Тархины анхдагч хавдрын үед ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тодорхойлсон дүн

Б.Амарсайхан[1], Ш.Орхонтуул[1,2], С.Энхтуяа[1], Т.Хүсэлт-Од[1], Г.Энхтүшиг[1], Ч.Гансүх[1], Л.Энхсайхан[1], Б.Ариунзаяа[1,3]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Дархлаа судлалын тэнхим
[2]Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлэг, Мэдрэлийн Мэс Заслын тасаг
[3]АШУҮИС, Монгол Япон Эмнэлэг, Эмнэлзүйн Төв Лаборатори
Цахим шуудан: battogtokhamarsaikhan@gmail.com, Утас: 99930119

Түлхүүр үг:
ФХЭБУ
Ийлдэс
Глиобластома
Глиома

Товч утга:

Үндэслэл: Тархины анхдагч хавдрын үеийн өвөрмөц хавдрын маркер хомс тул батлах шинжилгээг СРТ (Соронзон резонанст томографи), КТ (Компьютерт томографи) багажийн шинжилгээний тусламжтай хийх ба цаашид мэс заслын үед эдийн биопси авч шинжилдэг. Эдийн биопси авах нь тархины анхдагч хавдрын оношилгооны стандарт арга ч зарим хавдар мэс заслаар хүрч очих боломжгүй хэсэгт байрладаг. Тархины анхдагч хавдрын үед шинэ судас үүсэх үйл явцад VEGF (судасны эндотелийн өсөлтийн хүчин зүйл) чухал үүрэгтэй. Судлаач Раду А (2013) нар глиобластомын оноштой нийт 50 хүнийг хамруулсан судалгаандаа VEGF-ийн мРНХ-ийн илрэл нь үхжил ихтэй хэсгийн хавдрын эсэд илүү өндөр байгааг онцолсон байна. Харин манай улсад энэ талаар хийсэн судалгааны ажил хомс байгаа нь энэхүү судалгааны ажлыг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Тархины анхдагч хавдартай эмчлүүлэгчдийн ийлдэс дэх VEGF-ийн агууламжийг тодорхойлж тархины анхдагч хавдрыг илрүүлэх нэмэлт маркер болгон ашиглах боломжийг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2024 оны 03 дугаар сарын 22-ны өдрийн хурал (№2024/3-03)-аар хэлэлцүүлж авав. Судалгаанд ШУГТЭ-ийн Мэдрэлийн мэс заслын тасагт хандсан тархины анхдагч хавдраар оношлогдсон болон харьцангуй эрүүл нийт 84 хүн хамрагдсан. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг фермент холбоот эсрэгбиеийн урвалын аргаар тодорхойлов. **Үр дүн:** Судалгаанд тархины анхдагч хавдартай 57 (67.9%), эрүүл 27 (32.1%) хүн хамрагдсан бөгөөд дундаж нас 48.57±12.75 жил, хүйсийн харьцаа 47 (56%) нь эмэгтэй, 37 (44%) нь эрэгтэй байв. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж тархины анхдагч хавдартай хүмүүст 30.69-242.60 (голч 41.90) пг/мл, харьцангуй эрүүл хүмүүст 25.74-103.64 (голч 35.03) пг/мл байв. Үр дүнг Манн-Витней Ю Тестээр үнэлэхэд ийлдсийн VEGF-ийн агууламж харьцангуй эрүүл оролцогчидтой харьцуулахад тархины анхдагч хавдартай хүмүүст статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.01$) ихэссэн байв. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын зэрэглэлтэй харьцуулан судлахад 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдрын үед хамгийн өндөр буюу 147.76 (69.28, 237.80) пг/мл тодорхойлогдлоо ($p<0.012$). Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж ба тархины анхдагч хавдрын зэрэглэл хооронд хамаарал бий эсэхийг регрессийн шинжилгээ ($R=0.034$ $p>0.192$)-ээр тодруулахад статистик ач холбоглол бүхий хамаарал байсангүй (Спирмены корреляци $R=0.122$ $p>0.3$). Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалтай харьцуулан судлахад глиобластомын үед хамгийн өндөр буюу 147.76 (69.28, 237.80) пг/мл тодорхойлогдлоо ($p<0.026$). ROC шинжилгээгээр ийлдсийн VEGF-ийн өвөрмөц болон мэдрэг чанарыг тодорхойлоход өвөрмөц чанар 59.3%, мэдрэг чанар нь 77.2% байлаа. **Дүгнэлт:** Тархины анхдагч хавдрын үед ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тодорхойлох нь оношилгооны ач холбогдолтой байна.

