

Qalxanabənzər Vəzin Xoş Və Bədxassəli Törəmələrinin Patogenezinə Bəzi Onkomarkerlərin Əhəmiyyəti

Ə.T. Əmiraslanov, A.M. Əfəndiyev, U.F. Məmmədova

Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikası

Hazırkı işin məqsədi qalxanabənzər vəzin (QV) hormonlarının və sitoembrionik antigenin (CEA) səviyyəsinin dəyişilməsinin öyrənilməsi, həçminin qalxanabənzər vəzin xərçəngində (QVX) onların diaqnostik rolunun qiymətləndirilməsi olmuşdur. Bu məqsədlə 42 nəfər papillyar formalı və 12 nəfər follikulyar formalı QVX-ə malik xəstələrin qan zərdabında tiroid hormonların və CEA-nın müqayisəli analizi həyata keçirilmişdir. Müqayisə qrupu qalxanabənzər vəzin adenoması (QVA) olan 25 xəstədən ibarət olmuşdur. Tədqiqat nəticəsində aşkar edilmişdir ki, hər iki tip QVX-də, xüsusən follokulyar tipdə tiroid hormonların sekresiyası azalır, tiroidstimuləedici hormonların (TSH), tireoqlobulinin (TQ), antitireoqlobulinin (anti-TQ) tireoperoksidazaya qarşı antitellərin (TPO) və kalsitoninin səviyyələri isə əksinə, nəzarət qrupunun nəticələri ilə müqayisədə xeyli artır. QVA zamanı isə tirpid hormonların sekresiyasının artması və TSH-ən sekresiyasının xeyli azalması müşahidə edilir. Bu tip QVX xəstələrində neoplaziyanın dərəcəsiindən asılı olaraq tiroid hormonların və kalsitoninin qatılıqlarının da yüksəlməsi müşahidə edilir.

Açar sözlər: Qalxanabənzər vəzin xərçəngi, qalxanabənzər vəzin adenoması, tiroid hormonlar, tireoqlobulin, kalsitonun

GİRİŞ

Qalxanabənzər vəzin xərçəngi (QVX) ilə xəstələnmə hallarının sayı hər il artmaqda davam edir və qadınlar arasında kişilərə nisbətən 3-5 dəfə çox rast gəlinir. Azərbaycanda bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda QVX-nin rastgəlmə tezliyi kişi cinsi üzrə 0,32%, qadın cinsi 0,73% təşkil edir. QVX-nin ilkin mərhələdə aşkarlanması və düzgün diaqnoz qoyulması müasir tibbin aktual tibbi-sosial problemi olaraq qalır (Əmiraslanov və Qaziyev, 2010; Qaziyev, 2005; Глазкова и др., 1999). Qalxanabənzər vəzin patologiyalarının vaxtında aşkarlanması və differensial diaqnoz düzgün qoyulması aparılan profilaktika və müalicə tədbirlərinin effektivliyini artırır.

QVX-nin diaqnostikası və müalicəsi sahəsində yeni və mühüm nailiyyətlər əldə edilmişdir, lakin daha informativ və həssas biokimyəvi testlərin müəyyən edilməsi zəruri olaraq qalır. Qalxanabənzər vəzin hüceyrələrinin bədxassəli şişə transformasiyası onun struktur və funksional fəaliyyətində ciddi dəyişikliklərlə şərtlənir. Bu da öz növbəsində onun endokrin funksiyalarının zəifləməsi və hipotirozla müşayiət edilir. Qalxanabənzər vəzin funksional və struktur vahidi olan follikulların endokrin fəaliyyətinin zəifləməsi tiroid hormonlarının, parafollikulyar C-hüceyrələrin struktur dəyişiklikləri isə kalsitonin hormonunun sekresiyasının pozulması ilə nəticələnir. Bundan əlavə qalxanabənzər vəzin sekretor fəaliyyətinin pozulması digər endokrin vəzilərdə, xüsusən də qalxanabənzər vəzin fəaliyyətində

ciddi dəyişikliklərə gətirib çıxarır (Əmiraslanov və Qaziyev, 2010; Herbergs et al., 2010; Kim et al., 2017; Schlumberger and Tortantato, 2000).

