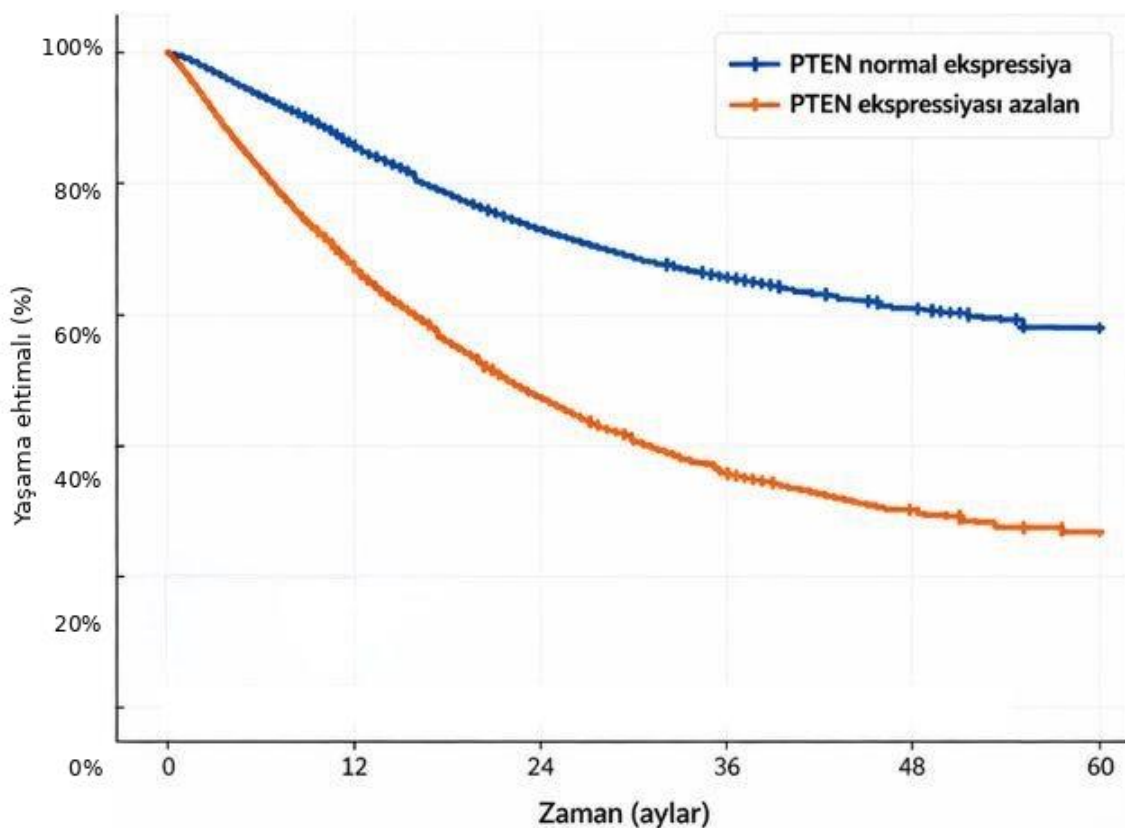
Ümumi yaşama göstəricisi və proqressiyasız yaşama göstəricisi Kaplan-Meier metodu vasitəsilə qiymətləndirilmiş və ayrıləri qurulmuşdur. Risk faktorlarının təsirini müəyyən etmək məqsədilə proporsional risk modeli tətbiq edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri. Tədqiqatdan əldə olunmuş nəticələrə əsasən, Kaplan-Meier analizində 5-illik ümumi yaşama göstəricisi 27-58% intervalında, 3-illik proqressiyasız yaşama göstəricisi isə 22-57% intervalında dəyişmişdir.