Үндэслэл: Тархины анхдагч хавдар нь тархи, нугасанд үүсч бусад эрхтэн тогтолцоо руу үсэрхийлдэггүй зөвхөн төв мэдрэлийн тогтолцоо (ТМТ)-г хамардаг. ТМТ-ны хавдрын 85-90% нь тархины анхдагч хавдрын тохиолдол байдаг болохыг судлаачид тогтоосон байна.[1] Монгол улсын Хавдар Судлалын Үндэсний төвийн 2022 оны статистикийн тоон мэдээгээр ТМТ-ны хавдар нь насанд хүрэгчдэд эхний 10-р байр, хүүхдийн нас баралтын шалтгааны 2-р байранд бичигджээ.[2]

Тархины анхдагч хавдрын үеийн өвөрмөц хавдрын маркер хомс тул батлах шинжилгээг СРТ (Соронзон резонанст томографи), КТ (Компьютерт томографи) багажийн шинжилгээний тусламжтай хийх ба цаашид мэс заслын үед эдийн биопси авч шинжилдэг. Багажийн шинжилгээгээр 7-8 мм-ээс дээш хэмжээтэй тархины анхдагч хавдар, үсэрхийлсэн хавдрыг илрүүлэх боломжтой ч хавдрын зэрэглэл, дахисан хавдрыг ялган оношлох, эмчилгээний үр дүнг хянах боломж хязгаарлагдмал юм.[3-5] Эдийн биопси нь тархины анхдагч хавдрын оношлогооны стандарт арга ч зарим хавдар мэс заслаар хүрч очих боломжгүй хэсэгт байрладаг. Иймд шинээр үүсч байгаа хавдар болон мэс заслын дараа дахиж байгаа тархины хавдрыг илрүүлэхэд цаг хугацаа алдахгүй, өртөг багатай, инвазив бус скрининг шинжилгээний аргыг олж, хавдрын хөгжил, үе шаттай уялдуулан судалж, практикт нэвтрүүлэх шаардлагатай.

Эрдэмтэд тархины анхдагч хавдрын үед захын цусанд эргэлдэх чөлөөт ДНХ, чөлөөт РНХ, эсийн гаднах цэврүүний бүтээгдэхүүн зэргийг оношилгооны биомаркер болгон ашиглах боломжийг судалсаар байна.[6,7] Энэ нь эмчилгээний өмнө болон дараа дахин сорьц цуглуулж эмчилгээний явц, үр дүнг хянах боломжтой хамгийн эрсдэл багатай арга гэдгийг онцолсон байна.[8]

Тархины анхдагч хавдрын үед шинэ судас үүсэх үйл явцад VEGF (судасны эндотелийн өсөлтийн хүчин зүйл) чухал үүрэгтэй.[9-11] Судлаач Раду А (2013) нар глиобластомын оноштой нийт 50 хүнийг хамруулсан судалгаандаа VEGF-ийн мРНХ-ийн илрэл нь үхжил ихтэй хэсгийн хавдрын эсэд илүү өндөр байгааг онцолсон байна. Харин манай улсад энэ талаар хийсэн судалгааны ажил хомс байгаа нь энэхүү судалгааны ажлыг хийх үндэслэл боллоо.[12]

Зорилго: Тархины анхдагч хавдартай эмчлүүлэгчдийн ийлдэс дэх VEGF-ийн агууламжийг тодорхойлж тархины анхдагч хавдрыг илрүүлэх нэмэлт маркер болгон ашиглах боломжийг судлах.

