ความหลากหลายของยีน *VEGF* 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ

เพ็ญศรี แซ่หลี (ปร.ด.)[1] และ ธเนศ พงศ์ธีรัตน์ (ปร.ด.)[2]

[1] กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย
[2] ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปทุมธานี ประเทศไทย

บทคัดย่อ

บทนำ Vascular endothelial growth factor (*VEGF*) เป็นยีนที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งเซลล์ตับ ในอดีตมีรายงานการศึกษาความหลากหลายของยีน *VEGF* โดยเฉพาะในตำแหน่ง 936 C/T พบว่า มีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพทางคลินิกและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยด้วย

วัตถุประสงค์ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* 936 C/T กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) รวมทั้งศึกษาผลต่อพยาธิสภาพทางคลินิกและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย

วิธีการศึกษา ตรวจหาความหลากหลายของยีน *VEGF* 936 C/T ในดีเอ็นเอที่สกัดจากชิ้นเนื้อฝังพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 82 ราย และเลือดจากกลุ่มคนปกติจำนวน 253 ราย ด้วยการใช้เทคนิค polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)

ผลการศึกษา ตรวจพบ genotype ชนิด CC, CT และ TT ร้อยละ 69.6, 28.9 และ 1.6 ตามลำดับในกลุ่มคนปกติ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับพบ CC และ CT ร้อยละ 67.1 และ 32.9 ตามลำดับ แต่ไม่พบ genotype ชนิด TT ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ นอกจากนี้ความถี่ของอัลลีล C และ T พบร้อยละ 84.0 และ 16.0 ตามลำดับในกลุ่มคนปกติและร้อยละ 83.5 และ 16.5 ตามลำดับในกลุ่มมะเร็งเซลล์ตับ

สรุป การศึกษานี้พบว่าความหลากหลายของยีน *VEGF* 936 C/T ไม่มีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ (P = 0.43) และไม่พบความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพทางคลินิกรวมทั้งอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ (P = 0.40)

คำสำคัญ มะเร็งเซลล์ตับ ความหลากหลายของยีน ยีน *VEGF* การพยากรณ์โรค

ผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบ เพ็ญศรี แซ่หลี
กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
Email: pensrisaelee@gmail.com

วันที่รับบทความ : กรกฎาคม 2562 **วันที่ตอบรับบทความ : ตุลาคม 2562**

VEGF 936 C/T polymorphisms in Thai patients with hepatocellular carcinoma

Pensri Saelee (Ph.D)[1] and Tanett Pongtheerat (Ph.D)[2]

[1] Division of Research, National Cancer Institute, Bangkok
[2]Unit of Biochemistry, Department of Medical Sciences, Faculty of Science, Rangsit University, Patumthani

Abstract

Introduction Vascular endothelial growth factor (*VEGF*) genes play an important role in angiogenesis and carcinogenesis of several cancers, including hepatocellular carcinoma (HCC). Several studies have reported that *VEGF* 936 C/T gene polymorphisms are associated with risk and prognosis in cancer patients.

Objective To investigate the relationships between *VEGF* 936 C/T polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk (HCC), clinico-pathological parameters, as well as the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma in Thailand.

Material and Methods DNA samples were extracted from 82 paraffin embedded tissues with HCC and 253 peripheral blood samples from healthy subjects as a control group. *VEGF* 936 C/T gene polymorphisms were determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR –RFLP).

Results The frequencies of CC, CT and TT genotypes were 69.6%, 28.9% and 1.6% respectively in the healthy control group. The HCC patient group exhibited CC and CT genotype frequencies at 67.1% and 32.9% respectively, with no TT genotype frequency. Furthermore, the frequency of C and T alleles were 84.0 and 16.0 in the healthy control group, and 83.5% and 16.5% respectively in the HCC patient group.

Conclusions Our study showed no association found between *VEGF* 936 C/T polymorphisms and HCC risk, (P=0.43), clinico-pathological parameters, as well as the overall survival of the patients (P = 0.40).