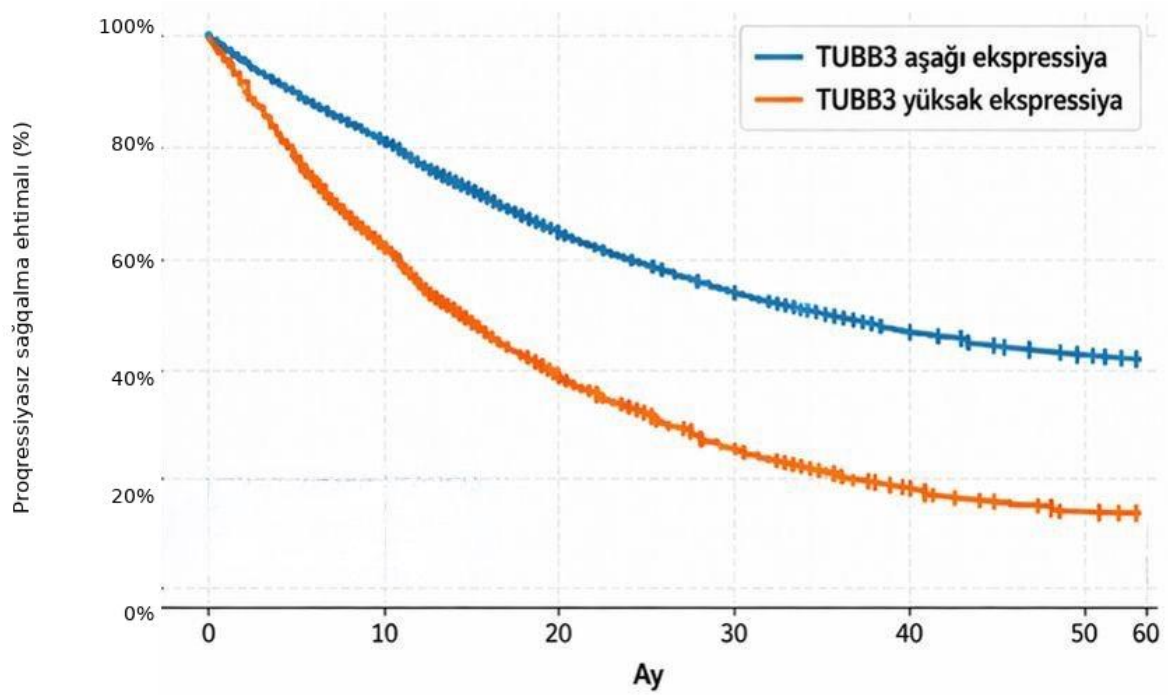
PTEN ekspressiyasının azalması müşahidə olunan xəstələrdə ümumi yaşama göstəricisi

əyrisinin daha kəskin azalması qeydə alınmışdır. Belə ki, PTEN normal ekspressiyalı qrupda 3-illik ümumi yaşama göstəricisi 67%, 5-illik göstərici 58% səviyyəsində qiymətləndirilmiş, PTEN ekspressiyası azalmış qrupda isə müvafiq olaraq 36% və 27% təşkil etmişdir. Risk nisbəti (HR) 1,9 (95% etibarlılıq intervalı (CI): 1,3-2,7; $p < 0,05$) səviyyəsində müəyyən edilmişdir (Şəkil 1).

TUBB3 yüksək ekspressiyası olan pasiyentlərdə proqressiyasız yaşama göstəricisinin əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdiyi müşahidə edilmişdir. TUBB3 aşağı ekspressiyalı qrupda 3-illik proqressiyasız yaşama göstəricisi 57%, 5-illik göstərici 42% təşkil etmiş, yüksək ekspressiyalı qrupda isə müvafiq olaraq 22% və 14% olaraq qiymətləndirilmişdir. Bu qrup üçün hesablanmış risk nisbəti 1,7 (95% etibarlılıq intervalı (CI): 1,2-2,4; $p < 0,05$) səviyyəsində müəyyən edilmişdir (Şəkil 2). Əldə olunan nəticələr TUBB3-ün yüksək ekspressiyasının kimyaterapiyaya qarşı potensial rezistentliklə əlaqəli ola biləcəyini ehtimal etməyə əsas verir.