Son illər qalxanabənzər vəzin xoş və bədxassəli törəmələrinin diaqnozunda kalsitonin və tireoqlobulinə biokimyəvi marker kimi geniş istifadə edilir. Bu sahədə aparılan çoxsaylı tədqiqat işlərinin nəticələri pərakəndə olub, xəstəliyin patogenetik mexanizmlərini tam əks etdirmir. Qalxanabənzər vəzin müxtəlif tip törəmələri zamanı hormonal disbalansın, o cümlədən onkomarkerlərin öyrənilməsi böyük elmi-praktik əhəmiyyət daşıya bilər (Lars et al., 2013; Whitley and Ain, 2004).

Tədqiqat işinin məqsədi qalxanabənzər vəzinin bəd və xoşxassəli histoloji tiplərində bəzi hormonların: tiroidstimuləedici (TSH), tireoqlobulin (TQ), anti tireoqlobulin (anti TQ), tireoperoksidazaya qarşı antitellərin (TPO), kalsitonin, parathormonun (PTH) və CEA onkomarkerinin qatılığının müqayisəli öyrənilməsi olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR

Tədqiqat işinə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasında müayinə və müalicə edilmiş 25 nəfər qalxanabənzər vəzi adenoması (QVA), 54 nəfər QVX diaqnozlu xəstənin qan nümunələri daxil edilmişdir. QVX xəstələr 4 əsas qrupa bölünmüşdür. QVX-nin ən geniş yayılmış histoloji tipi papillyar forma olub, QVX xəstələrinin 80-85% -ni təşkil edir. Follikulyar xərçəng

papillyar tipə nisbətən daha nadir hallarda rast gəlinir və rastgəlmə tezliyi 10-15% arasında dəyişir (Əmiraslanov və Qaziyev, 2010; Qaziyev, 2005). QVX xəstələrinin 42 nəfərinə papillyar tip və 12 nəfərinə follikulyar tip diaqnozu qoyulmuşdur. Papillyar tip QVX olan xəstələrin 28 nəfəri xəstəliyin I-II mərhələsində, 14 nəfəri isə III-IV mərhələsində olmuşdur. QVX-nin follikulyar tipi aşkarlanan xəstələrin 8-i xəstəliyin I-II mərhələsində, 4 nəfəri isə III-IV mərhələsindədir. Kontrol qrupunu 14 nəfər praktik sağlam şəxs təşkil etmişdir. QVX diaqnostikası şüa, histoloji və laborator müayinə üsulları əsasında aparılmışdır.

Qan serumunda TSH, TQ, anti TQ, TPO, kalsitonin və PTH qatılıqları "Phistaz" reaktiv dəstinin, CEA onkomarkerinin qatılığı isə "Vector Best" reaktiv dəstinin köməyi ilə immunoferment üsulu əsasında təyin edilmişdir.

Materialın statistik işlənilməsində Uilkokson-Mann-Uitni qeyri-parametrik meyarından istifadə edilməklə variasion metod tətbiq edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Tədqiqat işində papillyar və follikulyar QVX diaqnozlu və QVA olan xəstənin qan serumunda TSH, TQ, anti-TQ, TPO, kalsitonin, PTH hormonlarının və CEA onkomarkerinin qatılığı təyin edilmiş və nəticələr cəlvəldə təqdim edilmişdir.