Keywords Hepatocellular carcinoma, Gene polymorphism, *VEGF* gene, Prognosis

corresponding author Pensri Saelee
Division of Research, National Cancer Institute, Bangkok
Email: pensrisaelee@gmail.com

Recive Date : July 2019 **Accepted Date : October 2019**

บทนำ

มะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในชายไทยและอันดับสองในหญิงไทย โรคมะเร็งชนิดนี้ประกอบด้วยมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีตับ (cholangiocarcinoma)[1] การวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคมะเร็งเซลล์ตับในปัจจุบันยังคงไม่ดีเท่าที่ควรคาดกันว่า อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด 5 ปี (5-year survival) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 26-44[2] อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยทราบว่าเป็นโรคก็ต่อเมื่อโรคมะเร็งเข้าสู่ระยะลุกลามไปแล้ว การศึกษาค้นหา DNA marker เพื่อช่วยในการพยากรณ์โรคและการดำเนินของโรคจึงเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับเป็นอย่างมาก

ยีน vascular endothelial growth factor (*VEGF*) เป็นยีนที่สร้างโปรตีนเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) ของ endothelial cells และมีผลทำให้เกิดการส่งเสริมกระบวนการลุกลามของมะเร็งเซลล์ตับ[3] จึงเป็นยีนที่มีผู้สนใจศึกษามากขึ้นในด้านการนำมาใช้ช่วยพยากรณ์โรค จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความหลากหลายของยีน *VEGF* ในหลายตำแหน่งมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ[4] โดยเฉพาะความหลากหลายของยีน *VEGF* ในตำแหน่งเบส 936 C/T ซึ่งโดยปกติเบสที่ตำแหน่ง 936 จะเป็น C แต่ในความหลากหลายของประชากรจะทำให้บางคนมีเบสตำแหน่งนี้เปลี่ยนเป็นเบส T จึงทำให้ในประชากรจะมี genotype ของยีน *VEGF* ทั้งแบบ homozygous wild type (CC) heterozygous genotype (CT) และ homozygous variant (T T) และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคและการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด[5] เช่นมะเร็งปอด[6] มะเร็งเต้านม[7] มะเร็งรังไข่[8,9] และมะเร็งเซลล์เยื่อบุช่องปาก[10] แต่ยังไม่พบรายงานการศึกษายีน *VEGF* ในตำแหน่ง 936 C/T ในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับของคนไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* ในตำแหน่ง 936 C/T กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรค พยาธิสภาพทางคลินิกและอัตราการรอดชีพ (overall survival) ของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับชาวไทย

วิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความหลากหลายของยีนจากโครโมโซมร่างกายจึงสามารถใช้ดีเอ็นเอจากเซลล์ใดในร่างกายก็ได้ จึงใช้กลุ่มตัวอย่างจากบล็อกชิ้นเนื้อฝังพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 82 ราย จากสถาบันมะเร็งแห่งชาติและโรงพยาบาลศูนย์มะเร็งอุดรธานี และผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยได้จากการค้นแฟ้มประวัติของผู้ป่วย (อายุ เพศ ขนาดก้อนมะเร็ง และ histologic grade) และใช้ตัวอย่างเลือดของคนปกติที่มารับการตรวจสุขภาพทั่วไปที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติโดยไม่มีประวัติการเป็นโรคมะเร็งเป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 253 ราย พร้อมกับให้ผู้เข้าร่วมโครงการเซ็นยินยอมให้ใช้ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานตรวจประจำ เพื่อนำมาใช้ในการศึกษาวิจัย งานวิจัยนี้ได้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติเลขที่ EC 247/255

การเก็บตัวอย่างจากบล็อกชิ้นเนื้อฝังพาราฟิน ตัวอย่างเลือดและการสกัดดีเอ็นเอ

ผู้วิจัยได้นำบล็อกชิ้นเนื้อฝังพาราฟินมาตัด section ขนาด 10 ไมครอน จำนวน 4 แผ่น จัดเก็บไว้ในหลอดทดลองขนาด 1.5 มิลลิลิตร เขียนชื่อและรหัสตามตัวอย่างบล็อกชิ้นเนื้อฝังพาราฟิน จัดเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องจนกระทั่งนำออกมาใช้ การเก็บตัวอย่างเลือด ใช้ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานตรวจประจำจำนวน 3 มิลลิลิตร นำไปปั่นที่ความเร็วรอบ 3000 rpm 20 นาที ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ปิ