Şəkil 1. PTEN ekspressiyasına əsasən ümumi yaşama ayrıləri

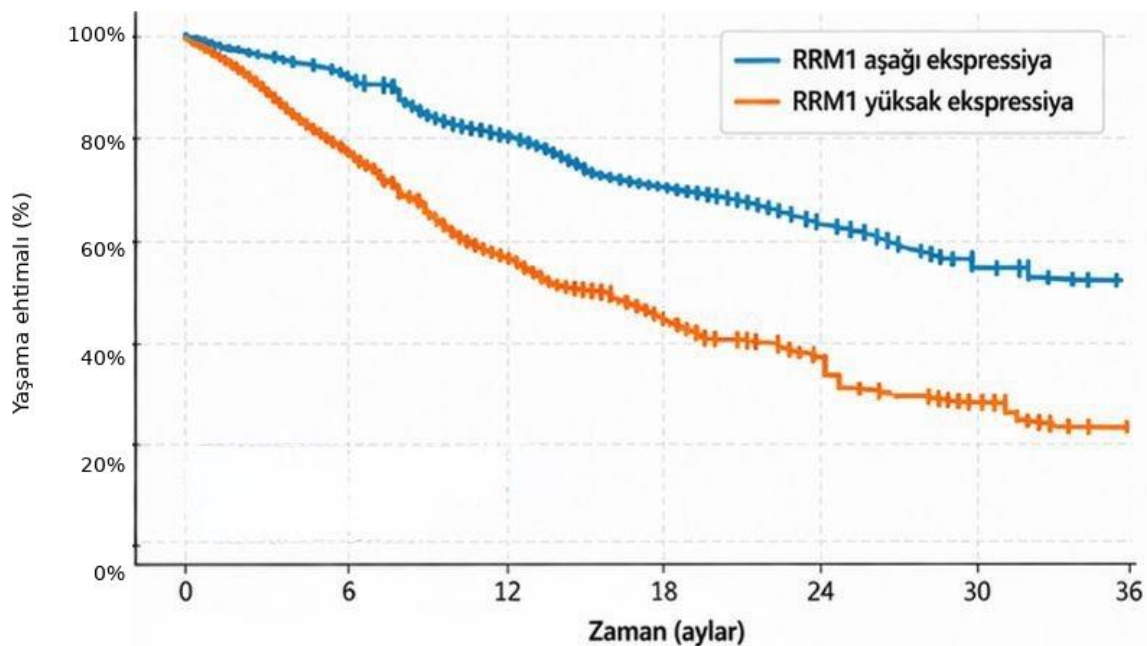


Şəkil 2. TUBB3 ekspressiyasına əsasən proqressiyasız yaşama ayrılırları (log-rank $p < 0,05$)

Gemsitabinlə müalicə olunan qrupda RRM1-in aşağı ekspressiyası daha əlverişli yaşama göstəricisi ilə müşayiət edilmişdir. RRM1 aşağı ekspressiyalı qrupda 3-illik ümumi yaşama göstəricisi 52%, RRM1 yüksək ekspressiyalı qrupda isə 23% təşkil etmişdir. Bu qrup üzrə risk nisbətinin 0,53 (95% CI: 0,32-0,87; $p < 0,05$)

olduğu müəyyən edilmişdir (Şəkil 3).

Əldə olunan nəticələr RRM1-in aşağı ekspressiyasının gemsitabinə həssaslığının potensial proqnostik və prediktiv biomarkeri kimi qiymətləndirilə biləcəyini göstərir. MGMT ekspressiyası ilə yaşama göstəriciləri arasında statistik əhəmiyyətli əlaqə aşkar edilməmişdir.



Şəkil 3. Gemsitabin ilə müalicə olunan xəstələrdə RRM1 ekspressiyasına əsasən ümumi yaşama göstəricisi

Müzakirə. Aparılmış tədqiqata əsasən yumşaq toxuma sarkomalarının molekulyar biomarkerlərinin yaşama göstəriciləri ilə əlaqəsini qiymətləndirilmişdir. Əldə olunan nəticələr göstərmişdir ki, PTEN, TUBB3 və RRM1 kimi markerlərin ekspressiya səviyyəsi həm ümumi yaşama göstəricisi, həm də proqressiyasız yaşama göstəricisi ilə əlaqəlidir.

Tədqiqatda müəyyən edilmiş ümumi populyasiya üzrə yaşama göstəriciləri yumşaq toxuma sarkomaları üçün ədəbiyyatda bildirilən nəticələrlə uyğunluq təşkil edir [1, 3]. Eyni zamanda, biomarker ekspressiyasından asılı olaraq qruplar arasında müşahidə edilən fərqlər xəstəliyin heterogen klinik gedişini və proqnostik markerlərin əhəmiyyətini əks etdirir.

PTEN ekspressiyasının azalması ilə ümumi yaşama göstəricisinin pisləşməsi arasında aşkar olunmuş əlaqə ($HR=1.9$) əvvəlki tədqiqatların nəticələri ilə uyğunluq göstərir. Ədəbiyyatda PTEN funksiyasının itirilməsinin PI3K/AKT/mTOR signal yolunun aktivləşməsi ilə əlaqəli olduğu və bunun hüceyrə proliferasiyası, invaziya və müalicəyə rezistentliklə nəticələndiyi göstərilmişdir [7, 8]. Bu baxımdan əldə olunan nəticələr bioloji cəhətdən əsaslandırılmış hesab edilə bilər.