Зорилт:

1. VEGF-ийн ийлдэс дэх агууламжийг тархины анхдагч хавдартай оролцогчид болон эрүүл хяналтын бүлэгт тодорхойлох.
2. Тархины анхдагч хавдрын үед VEGF-ийн оношилгооны ач холбогдлыг үнэлэх.

Арга, аргачлал: Уг судалгааг аналитик судалгааны эмнэлэгт суурилсан агшингийн судалгааны загвараар ШУГТЭ-ийн Мэдрэлийн мэс заслын тасагт хандсан тархины анхдагч хавдраар оношлогдсон болон харьцангуй эрүүл нийт 84 хүнийг хамруулан хийв. Судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2024 оны 03 дугаар сарын 22-ны өдрийн хурал (№2024/3-03)-аар хэлэлцүүлж авав.

Судалгаанд оролцогчоос эмнэлгийн нөхцөлд захын хураагуур судаснаас 5 мл хэмжээтэй цусыг үл бүлэгнүүлэгчгүй хуруу шилэнд авч, ийлдсийг ялган хөлдөөж хадгалав. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг ABCAM үйлдвэрийн ФХЭБУ-ын цомгоор тодорхойлов. Статистик боловсруулалтыг SPSS-20.0 программаар дескриптив ба аналитик (параметрийн бус) статистикийн шинжилгээ хийж үр дүнг гаргав.

Үр дүн: Судалгаанд тархины анхдагч хавдартай 57 (67.9%), эрүүл 27 (32.1%) хүн хамрагдсан бөгөөд дундаж нас 48.57±12.75 жил, хүйсийн харьцаа 47 (56%) нь эмэгтэй, 37 (44%) нь эрэгтэй байв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагсдын ерөнхий үзүүлэлт

Бүлэг	n (%)	Нас (M±SD)	Хүйс (n (%))	
			Эрэгтэй	Эмэгтэй
Тархины анхдагч хавдар	57 (67.9%)	48.86±15.1	27 (47.4%)	30 (52.6%)
Эрүүл хяналт	27 (32.1%)	47.96±5.1	10 (37%)	17 (63%)
Нийт	84 (100%)	48.57±12.75	37 (44%)	47 (56%)
P утга		0.7	0.3	

Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж харьцангуй эрүүл хүмүүст 25.74-103.64 (голч 35.03) пг/мл, тархины анхдагч хавдартай хүмүүст 30.69-242.60 (голч 41.90) пг/мл байв. Үр дүнг Манн-Витней Ю Тестээр үнэлэхэд ийлдсийн VEGF-ийн агууламж харьцангуй эрүүл оролцогчид (дундаж ранк 30.06 пг/мл)-той харьцуулахад тархины анхдагч хавдартай хүмүүс (дундаж ранк 46.47 пг/мл)-т статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.01$) ихэссэн байна.

Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын зэрэглэлтэй харьцуулан судаллаа (Хүснэгт 2).

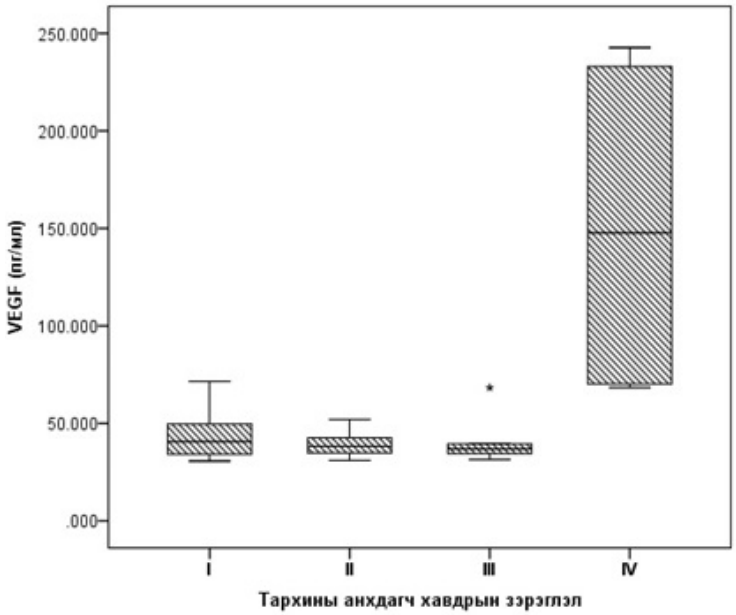
Хүснэгт 2. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын зэрэглэлтэй харьцуулан судалсан дүн