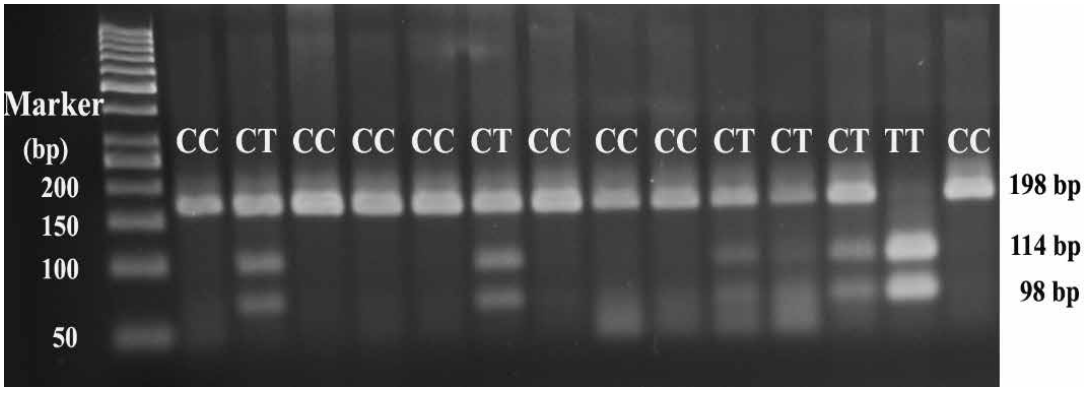
เปตดูดส่วนที่เป็นเม็ดเลือดขาวเก็บใส่หลอดทดลองขนาด 1.5 มิลลิลิตร นำไปเก็บที่ตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -40 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำออกมาใช้ หลังจากนั้นนำตัวอย่างชิ้นเนื้อและตัวอย่างเลือดมาแยกสกัดดีเอ็นเอโดยใช้ชุดน้ำยาสำเร็จรูป High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics, Germany) โดยปฏิบัติตามคู่มือที่มากับชุดน้ำยา หาปริมาณดีเอ็นเอที่ได้โดยใช้เครื่อง spectrophotometer แล้วนำดีเอ็นเอไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส

การตรวจหายีน *VEGF* 936 C/T ด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (PCR)

วิธีการเริ่มด้วยการนำดีเอ็นเอที่สกัดได้มาเพิ่มจำนวนยีน *VEGF* บริเวณตำแหน่ง 936C/T ด้วยไพรเมอร์ (primer); F-*VEGF*: 5'-AAG GAA GAG GAG ACT CTG CGC-3' และ R-*VEGF*: 5'-TAT GTG GGT GGG TGT GTC TAC AGG-3' (rs3025039)[11] โดยใช้ปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอร์เรส (PCR) ในสารละลาย PCR 25 ไมโครลิตร ประกอบด้วย ดีเอ็นเอ 100 นาโนกรัม PCR buffer (ประกอบด้วย KCL 50 มิลลิโมลาร์ $MgCL_2$ 1.5 มิลลิโมลาร์ Tris-HCL 10 มิลลิโมลาร์, pH 9.0) 200 ไมโครโมลาร์ ของ dNTP แต่ละชนิด (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) 1 ยูนิต ของ Taq DNA polymerase (Promega, Madison, USA) และ 20 พิโคโมล ของ forward และ reverse ไพรเมอร์ นำหลอดที่มีสารละลายไปเพิ่มปริมาณยีน ด้วยเครื่อง S100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories, CA) ตั้งจำนวนรอบไว้ที่ 42 รอบ แต่ละรอบประกอบด้วยปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกเป็นการทำให้ดีเอ็นเอแตกตัวเป็นสายเดี่ยวโดยการทำให้ร้อนที่อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส 1 นาที ขั้นตอนที่สองเป็นการจับกันของดีเอ็นเอแต่ละสายกับไพร์เมอร์แต่ละเส้น โดยลดอุณหภูมิลงที่ 62 องศาเซลเซียส 30 วินาที ขั้นตอนสุดท้ายเป็นการสร้างดีเอ็นเอสายใหม่ต่อจากไพร์เมอร์ทั้งสองเส้นโดยเพิ่มอุณหภูมิเป็น 72 องศาเซลเซียส 30 วินาที เมื่อครบ 42 รอบ แล้วนำสารละลายที่ได้มาวิเคราะห์ด้วย 1.4% agarose gel electrophoresis (1.4 g agarose gel เติม 100 มิลลิลิตร 1x TBE buffer 100 มิลลิลิตร) นำแผ่นเจลไปถ่ายรูปด้วยเครื่องดูเจล (gel documentation) ภายใต้แสง UV โดยที่ PCR product ของยีน *VEGF* มีขนาด 198 base pair (bp)