TUBB3-ün yüksək ekspressiyasının proqressiyasız yaşama göstəricisinin pisləşməsi ilə assosiasiyası da digər şiş tiplərində aparılmış tədqiqatlarla uyğunluq təşkil edir. Məsələn, TUBB3 ekspressiyasının artması mikrotubul hədəfli preparatlara qarşı rezistentliklə əlaqələndirilmişdir [9, 10]. Bununla belə, yumşaq toxuma sarkomalarında bu markerin rolu məhdud şəkildə öyrənilmişdir və əldə olunan nəticələr bu sahədə mövcud məlumatları tamamlayır. Bu baxımdan əldə olunan nəticələr TUBB3-ün klinik praktikada müalicə seçiminə təsir göstərə biləcək biomarker kimi dəyərləndirilə biləcəyini

göstərir.

RRM1 ekspressiyası ilə bağlı nəticələr gemcitabinnə müalicə olunan xəstələrdə daha aydın müşahidə edilmişdir. Ədəbiyyatda RRM1-in yüksək ekspressiyasının gemcitabinnə rezistentliklə əlaqəli olduğu və aşağı ekspressiyanın daha yaxşı müalicə cavabı ilə assosiasiya olunduğu göstərilmişdir [11, 12]. Gemcitabinnə müalicə olunan qrupda RRM1-in aşağı ekspressiyası ilə müşahidə olunan daha üstün yaşama göstəricisi nəticələri bu markerin prediktiv əhəmiyyətini xüsusilə vurğulayır. RRM1 ribonukleotidreduktaza kompleksinin əsas komponentlərindən biri olmaqla, gemcitabinin təsir mexanizmi ilə birbaşa əlaqəlidir. Aşağı RRM1 ekspressiyasının dərmana həssaslığın artması ilə assosiasiya olunması müxtəlif şişlərdə öyrənilsə də, yumşaq toxuma sarkomaları üçün bu sahədə məlumatlar məhduddur. Bu baxımdan əldə olunan nəticələr gələcək klinik tədqiqatlar üçün əhəmiyyətli hipotez formalaşdırır.

MGMT ekspressiyası ilə yaşama göstəriciləri arasında statistik əhəmiyyətli əlaqə aşkar edilməmişdir. MGMT əsasən alkillaşdırıcı preparatlara cavabla əlaqəli biomarker kimi tanınsa da, yumşaq toxuma sarkomalarında onun rolu ilə bağlı nəticələr ziddiyyətli [13]. Bu baxımdan əldə olunan nəticələr mövcud qeyri-müəyyənliyi əks etdirir.

Beləliklə, tədqiqat göstərmişdir ki, RRM1, MGMT, TUBB3 və PTEN biomarkerləri yumşaq toxuma sarkomalarında potensial klinik-proqnostik və prediktiv əhəmiyyətə malikdir. Bu markerlərin kompleks qiymətləndirilməsi şişin bioloji davranışının daha dəqiq proqnozlaşdırılmasına və biomarker əsaslı fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının inkişafına töhfə verə bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board // *Soft Tissue and Bone Tumours*. Lyon: IARC; 2020.
2. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives // *Pathologica*. 2021;113(2):70-84. doi: 10.32074/1591-951X-213.
3. Safarova S.I., Giblaliyeva N.G., Shahverdiyeva I.J., Gaziyeu A.Y. Psychemotional state of women with uterine cancer // *Azerbaijan Medical Journal*, 2025, (4), 73–78. <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.012>
4. Rahimova R.R., Efendiyev A.M., Shahverdiyeva I.J. et al. Determination of the levels and possible associations of alpha2-macroglobulin with autoantibodies in the serum of patients with various forms of autoimmune thyroiditis. *Biomeditsinskaia khimiia*, 2024, 70(2), 125-129. <https://doi.org/10.18097/PBMC20247002125>
5. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. HER2 gene mutations and matrix biomarkers in breast cancer // *Clinical Biochemistry*, 2025, v. 140, 111007, doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2025.111007