TSH hipofiz vəzində sekresiya edilir və qalxanabənzər vəzidə proliferativ və sekretor prosesləri stimulyasiya edərək tireoid hormonlarının sin-

tezini sürətləndirir (Lars et al., 2013). Aparılmış təcrübələr nəticəsində məlum olur ki, QVA zamanı TSH-ın qatılığı kontrola nisbətən 56,9% azalaraq $1,61 \pm 0,09$ (kontrol- $3,74 \pm 0,27$; $p < 0,001$) təşkil edir. QVX olan xəstələrdə isə əksinə olaraq, TSH-ın qatılığı norma ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artır və bu artım papillyar tipdə I-II dərəcəli neoplaziyalar zamanı $68,1\%$ ($6,29 \pm 0,27$; $p < 0,001$), III-IV dərəcəli neoplaziyalar zamanı isə $84,9\%$ ($6,92 \pm 0,48$; $p < 0,001$) təşkil edir. Follikulyar tip QVX xəstələrinin I-II mərhələsi qrupunda TSH-ın qatılığının kontrola nisbətən $78,0\%$ ($6,66 \pm 0,65$; $p < 0,001$), III-IV mərhələdə isə $87,7\%$ ($7,03 \pm 1,07$; $p < 0,001$) artması müşahidə edilir. Qalxanabənzər vəzidə tireoid hormonlarının sintezinin azalması TSH-ın sekresiyasının artmasına səbəb olur.

TQ qalxanabənzər vəzi follikullarında sintez edilən qlikoproteid olub, tireoid hormonlarının sintezində iştirak edir (Kim et al., 2017). Alınmış nəticələr göstərir ki, QVA olan xəstələrdə TQ-nin qatılığı $28,3\%$ ($12,8 \pm 0,8$; $p < 0,05$), papillyar tip QVX zamanı I-II mərhələsində olan xəstələrdə (kontrol - $10,0 \pm 0,8$) $41,4\%$ ($14,1 \pm 0,8$; $p < 0,01$), III-IV mərhələsində olan xəstələrdə isə $58,1\%$ ($15,8 \pm 1,1$; $p < 0,001$) kontrollarla müqayisədə artır. TQ-nin qatılığının follikulyar QVX olan I-II dərəcəli xəstələrdə kontrola nisbətən $46,4\%$ ($14,1 \pm 0,8$; $p < 0,01$), III-IV dərəcəli xəstələrdə isə $61,6\%$ ($16,2 \pm 1,7$; $p < 0,01$) artması müşahidə edilir. Nəticələrdən görüldüyü kimi, follikulyar tip QVX xəstələrində TQ-nin qatılığı papillyar tipə nisbətən daha çox artır və III-IV dərəcəli neoplaziyalarda TQ-nin qatılığının daha nəzərə çarpacaq dərəcədə müşahidə edilir.

Cədvəl 1. QVX zamanı hormonal statusun dəyişilməsi, (M±m), (minimal-maksimal)