การตรวจวิเคราะห์จำแนกชนิด genotype ของยีน *VEGF* 936 C/T ด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ (Restriction Fragment Length Polymorphisms)

การจำแนกชนิด genotypes ของยีน *VEGF* ใช้ปฏิกิริยาเอนไซม์ตัดจำเพาะ (restriction enzyme) Nla III (New England Biolabs) โดยเตรียมส่วนผสม (master mix) 25 ไมโครลิตร ประกอบด้วย sterile distilled water 8.5 ไมโครลิตร PCR product 13 ไมโครลิตร 10x buffer (NEB) 2.5 ไมโครลิตร และ 10 ยูนิต ของ Nla III นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 16 ชั่วโมง แล้วนำ 25 ไมโครลิตร ของปฏิกิริยาเอนไซม์ตัดจำเพาะ ผสมกับ 2.5 ไมโครลิตรของ 6x loading dye (0.1% Bromphenol blue, 40% Ficoll, 5 mM EDTA) นำไป load ใน 3% agarose gel ที่ 100 โวลล์ นาน 40 นาที นำแผ่นเจลไปแช่ในสารละลาย ethidium bromide นาน 1 นาที แล้วนำไปแช่ในน้ำกลั่น 1 ชั่วโมง นำแผ่น agarose gel ไปส่องดูด้วยเครื่องดูเจล (gel documentation) พร้อมถ่ายรูปวิเคราะห์ผล โดยรูปแบบของ genotypes ของยีน *VEGF* 936 C/T มีลักษณะแตกต่างกัน 3 แบบ คือ CC (homozygous wild type) ซึ่งมีขนาดเท่ากับ PCR product เห็นดีเอ็นเอแถบเดียว ขนาด 198 bp, CT (heterozygous genotype) เห็นสามแถบ ขนาด 198 bp 114 bp และ 84 bp และ TT (homozygous variant) มีสองแถบ ขนาด 114 bp และ 84 bp (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงแถบดีเอ็นเอของปฏิกิริยาเอ็นไซม์ตัดจำเพาะ (restriction enzyme) NlaIII ของยีน *VEGF* 936 C/T ในตัวอย่างของคนปกติ; CC (homozygous wild type) CT (heterozygous genotype) และ TT (homozygous variant) โดย C allele มีขนาด 198 bp และ T allele ขนาด 114 bp และ 84 bp