Тархины анхдагч хавдрын зэрэглэл	Нийт (n)	Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж (пг/мл)			
		Голч (q25, q75)	Дээд утга	Доод утга	Дундаж ранк (MR)
I	31	40.77 (34.05, 49.92)	71.68	30.69	23.86
II	14	38.29 (34.65, 42.60)	51.88	31.16	20.8
III	8	36.98 (33.73, 46.68)	68.34	31.43	19.33
IV	4	147.76 (69.28, 237.8)	242.6	68.34	46.00
Хи-квадрат					11.01
Чөлөөний зэрэг (df)					3
p утга					**0.012**

Тайлбар: *Хэвийн бус тархалттай хувьсагчийг голч (q25, q75) утгаар илэрхийлэв.*
Үр дүнг Крускал Валлис тестээр үнэлэв. q (quartiles)-дөрөвний нэг хэмжээ, MR (mean rank)-дундаж ранк

Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын зэрэглэлтэй харьцуулан судлахад 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдрын үед хамгийн өндөр буюу 147.76 (69.28, 237.8) пг/мл тодорхойлогдож байв.

Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдрын үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.012$) ихэссэн байна (Зураг1).



Зураг 1. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж (Тархины анхдагч хавдрын зэрэглэлээр)

Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж ба тархины анхдагч хавдрын зэрэглэл хооронд хамаарал бий эсэхийг регрессийн шинжилгээ ($R=0.034$ $p>0.192$)-ээр шинжилхэд статистик ач холбогдол бүхий хамаарал байсангүй (Спирмены корреляци $R=0.122$ $p>0.3$).

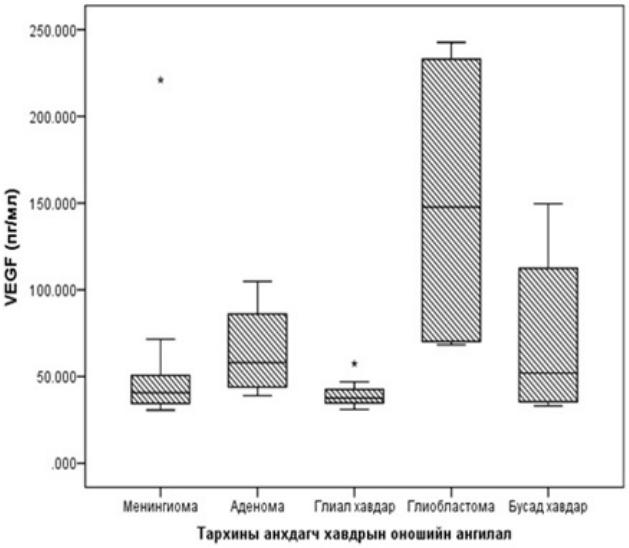
Тархины анхдагч хавдраар оношлогдсон судалгаанд оролцогчдын 47.2% менингиома, 7.5% аденома, 5.7% эпиндиома, 7.5% нь олигодендроглиома, 9.4% астроцитома, 7.5% нь глиобластома, 15.4% нь глиомийн бус тархины анхдагч хавдартай байлаа. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилал (ДЭМБ 2016)-тай харьцуулан судаллаа (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалтай харьцуулан судалсан дүн

Тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилал	Нийт (n)	Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж (пг/мл)			
		Голч (q25, q75)	Дээд утга	Доод утга	Дундаж ранк (MR)
Менингиома	27	40.6 (34.35, 50.43)	71.68	30.69	25.31
Аденома	4	58.09 (41.41, 95.54)	105.00	38.88	37.75
Глиал хавдар	13	37.75 (33.95, 43.74)	57.45	31.16	20.62
Глиобластома	4	147.76 (69.2, 237.80)	242.6	68.34	46.63
Бусад	9	51.87 (33.90, 117.03)	149.55	32.97	31.64
Хи-квадрат					11
Чөлөөний зэрэг (df)					4
p утга					**0.026**

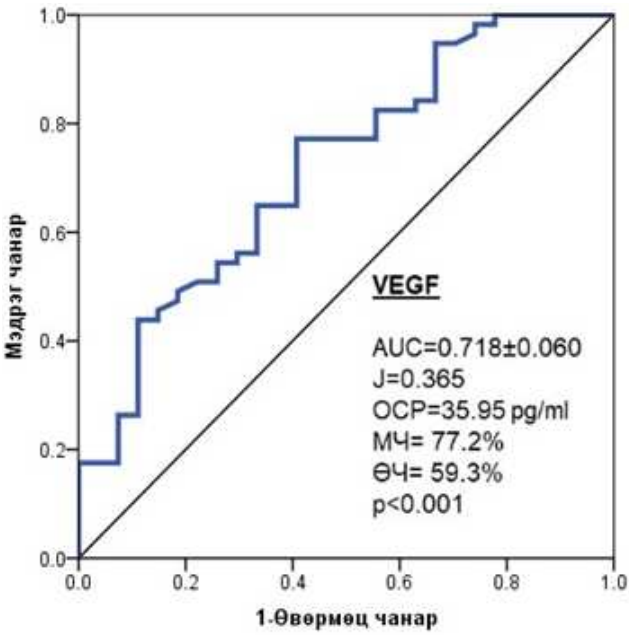
Тайлбар: *Хэвийн бус тархалттай хувьсагчийг голч (q25, q75) утгаар илэрхийлэв. Үр дүнг Крускал Валлис тестээр үнэлэв. q (quartiles)-дөрөвний нэг хэмжээ, MR (mean rank)-дундаж ранк*

Ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалтай харьцуулахад глиобластомын үед хамгийн өндөр буюу 147.76 (69.2, 237.80) пг/мл тодорхойлогдож байв. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж тархины анхдагч хавдар дунд глиобластомын үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай (p<0.026) ихэссэн байна (Зураг 2).



Зураг 2. Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж (Тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалаар)

ROC шинжилгээгээр ийлдсийн VEGF-ийн өвөрмөц болон мэдрэг чанарыг тодорхойлоход өвөрмөц чанар 59.3%, мэдрэг чанар нь 77.2% байлаа (Зураг 3).



Зураг 3. Ийлдсийн VEGF-ийн өвөрмөц болон мэдрэг чанарыг тодорхойлсон дүн

Тайлбар: AUC (Area under the curve)-муруйн доорх талбай; ОСР-зохистой босго хэмжээ; МЧ-мэдрэг чанар; ӨЧ-өвөрмөц чанар; p-асимптотик статистик магадлал

Хэлцэмж: Судлаач Новака А (2018) нар төв мэдрэлийн тогтолцооны хавдартай 48, харьцангуй эрүүл 50 хүнийг судалгаандаа хамруулжээ. Уг судалгааны ажлын үр дүнд ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг харьцангуй эрүүл оролцогчид (32.13±34.57пг/мл)-той харьцуулахад глиома хавдартай хүмүүс (53.38±32.38пг/мл)-т статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай (p<0.05) ихэссэн байгаа нь бидний судалгааны ажлын үр дүнтэй дүйж байна. Өндөр ялгаралтай 3, 4 дүгээр зэрэглэлийн глиома болон менингиома хавдартай хүмүүсийн ийлдсийн VEGF-ийн агууламж ойролцоо хэмжээнд байсан бол бага ялгаралтай 1, 2 дугаар зэрэглэлийн глиома хавдартай хүмүүст ийлдсийн VEGF-ийн агууламж хамгийн өндөр тодорхойлогджээ.[13] Бидний судалгаагаар тархины анхдагч хавдрын зэрэглэлтэй харьцуулан судлахад 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдрын үед хамгийн өндөр тодорхойлогдсон. Судлаач Шамсдин А (2018) нар менингиома, глиома