Göstəricilər	Xəstəlik qrupları					
	Qalxanabənzər vəzi xərcəngi					
	Kontrol (n=14)	Papillyar (I-II mərhələ) (n=28)	Papillyar (III-IV mərhələ) (n=14)	Follikulyar (I-II mərhələ) (n=8)	Follikulyar (III-IV mərhələ) (n=4)	Adenoma (n=25)
TSH, mkMU/l	$3,74 \pm 0,27$ (1,8-5,1)	$6,29 \pm 0,27^{**}$ (4,1-9,2)	$6,92 \pm 0,48^{***}$ (4,3-9,5)	$6,66 \pm 0,65^{***}$ (4,3±9,1)	$7,03 \pm 1,07^{***}$ (4,9-2,2)	$1,61 \pm 0,09^{***}$ (1-2,7)
TQ, U/ml	$10,0 \pm 0,8$ (5,1-15,0)	$14,1 \pm 0,8^{**}$ (7,3-19,7)	$15,8 \pm 1,1^{***}$ (10,3-22)	$14,6 \pm 1,5^{**}$ (9,5-21,4)	$16,2 \pm 1,7^{**}$ (11,2-18,9)	$12,8 \pm 0,8^*$ (6,5-18,9)
Anti TQ, U/ml	$8,6 \pm 1,3$ (0,8-16,7)	$11,7 \pm 0,6^*$ (6,9-16,7)	$14,5 \pm 1,0^{**}$ (9,1-19,3)	$13,9 \pm 1,7^*$ (8-20,8)	$12,6 \pm 3,2$ (5,5-20)	$9,7 \pm 0,5$ (5,1-14,2)
Anti TPO, U/ml	$2,29 \pm 0,34$ (0,1-4,1)	$2,49 \pm 0,18$ (1-3,9)	$2,57 \pm 0,41$ (0,8-5,0)	$2,85 \pm 0,26$ (1,8-3,9)	$2,60 \pm 0,71$ (0,8-4,0)	$2,38 \pm 0,15$ (1,3-3,6)
Kalsitonin, nq/ml	$3,81 \pm 0,64$ (0,3-10,4)	$5,69 \pm 0,57^*$ (1,4-11,4)	$6,42 \pm 0,86^*$ (0,8-12,2)	$5,80 \pm 1,40$ (1,3±12,5)	$6,68 \pm 2,0$ (3,9-12,6)	$3,93 \pm 0,20$ (2,4-5,5)
PTH, U/ml	$39,5 \pm 4,8$ (13,5-71,6)	$27,9 \pm 3,3^*$ (4,4-68)	$22,6 \pm 2,3^{**}$ (13,1-34,9)	$25,5 \pm 5,4$ (2,9-48,2)	$21,0 \pm 4,0$ (12,9-31)	$32,4 \pm 1,5$ (21,2-45,1)
CEA, nq/ml	$1,32 \pm 0,24$ (0,1-5,2)	$2,20 \pm 0,23^*$ (0,4-4,2)	$2,61 \pm 0,30$ (0,8-4,3)	$2,11 \pm 0,44$ (0,9-4,7)	$2,60 \pm 0,71$ (0,8-4,0)	$2,80 \pm 0,41^{**}$ (1,6-3,4)

Qeyd: ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$ kontrollarla müqayisədə

QVX xəstələrində anti TQ-nin qatılığının kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə artması müəyyən edilmişdir, belə ki, bu artım papilyar tip QVX zamanı I-II mərhələsində olan xəstələrdə (kontrol - $8,6 \pm 1,3$) 36,4% ($11,7 \pm 0,6$; $p < 0,05$), III-IV dərəcəli xəstələrdə isə 68,8% ($14,5 \pm 1,0$; $p < 0,01$) təşkil edir. Follikulyar QVX olan I-II mərhələsində olan xəstələrdə anti TQ-nin qatılığı kontrola nisbətən 62,3% ($13,9 \pm 1,7$; $p < 0,05$), III-IV mərhələsində olan xəstələrdə isə 47,0% ($12,6 \pm 3,2$) artır. QVA olan xəstələrin qan serumunda anti TQ-nin qatılığında nəzərə çarpacaq dəyişiklik müşahidə edilmir.

Aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, QVA və QVX xəstələrinin qan serumunda anti TPO-nun qatılığı kontrol qrupla müqayisədə çox cüzi artır və bu artım statistik baxımdan etibarlı deyildir. Belə ki, anti TPO-nun qatılığı kontrol qrupunda $2,29 \pm 0,34$, QVX-nin papilyar tipində isə $2,49 - 2,57$, follikulyar tipində isə $2,60 - 2,85$ arası dəyişir.

Kalsitonin qalxanabənzər vəzi hüceyrələrində sintez edilən PTH-nun antoqonisti olub, qalxanabənzər vəzi xərçəngi xəstəlikləri zamanı mühüm biomarker hesab edilir. Kalsitonin osteoklastların fəallığını zəiflədərək kalsiumun sümüklərdən reabsorbsiyasını tormozlayır, fosfor birləşmələrinin azad olmasını ləngidir. Bununla da, qanda kalsium və fosforun qatılığını azaldır (Hercbergs et al., 2010; Tuttle et al., 2010).