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยใช้ chi-square test เปรียบเทียบความหลากหลายของยีน *VEGF* genotype ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับกับกลุ่มคนปกติ และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* genotype กับผลทางพยาธิคลินิก ได้แก่ อายุขณะวินิจฉัย เพศ ขนาดก้อนมะเร็ง และ histologic grade ใช้ Kaplan–Meier method วิเคราะห์อัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (overall survival) และใช้ Cox Proportional Hazards Model วิเคราะห์หาตัวพยากรณ์โรคที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ โดยกำหนด $P< 0.05$ เป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาตรวจพบ *VEGF* 936 C/T genotypes ชนิด CC, CT และ TT ร้อยละ 69.6 (176/253), 28.9 (73/253) และ 1.6 (4/253) ตามลำดับในกลุ่มคนปกติ และในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับพบ CC ร้อยละ 67.1(55/82) และ CT ร้อยละ 32.9 (27/82) แต่ไม่พบ genotype ชนิด TT นอกจากนี้ยังตรวจพบความถี่ของอัลลีล C และ T ร้อยละ 84.0 (452/506) และ 16.0 (81/506) ตามลำดับในกลุ่มคนปกติและร้อยละ 83.5 (137/164) และ 16.5 (27/164) ตามลำดับในกลุ่มมะเร็งเซลล์ตับ สำหรับผลการวิเคราะห์หาความเสี่ยงของการเกิดโรค พบว่าความหลากหลายของยีน *VEGF* 936 C/T ไม่มีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ (P=0.43 ตารางที่ 1) ผลการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* 936 C/T กับลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 รวมทั้งศึกษาระยะการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับโดยแบ่งกลุ่มตาม genotype ของยีน *VEGF* 936 C/T ชนิด homozygous wild type (CC) และชนิด heterozygous genotype (CT) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่มีความหลากหลายของยีนระหว่าง homozygous wild type (CC) และชนิด heterozygous genotype (CT) (P = 0.40, รูปที่ 2) นอกจากนั้นได้วิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคของตัวแปรได้แก่ อายุ เพศ ขนาดก้อนมะเร็ง histologic grade และ *VEGF* 936 C/T genotypes ทีมีผลต่ออัตราปลอดโรคของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับในระยะ 3 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบความถี่ของ genotypes และ allele ของยีน *VEGF* 936 C/T ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ จำนวน 82 ราย และกลุ่มคนปกติจำนวน 253 ราย

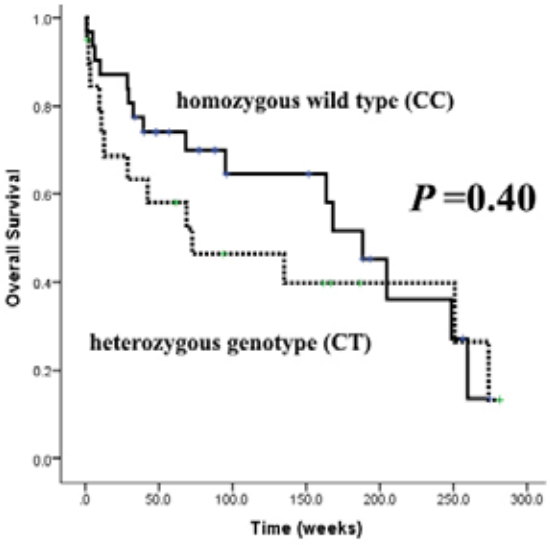
Polymorphisms	จำนวน (ราย)	คนปกติ จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ จำนวน (ร้อยละ)	Odds ratio, 95%CI	*p-value*
VEGF 936 genotypes	335	253	82		0.43
CC	231	176 (69.6)	55(67.1)		
CT	100	73(28.9)	27(32.9)		
TT (mutant)	4	4(1.6)	0		
VEGF 936 alleles	670	506	164		0.9
C	562	425 (84.0)	137 (83.5)	reference	
T (mutant)	108	81 (16.0)	27 (16.5)	1.03, 0.64-1.67	

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของ genotypes ของยีน *VEGF* 936 C/T กับลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 82 ราย

ลักษณะทางพยาธิคลินิก	จำนวน (ราย)	*VEGF* polymorphisms in HCC		*p-value*
		CC; จำนวน (ร้อยละ)	CT; จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)	82	55	27	0.43
≤50	26	19(73.1)	7(26.9)	
>50	56	36(64.3)	20(35.7)	
เพศ	82	55	27	0.16
หญิง	25	14(56.0)	11(44.0)	
ชาย	57	41(71.9)	16(28.1)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (cm)	58	44	14	0.34
≤3	8	5(62.5)	3(37.5)	
>3	50	39(78.0)	11(22.0)	
histologic grade	46	30	16	0.11
I	12	6(50.0)	6(50.0)	
II	28	18(64.3)	10(35.7)	
III	6	6(100.0)	0	

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรค (อายุ เพศ ขนาดก้อนมะเร็ง histologic grade และ *VEGF* 936 C/T genotypes) ที่มีผลต่ออัตราปลอดโรคของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับในระยะ 3 ปี โดยใช้ Cox regression analysis