хавдартай нийт 96 хүнийг судалгаандаа хамруулсан ба ийлдсийн VEGF-ийн агууламж нь хавдрын зэрэглэл нэмэгдэхийн хирээр өсөх хандлагатай байгааг онцолжээ. Глиобластома ($p<0.02$) болон 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдар ($p<0.03$)-ын үед ийлдсийн VEGF-ийн агууламж хамгийн өндөр байгаа нь бидний судалгааны ажлын үр дүнтэй дүйж байна.[14] Ийлдсийн VEGF-ийн агууламж тархины анхдагч хавдрын зэрэглэл нэмэгдэхийн хирээр өсөх хандлагатай байгаа нь хавдрын зэрэглэлтэй хамааралтайгаар судас үүсэх үйл явц нэмэгдэж байгаатай холбоотой байж болох юм гэж бид үзэж байна.[15]

Судлаач Дармалингам Р (2013) нар судалгаандаа менингиома хавдартай нийт 46 хүнийг хамруулсан ба 1 дүгээр зэрэглэлийн менингиома хавдартай оролцогчидтой харьцуулахад 2, 3 дугаар зэрэглэлийн менингиома хавдартай хүмүүст VEGF-ийн агууламж ихэссэн байгаа нь VEGF-ийн агууламж хавдрын зэрэглэлтэй хамааралтай байх боломжтойг харуулж байна.[16] Бидний судалгааны ажлын үр дүнгээр ийлдсийн VEGF-ийн агууламж нь 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдрын үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ихэссэн ч регрессийн шинжилгээгээр ийлдсийн VEGF-ийн агууламж ба хавдрын зэрэглэл хооронд статистик ач холбогдол бүхий хамаарал байсангүй. Энэ нь 4 дүгээр зэрэглэлийн тархины анхдагч хавдартай судалгаанд оролцогчдын тоо цөөн байсантай холбоотой байж болох юм.

Глиобластома нь судасжилт ихтэй хавдар бөгөөд глиобластомын хавдрын эс нь VEGF-ийг нийлэгшүүлдэг гол эс болдог. Судлаач Сонода У (2003) нар судалгаандаа ийлдсийн VEGF-ийн агууламж ба хавдрын зэрэглэл хоорондын хамаарлыг тодорхойлж глиобластомын үед VEGF-ийн агууламж хэт ихэсч, VEGF121 ба VEGF165 изоформууд нь глиомагийн судасжилт, хавдрын эсийн өсөлт хөгжилтөнд чухал үүрэгтэй оролцож байна хэмээн тэмдэглэжээ.[17] Судлаач Ламсзус К (2003) нар нэвчилттэй астроцитоматай харьцуулахад глиобластомын үед тархи-нугасны шингэнд агуулагдах VEGF-ийн агууламж 30 дахин их байна гэж тодорхойлжээ.[18] Бидний судалгаагаар ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалтай харьцуулан судлахад тархины анхдагч хавдар дунд глиобластомын үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.026$) ихэссэн.

Мөн судлаач Новака А (2018) нар хагалгааны өмнө (голч 41.70 пг/мл) болон хагалгааны дараа (голч 41.70 пг/мл) ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг ФХЭБУ-ын аргаар тодорхойлоход статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.05$) багассан нь эмчилгээний явц, үр дүнг хянах боломжтойг харуулж байна.[13]

Дүгнэлт:

1. Тархины анхдагч хавдрын үед VEGF-ийн агууламж нь эрүүл хүмүүстэй харьцуулахад ихэссэн байна ($p<0.01$).
2. Тархины анхдагч хавдрын үед ийлдсийн VEGF-ийн агууламжийг тодорхойлох нь оношилгооны туслах шалгуур болгон ашиглах боломжийг харуулж байна.