Tədqiqat kontingentinə daxil olan QVX olan xəstələrin qan serumunda kalsitonin hormonunun qatılığının statistik əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir. Papilyar tip QVX zamanı I-II mərhələsində olan xəstələrdə kalsitonin hormonunun qatılığı 49,2% artaraq, $5,69 \pm 0,57$ ($p < 0,05$), III-IV mərhələsində olan xəstələrdə isə 68,4% artaraq $6,42 \pm 0,86$ ($p < 0,05$) təşkil edir (kontrol - $3,81 \pm 0,64$). Follikulyar tip QVX olan xəstələrin I-II mərhələsində kalsitoninin qatılığının kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 52,1% ($5,80 \pm 1,40$), III-IV dərəcədə isə 75,0% ($6,68 \pm 2,00$) müşahidə edilir. Bu artım kontrollu müqayisədə statistik baxımdan etibarlı deyildir. QVA olan xəstələrdə kalsitonin və PTH-nun qatılığı kontrol hədlərində dəyişir.

PTH qalxanabənzərətrafi vəzidə sekresiya edilib, sümüklərdən qana kalsium və fosfatların keçməsinə artırmaqla orqanizmdə kalsium və fosfor mübadələsini tənzimləyir. QVX xəstələrində PTH-nun qatılığı isə əksinə statistik etibarlı olaraq azalır, belə ki, papilyar QVX zamanı I-II dərəcəli neoplaziyalarda bu hormonun qatılığının 29,6% ($27,9 \pm 3,3$; $p < 0,05$), III-IV mərhələsində olan xəstələrdə isə 42,9% ($22,6 \pm 2,3$; $p < 0,01$) azalması nəzərə çarpır. Follikulyar QVX diaqnozlu xəstələrin I-II dərəcəli qrupunda PTH-nun qatılığı 35,5% ($25,5 \pm 5,4$; $p < 0,05$), III-IV dərəcəli qrupunda isə 46,8% ($21,0 \pm 4,0$) azalır.

CEA onkomarkeri bədxassəli şişlərin diaqnostikasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən onkomarkerlərdən biridir. CEA-nın qatılığı QVA olan xəstələrdə norma hədlərində dəyişdiyi halda ($1,41 \pm 0,19$; kontrol - $1,32 \pm 0,24$), QVX olan xəstələrdə şişin bədləşmə dərəcəsindən asılı olaraq artması müşahidə edilir, belə ki, papilyar QVX olan xəstələrin qanında onun qatılığı neoplaziyanın I-II dərəcəsində 66,2% ($2,20 \pm 0,23$; $p < 0,05$), III-IV dərəcəsində isə 97,8% ($2,61 \pm 0,30$; $p < 0,01$) artır. Follikulyar tip QVX olan xəstələrdə I-II dərəcədə CEA-nın qatılığının 59,9% ($2,11 \pm 0,44$), III-IV dərəcədə isə 2,1 dəfə ($2,80 \pm 0,41$; $p < 0,01$) artması müşahidə edilir.

Beləliklə, alınmış nəticələr göstərir ki, QVA olan xəstələrin qan serumunda TSH hormonun qatılığı norma göstəriciləri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalır, TQ-nin qatılığı artsa da, anti TQ, anti TPO, kalsitonin və PTH-nun qatılığında əhəmiyyətli dəyişikliklər müşahidə edilmir. QVX xəstələrinin qan serumunda isə TSH-ın, TQ, anti TQ və kalsitoninin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır, PTH-nun qatılığında isə əksinə azalma müşahidə edilir. Buradan belə nəticə çıxartmaq olar ki, qalxanabənzər vəzin xoş və bədxassəli törəmələrinin diferensial diaqnostikasında TSH, TQ, kalsitonin, PTH və CEA markerlərinin təyini xəstəliyin diaqnostikası üsullarının təkmilləşdirilməsində, yeni müalicə metodlarının işlənilib hazırlanmasında böyük praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