Variable	Hazards ratio	95% CI	*p-value*
อายุ (ปี); ≤50 vs >50	0.51	0.19-1.39	0.19
เพศ; หญิง vs ชาย	0.37	0.14-0.90	0.05
ขนาดก้อนมะเร็ง (cm); ≤3 vs >3	0.84	0.22-3.2	0.80
Histologic grade; I+II vs III	1.86	0.84-4.13	0.13
VEGF genotypes; CC vs CT	1.06	0.37-3.01	0.92



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับแบ่งตาม genotype ของยีน *VEGF* 936 C/T ชนิด homozygous wild type (CC) และชนิด heterozygous genotype (CT) *P* = 0.40

วิจารณ์

ยีน *VEGF* ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับขบวนการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง และพบว่าบทบาทของ single nucleotide polymorphism ของยีนชนิดนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งเซลล์ตับ[12-16] จึงทำให้มีผู้สนใจศึกษายีนนี้ทั่วโลกและการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* กับการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ จึงมีความสำคัญสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับเพราะจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ความหลากหลายของยีนตรงตำแหน่งโปรโมเตอร์เช่น *VEGF* -2578 และ -1154 เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการอยู่รอดและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ[3,17] และยังมีการศึกษาพบว่าความหลากหลายของยีน *VEGF* ที่ตำแหน่ง 936 C/T มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคและการพยากรณ์โรคในมะเร็งกระดูกและมะเร็งเต้านมในชาวจีน[18,19] และในมะเร็งลำไส้ของประชากรเกาหลี[20]

โดยการศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับชาวไทยจำนวน 82 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 253 ราย โดยหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* ในตำแหน่ง 936 C/T กับผลทางพยาธิคลินิกและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย พบว่าความหลากหลายของยีนไม่มีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคและไม่พบความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพและการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ จากการสืบค้นข้อมูลที่มีการศึกษาก่อนนี้ก็ ไม่พบรายงานการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *VEGF* 936 C/T กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งอื่นๆ เช่นกัน เช่น มะเร็ง

กระดูก[21] และมะเร็งกระเพาะอาหาร[22] รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *VEGF* 936 C/T กับพยาธิสภาพและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม[23,24] นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *VEGF* 936 C/T กับการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองของมะเร็งหลอดอาหารด้วย[25]

สรุป

การศึกษานี้พบว่าบทบาท single nucleotide polymorphism ของยีน *VEGF* ที่ตำแหน่ง 936 C/T ไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ และการศึกษานี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *VEGF* 936C/T กับลักษณะทางพยาธิคลินิก รวมทั้งอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับของคนไทย แต่ยังไงก็ตามควรจะมีการศึกษาความหลากหลายของยีนในตำแหน่งอื่นๆ ของยีนนี้และเพิ่มกลุ่มตัวอย่างให้มีขนาดใหญ่ขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนการทำวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2558

เอกสารอ้างอิง

1. Imsamran W, Pattatan A, Supattagorn I, Chaiwiriyabunya I, Namthaisong K, editors. Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015. Bangkok; 2018.
2. Wu KT, Wang CC, Lu LG, Zhang WD, Zhang FJ, Shi F, et al. Hepatocellular carcinoma: clinical study of long-term survival and choice of treatment modalities. World J Gastroenterol. 2013; 19: 3649-57.
3. Song J, Wang LZ, Li X, Jiang TP, An TZ, Xu M, et al. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor on prognosis in hepatocellular carcinoma patients receiving transcatheter arterial chemoembolization treatment. Genet Mol Res. 2014; 13: 8946-53.
4. Wang W, Ma XP, Shi Z, Zhang P, Ding DL, Huang HX, et al. Epidermal growth factor receptor pathway polymorphisms and the prognosis of hepatocellular carcinoma. Am J Cancer Res. 2014; 5: 396-410.
5. Eroglu A, Gulec S, Kurtman C, Cam R, Akar N. Vascular endothelial growth factor 936 C/T polymorphism in cancer patients. Ann Oncol. 2006; 17: 1467-8.
6. Yu W, Jiang X, Bai T, Lv X, Chang F. Association between +936 C>T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor and lung cancer: a meta-analysis. Cancer Biomark. 2014; 14: 483-92.
7. Li J, Ju Y. Association between the Functional Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor Gene and Breast Cancer: A Meta-Analysis. Iran J Med Sci. 2015; 40: 2-12. Review.
8. Zhang X, Qin J, Qin A. Three polymorphisms of vascular endothelial growth factor (+936C > T, -460C > T, and -2578C > A) and their susceptibility to ovarian cancer: A meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25: 779-85.