6. Kunisada T., Nakata E., Fujiwara T., Hosono A., Takihira S., Kondo H., Ozaki T. Soft-tissue sarcoma in adolescents and young adults // *Int J Clin Oncol*. 2023;28(1):1-11. doi: 10.1007/s10147-022-02119-7.
7. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Serum levels of specific matrix metalloproteinases and cyr-61 in women with breast cancer // *Azerbaijan Medical Journal*, 2024, (3), 37-40. <https://doi.org/10.34921/amj.2024.3.006>
8. Álvarez-García V., Tawil Y., Wise H.M., Leslie N.R. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity // *Semin Cancer Biol*. 2019;59:66-79. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.02.001.
9. Hwang J.E., Hong J.Y., Kim K., Kim S.H., Choi W.Y., Kim M.J., Jung S.H., Shim H.J., Bae W.K., Hwang E.C., Lee K.H., Lee J.H., Cho S.H., Chung I.J. Class III β -tubulin is a predictive marker for taxane-based chemotherapy in recurrent and metastatic gastric cancer // *BMC Cancer*. 2013;13:431. doi: 10.1186/1471-2407-13-431.
10. Prassanawar S.S., Panda D. Tubulin heterogeneity regulates functions and dynamics of microtubules and plays a role in the development of drug resistance in cancer // *Biochem J*. 2019;476(9):1359-1376. doi: 10.1042/BCJ20190123.
11. Kato T., Ono H., Fujii M., Akahoshi K., Ogura T., Ogawa K. et al. Cytoplasmic RRM1 activation as an acute response to gemcitabine treatment is involved in drug resistance of pancreatic cancer cells // *PLoS One*. 2021;16(6):e0252917. doi: 10.1371/journal.pone.0252917.
12. Qin L., Dong Z., Huang C., Liu H., Beebe J. et al. Reversible promoter demethylation of PDGFD confers gemcitabine resistance through STAT3 activation and RRM1 upregulation // *Cancer Lett*. 2023;567:216266. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216266.
13. Wang L., Mohammadnejad A., Li W., Lund J., Li S., Clemmensen S. et al. Genetic and environmental determinants of O6-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) gene methylation: a 10-year longitudinal study of Danish twins // *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):35. doi: 10.1186/s13148-021-01009-5

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ МЯГКОТКАНЕВЫХ САРКОМ

Т.С.Гулиева, С.И.Сафарова, Г.И.Каримова

Кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлены результаты исследования, направленного на оценку клинического и прогностического значения молекулярных биомаркеров – рибонуклеотидредуктазы M1 (RRM1), O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), β -тубулина III класса (TUBB3), а также гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) – при мягкотканевых саркомах.

В исследование были включены данные 250 пациентов с установленным диагнозом мягкотканевой саркомы. Экспрессия изученных биомаркеров оценивалась иммуногистохимическим методом. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования анализировались с использованием метода Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты исследования показали, что снижение экспрессии PTEN ассоциировано с ухудшением общей выживаемости (HR=1,9; 95% ДИ: 1,3-2,7; $p<0,05$), тогда как высокая экспрессия TUBB3 связана с уменьшением выживаемости без прогрессирования (HR=1,7; 95% ДИ: 1,2-2,4; $p<0,05$). У пациентов, получавших терапию гемцитабином, низкая экспрессия RRM1 коррелировала с более благоприятными показателями выживаемости (HR=0,53; 95% ДИ: 0,32-0,87; $p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что указанные биомаркеры могут обладать прогностическим и предиктивным значением при мягкотканевых саркомах и способствовать разработке персонализированных терапевтических подходов.

CLINICAL-PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CERTAIN MOLECULAR BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF SOFT TISSUE SARCOMAS

T.S.Guliyeva, S.I.Safarova, G.I.Karimova

Department of Oncology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article presents the results of a study devoted to evaluating the clinical and prognostic significance of the biomarkers ribonucleotide reductase M1 (RRM1), O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), class III β -tubulin (TUBB3), and phosphatase and tensin homolog (PTEN) in the diagnosis of soft tissue sarcomas. The study included the results of 250 patients diagnosed with soft tissue sarcoma. The expression of the studied biomarkers was assessed by immunohistochemistry, and the patients' overall survival and progression-free survival were analyzed using the Kaplan–Meier method and a

proportional hazards model. The results demonstrated that decreased PTEN expression is associated with reduced overall survival (HR = 1.9; 95% CI: 1.3-2.7; $p < 0.05$), while high TUBB3 expression is associated with worsened progression-free survival (HR = 1.7; 95% CI: 1.2-2.4; $p < 0.05$). In patients treated with gemcitabine, low RRM1 expression was accompanied by a more favorable survival outcome (HR = 0.53; 95% CI: 0.32-0.87; $p < 0.05$). The obtained results indicate that these biomarkers are significant in determining the prognosis of soft tissue sarcoma and may contribute to the formulation of individualized treatment strategies.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Səfərova Samirə, Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: ssafarova@amu.edu.az

Təqdim edilmişdir: 16.01.2026

Qəbul edilmişdir: 17.04.2026