Талархал: Энэхүү судалгааг ЭМЯ, ШУТС-ийн санхүүжилт бүхий “Монгол улсад тохиолдож буй тархины анхдагч хавдрын дархлаа оношилгоо, хяналт” сэдэвт (ШуУз 2019/32) төслийн хүрээнд хийж гүйцэтгэв. Уг судалгааг гүйцэтгэхэд дэмжлэг, туслалцаа үзүүлсэн АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхим, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэн, ШУГТЭ-ийн Мэдрэлийн мэс заслын тасгийн хамт олон болон тусалж дэмжсэн бүх хүмүүст талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Ostrom Q.T, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro oncology. Nov 2019. 1;21(Suppl 5):v1-v100, doi: 10.1093/neuonc/noz150*
2. *Хавдар судлалын үндэсний үндэсний төвийн хорт хавдрын бүртгэл тандалт, эрт илрүүлгийн алба. 2022 оны Хорт хавдрын өвчлөл, нас баралтын үзүүлэлтийн эмхэтгэл. УБ. 2023 x15-18*
3. *Sung H, Ferlay J, Siegel R.L, Laversanne M, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021. 71:209–249, doi: 10.3322/caac.21660*
4. *Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging. Sep 2018. 62(3):239-253, doi: 10.23736/S1824-4785.18.03086-8.*
5. *Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Sąsiadek M, Zimny A. Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a perituмoral zone-Searching for a practical approach. PloS one. 2018. 13(1):e0191341, doi: 10.1371/journal.pone.0191341*
6. *Best M.G, Sol N, Zijl S, Reijneveld J, et al. Liquid biopsies in patients with diffuse glioma. Acta Neuropathol, 2015. 129(6):849-865, doi: 10.1007/s00401-015-1399-y*
7. *Jelski W, Mroczko B. Molecular and Circulating Biomarkers of Brain Tumors. Int J Mol Sci. 2021. 22(13), doi: https://doi.org/10.3390/ijms22137039*
8. *Lone S, Nisar S, Masoodi T, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. Molecular cancer. 2022. 21(1):79. doi: 10.1186/s12943-022-01543-7.*
9. *Plate K.H, Breier G, Herbert A.W, et al. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms. Int J Cancer. 1994. 59(4):520–529, doi:10.1002/ijc.2910590415*
10. *Rainer E, Wang H, Traub-Weidinger T, Widhalmet G, et al. The prognostic value of [123]-vascular endothelial growth factor ([123]-VEGF) in glioma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018. 45(13):2396-2403, doi:10.1007/s00259-018-4088-y*
11. *Stefanik D. Vascular Endothelial Growth Factor in Malignant Disease of the Central Nervous System. Landes Bioscience. Copyright © 2000-2013, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5974/*
12. *Radu A, Elena C, Daniela L, Simona M, et al. Cytokine patterns in brain tumour progression. Mediators of Inflammation. Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation. 2013. Article ID 979748:1-7, http://dx.doi.org/10.1155/2013/979748*
13. *Nowacka A, Smuczyński W, Rość D, Śniegocki M, et al. Serum VEGF-A concentrations in patients with central nervous system (CNS) tumors. PLoS ONE. 2018. 13(3):e0192395, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192395*
14. *Shamsdin A, Mehrafshan A, Rakei M and Mehrabani D. Evaluation of VEGF, FGF and PDGF and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Patients with Glioma and Meningioma in Southern Iran. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Vol 20. 2019.*