9. Rinck-Junior JA, Oliveira C, Lourenço GJ, Sagarra RA, Derchain SF, Segalla JG, et al. Vascular endothelial growth factor (*VEGF*) polymorphism and increased risk of epithelial ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2015; 141: 69-73.
10. Kämmerer PW, Al-Nawas B, Kalkan S, Liese J, Fruth K, Frerich B, et al. Angiogenesis-related prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma-role of the *VEGF* +936 C/T polymorphism. J Oral Pathol Med. 2015; 44: 429-36.
11. Krippl P, Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B, Wolf G, Wascher TC, et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. Int J Cancer. 2003; 106: 468-71.
12. Sáenz-López P, Vazquez F, Cozar JM, Carretero R, Garrido F, Ruiz-Cabello F. *VEGF* polymorphisms are not associated with an increased risk of developing renal cell carcinoma in Spanish population. Hum Immunol. 2013; 74: 98-103.
13. Zhang Y, Yu YF, Wang JZ, Jia H. Vascular endothelial growth factor +405G/C and -2578C/A polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015; 14: 8909-18.
14. Song Y, Hu J, Chen Q, Guo J, Zou Y, Zhang W, et al. Association between vascular endothelial growth factor rs699947 polymorphism and the risk of three major urologic neoplasms (bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma): A meta-analysis involving 11,204 subjects. Gene. 2018; 679: 241-52.
15. Yvamoto EY, Ferreira RF, Nogueira V, Pinhe MA, Tenani GD, Andrade JG, et al. Influence of vascular endothelial growth factor and alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma. Genet Mol Res. 2015; 14: 17453-62.
16. Hsieh MC, Hsu HT, Hsiao PC, Yang SF, Yeh CB, Bien MY, et al. Role of *VEGF*-C gene polymorphisms in susceptibility to hepatocellular carcinoma and its pathological development. J Clin Lab Anal. 2014; 28: 237-44.
17. Kong SY, Park JW, Lee JA, Park JE, Park KW, Hong EK, et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and survival in hepatocellular carcinoma patients. Hepatology. 2007; 46: 446-55.
18. Hu YY, Du XY, Zhan AL, Zhou L, Jiang Q, Niu YM, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms are associated with osteosarcoma susceptibility. Oncotarget. 2016; 7: 47711-19.

19. Luo T, Chen L, He P, Hu QC, Zhong XR, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (*VEGF*) gene polymorphisms and breast cancer risk in a Chinese population. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14: 2433-7.
20. Kim JG, Chae YS, Sohn SK, Cho YY, Moon JH, Park JY, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2008; 14: 62-6.
21. Zhang HF, Yan JP, Zhuang YS, Han GQ. Association between angiogenic growth factor genetic polymorphisms and the risk of osteosarcoma. Genet Mol Res. 2015; 14: 10524-9.
22. Zhou LP, Luan H, Dong XH, Jin GJ, Man DL, Shang H. Vascular endothelial growth factor +936C/T polymorphism and gastric cancer risk: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2011; 2: 931-6.
23. Rahoui J, Sbitti Y, Touil N, Laraqui A, Ibrahimi A, Rhrab B, et al. The single nucleotide polymorphism +936 C/T *VEGF* is associated with human epidermal growth factor receptor 2 expression in Moroccan breast cancer women. Med Oncol. 2014; 31: 336.
24. Rezaei M, Hashemi M, Sanaei S, Mashhadi MA, Taheri M. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with breast cancer risk in an iranian population. Breast Cancer (Auckl). 2016; 10: 85-91.
25. Gu H, Qiu W, Shi Y, Chen S, Yin J. Variant alleles of *VEGF* and risk of esophageal cancer and lymph node metastasis. Biomarker. 2014; 19: 252-8.