ƏDƏBİYYAT

- Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. (2010) Onkologiya. Bakı: Təhsil, 912 s.
- Qaziyev A.Y. (2005) Azərbaycanca bədxassəli şişlərin epidemiologiyası, tibbi, demoqrafik və sosial-iqtisadi aspektləri. *Tibb e.d. ... dissertasiya*. Bakı, 412 s.
- Глазкова Т.Г., Романова Л.Ф., Станякина Е.Е., Ширяев С.В. (1999) Статистическая оценка уровней тиреоидных гормонов и опухолевых маркеров в диагностике узловых образований щитовидной железы. *Вестн. ОНЦ им. Н.Н.Блохина*, №2: 18-26.
- Hercbergs A.H., Ashur-Fabian O., Garfield D. (2010) Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology. *Curr. Opin. Endocrinol., Diabetes Obes.*, 5: 432-436.
- Kim H.J., Mok H.J., Kim C.H. et al. (2017) Preoperative serum thyroglobulin and changes in serum thyroglobulin during TSH suppression independently predict follicular thyroid carcinoma in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular lesion. *Endoc. Res.*, 2: 154-162.
- Lars C.M., Dagmar F., Ashur-Fabian O., Garfield D. (2013) Thyroid hormone, thyroid hormone

receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr. Relat. Cancer*, **4**: 19-29.

Schlumberger M.J., Tortantato M. (2000) Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **14(4)**: 601-613.

Tuttle R.M., Ball D.W., Byrd D. et al. (2010) Thyroid carcinoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **8**: 1228-1274.

Whitley R.J., Ain K.B. (2004) Thyroglobulin a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin. Lab. Med.*, **24**: 29-47.

Значение Некоторых Онкомаркеров В Патогенезе Добро- и Злокачественных Новообразований Щитовидной Железы

А.Т. Амирасланов, А.М. Эфендиев, У.Ф. Мамедова

Клиника Онкологии Азербайджанского Медицинского Университета

Целью исследования является изучение изменения уровня гормонов щитовидной железы и СЕА и оценка их диагностического значения при раке щитовидной железы. С этой целью проведен сравнительный анализ тиреоидных гормонов и СЕА в сыворотке крови у 42 больных с папиллярными и 12 - с фолликулярными формами РЩЖ. Группу сравнения представляют 25 больных с аденомами щитовидной железы (АЩЖ). Обнаружено, что секреция тиреоидных гормонов уменьшается в обоих типах РЩЖ, особенно у больных с фолликулярным типом, а уровень ТШН, ТГ, анти-ТГ, ТПО, кальцитонина, наоборот, значительно увеличивается по сравнению с результатами контрольной группы. При АЩЖ наблюдается увеличение секреции тиреоидных гормонов и значительное уменьшение секреции ТШН. У пациентов с РЩЖ в зависимости от степени неоплазии, наблюдается увеличение концентрации тиреоидных гормонов и кальцитонина.

Ключевые слова: Рак щитовидной железы, аденома щитовидной железы, тиреоидные гормоны, тиреотропный гормон, тиреоглобулин, кальцитонин

The Significance Of Some Oncomarkers In The Pathogenesis Of Benign and Malignant Tumors Of The Thyroid Gland

A.T. Amiraslanov, A.M. Efendiev, U.F. Mamedova

Oncology Clinic, Azerbaijan Medical University

The aim of the research was to study the changes in thyroid hormones and the level of CEA and to assess their diagnostic value in thyroid cancer. For this purpose, a comparative analysis of thyroid hormones and CEA in the blood serum was carried out in 42 patients with papillary and in 12 patients with follicular forms of thyroid cancer. There were 25 patients with thyroid adenomas in the comparison group. As a result of the study, it was found that the secretion of thyroid hormones decreased in both types of thyroid cancer, especially in patients with follicular type, and the levels of TSH, thyroglobulin (TG), anti-TG, thyroperoxidase (TPO) and calcitonin significantly increased compared to the control group. With thyroid adenomas, an increase in the secretion of thyroid hormones and a significant decrease in TSH secretion were observed. In these patients with thyroid cancer, depending on the degree of neoplasia, increases in the concentrations of thyroid hormones and calcitonin was also observed.

Keywords: Thyroid cancer, thyroid adenoma, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, calcitonin