20(10):2883–2890, doi:10.31557/APJCP.2019.20.10.2883
15. Flynn JR, Wang L, Gillespie DL, et al. Hypoxia-regulated protein expression, patient characteristics, and preoperative imaging as predictors of survival in adults with glioblastoma multiforme. Cancer. 2008. 113(5):1032–42, doi: 10.1002/cncr.23678
16. Dharmalingam P, Kumar VR, Verma SK. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in various grades and subtypes of meningioma. Indian J Pathol Microbiol. 2013. 56(4):349-54, doi: 10.4103/0377-4929.125286
17. Sonoda Y, Kanamori M, Deen DF, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor isoforms drives oxygenation and growth but not progression to glioblastoma multiforme in a human model of gliomagenesis. Cancer Research. 2003. 63 (8):1962–1968, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702589/
18. Lamszus K, Ulbricht U, Matschke J, Fillbrandt R, et al. Levels of Soluble Vascular
Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor 1 in Astrocytic Tumors and Its Relation to
Malignancy, Vascularity, and VEGF-A. Clinical Cancer Research Vol 7. Apr 2003. 9(4):1399-1405, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684411/

Results of serum VEGF studies during primary brain tumor

Amarsaikhan B[1], Orkhontuul Sh[1,2], Enkhtuya S[1], Khuselt-Od T[1], Enkhtushig G[1], Gansukh Ch[1], Enkhsaikhan L [1], Ariunzaya B [1,3]

[1]Department of Immunology, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Department of Neurosurgery, The Third State Central Hospital
[3]Department of Medical Laboratory, Mongolia Japan Hospital, MNUMS
E-mail: battogtokhamarsaikhan@gmail.com, Tel: +976-99930119

Background: Due lack of specific markers to identify primary brain tumors, the diagnostic confirmation is done by MRI (Magnetic resonance imaging), CT (computed tomography) imaging, and biopsy during surgery. Although immunohistology testing is the standard method to identify primary brain tumors, some tumors are located in surgically inaccessible locations. VEGF plays an important role in neoangiogenesis during primary brain tumors. A 2013 study by Radu Albulescu et al., in 2013 included 50 individuals diagnosed with glioblastoma, and study has shown that higher levels of VEGF mRNA in cells with high death rates which may have diagnostic value.
Aim: To use serum VEGF as an additional tumor marker in patients with primary brain tumors.
Materials and Methods: Ethical approval for the study was obtained through a review meeting of the Research Ethical Committee of MNUMS on March 22, 2024 (№2024/3-03). A total of 84 relatively healthy individuals who were diagnosed with a primary tumor and referred to the Department of Neurosurgery of Third State Central Hospital named after Shastin were included in the study. Determination of serum VEGF was made by an enzyme-linked immunoassay.
Results: 57 (67.9%) patients with primary tumors and 27 (32.1%) healthy patients participated in the study, the average age was 48.57±12.75 years old, and the gender ratio was 47 (56%) female and 37 (44%) males. Serum VEGF ranged from 30.69- 242.60 (median 41.90) pg/ml in subjects with primary brain tumors and 25.74-103.64 (median 35.03) pg/ml in healthy subjects. Results were assessed by the Mann-Whitney U test, and compared to healthy participants, participants with primary brain tumors had statistically significant ($p<0.01$) increase in serum VEGF. When the amount of serum VEGF was comparatively studied by grade of primary brain tumor, the grade 4 primary brain tumor had the highest serum VEGF of 147.76 (69.28, 237.80) ($p<0.012$). When studied whether serum VEGF and grade of primary brain tumor did not correlate by regression analysis ($R=0.03$ $p>0.192$) there was no statistically significant correlation between the two variables (Spearman's correlation $R=0.122$ $p>0.3$). When studied the level of VEGF in the diagnostic classification of primary brain tumors, the highest level of 147.76 (69.28, 237.80) pg/ml was found in glioblastoma ($p<0.026$). A detailed ROC analysis showed a VEGF had a specificity of 59% and a sensitivity of 77.2%.
Conclusions:
1. The level of VEGF was significantly increased in primary brain tumors compared to in healthy individuals ($p<0.01$).
2. The determination of serum VEGF levels in primary brain tumors suggests the potential use of it as an additional diagnostic criterion.

Keywords: ELISA, Serum, Glioblastoma, Glioma