

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. ЧАСТЬ 2. РАК ЯИЧНИКОВ И ЭНДОМЕТРИЯ

**Е.С. Герштейн, Д.Н. Кушлинский, И.В. Терешкина, В.Д. Ермилова,
Л.К. Овчинникова, Д.Э. Галдава, О.В. Кузнецова**

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Представлены результаты собственных исследований и наиболее значимые данные литературы, свидетельствующие о том, что ключевой положительный регулятор неоангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов (vegf) — клинически значимый прогностический фактор при различных онкологических заболеваниях, а также мишень современных таргетных препаратов с различным механизмом действия. Его роль в качестве серологического маркера для диагностики и мониторинга требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов (vegf), рецепторы vegf, ангиогенез, опухоли человека, прогноз.

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND THE TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM. PART II. OVARIAN CANCER AND ENDOMETRIAL CANCER

**E.S. Gershteyn, D.N. Koushlinский, I.V. Tereshkina, V.D. Ermilova,
L.K. Ovchinnikova, D.E. Galdava, O.V. Kouznetsova**

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

The article presents the results of the authors' own research and the most compelling literature data, certifying that the key positive regulator of neoangiogenesis — vascular endothelial growth factor (VEGF) — is a clinically significant prognostic factor in different types of oncologic diseases and is a target for the modern drugs with various mechanisms of action as well. The role of VEGF as a serological marker for the diagnosis and monitoring requires further investigation.

Key words: vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors, angiogenesis, human tumors, prognosis.

Рак яичников

Считается, что VEGF играет первостепенную роль в регуляции нормального и патологического ангиогенеза в яичниках [6, 23]. Ингибирование экспрессии VEGF в фолликулах нарушает их созревание, а в лютеиновой фазе этот фактор роста необходим для формирования сети капилляров в желтом теле [20]. Биологические эффекты VEGF опосредованы специфическими мембранными рецепторами, биологическая роль которых, по-видимому, различна: VEGFR1 индуцирует протеазную активность в эндотелиальных клетках и стимулирует миграцию в опухолевую ткань макрофагов, а VEGFR2 вызывает дифференцировку, пролиферацию и миграцию клеток

эндотелия сосудов [8]. Ряд фактов указывает на то, что VEGF не только обладает проангиогенной активностью, но может и непосредственно участвовать в регуляции пролиферации опухолевых клеток [11, 26].

Роль и происхождение растворимых форм рецепторов VEGF, которые циркулируют в периферической крови как в норме, так и при различных патологических состояниях, до конца не ясны. Возможно, эти молекулы — природные антагонисты VEGF и противодействуют его ангиогенной активности. Так, установлено, что повышение уровня растворимого (s) VEGFR1 в крови связано с некоторыми патологиями беременности [36], а изменение соотношения VEGF/sVEGFR1 под действием

лютеинизирующего гормона играет важную роль в регуляции фолликулярного ангиогенеза в процессе овуляции [5, 28]. Предполагается также, что увеличение этого соотношения — один из пусковых механизмов патологического ангиогенеза при формировании овариальных кист [7].

Влияние VEGF на опухолевую прогрессию осуществляется в комплексном взаимодействии с матриксными металлопротеиназами (ММП) — цинк-зависимыми эндопептидазами, способными специфически гидролизовать коллаген и другие основные белки внеклеточного матрикса. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что высвобождение VEGF из клеток рака яичников, индуцированное коллагеназой ММП-9, способствует формированию асцита из ксенографтов человеческой аденокарциномы у мышей [35]. В то же время анти-VEGF-направленный препарат бевасизумаб (Авастин) ингибирует экспрессию ММП-9 и инвазию рака яичников в условиях эксперимента [9]. Таким образом, VEGF, по-видимому, усиливает инвазию рака яичников, стимулируя продукцию и функциональную активность ММП, причем индукция ММП под влиянием VEGF, а также стимулирующий эффект этого фактора роста на инвазию и миграцию клеток рака яичников опосредованы соответствующими рецепторами, в первую очередь VEGFR-2 [26].

Кроме того, использование антиангиогенных препаратов считается в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений молекулярно-направленной противоопухолевой терапии, а компоненты VEGF-сигнальной системы рассматриваются в качестве возможных биологических маркеров прогноза и лекарственной чувствительности опухолей, в частности рака яичников [12, 24]. Большая часть исследований роли VEGF-сигнальной системы при раке яичников выполнена на культурах клеток и опухолевых тканях [3, 10, 21, 32], однако в целом ряде работ продемонстрирована перспективность исследования уровня VEGF в сыворотке крови пациентов для прогноза и мониторинга

эффекта лечения, в том числе и антиангиогенными препаратами [14, 22, 27].

Целью исследования, проводившегося в нашей лаборатории, была сравнительная оценка содержания VEGF и его рецепторов первого и второго типа в опухолях и сыворотке крови больных раком, доброкачественными и пограничными новообразованиями яичников и практически здоровых женщин, а также анализ взаимосвязи изученных показателей с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников [2, 4]. Всего было обследовано 74 больных первичными опухолями яичников: 39 злокачественными, 11 пограничными и 24 доброкачественными. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых женщин.

Во всех исследованных опухолях яичников обнаружены измеримые количества VEGFR1, а VEGF и VEGFR2 выявлены в 97% образцов первичного рака. VEGF найден во всех пограничных и только в 60% доброкачественных новообразований, а VEGFR2 — во всех доброкачественных и 91% пограничных опухолей яичников. Содержание VEGF высоко достоверно увеличивалось при переходе от доброкачественных опухолей к пограничным и злокачественным ($p < 0,0001$), содержание VEGFR1 в трех типах новообразований практически не различалось, а уровень VEGFR2 был снижен в ткани рака и пограничных опухолей по сравнению с доброкачественными новообразованиями яичников, но эти различия не достигают уровня статистической значимости. В опухолях больных раком яичников, оперированных после химиотерапии, содержание VEGF было достоверно ниже, а содержание VEGFR2 — выше, чем в опухолях первичных больных, и примерно соответствует показателям доброкачественных опухолей. Содержание VEGFR1 в опухолях первичных и ранее леченных больных не различается. Выявлены достоверная положительная корреляционная взаимосвязь содержания VEGFR1 и VEGFR2 ($R = 0,44$; $p = 0,002$) и отрицательная корреляция между уровнями VEGF и VEGFR2 ($R = -0,33$; $p = 0,007$).

Обнаружены достоверное увеличение уровня VEGFR2 в опухолях больных III стадии по сравнению с первой, увеличение содержания ММП-7 при III стадии по сравнению со второй. Несмотря на то что большинство опухолей представляли собой серозные аденокарциномы, а другие подгруппы были малочисленны, отмечены достоверные различия уровней маркеров в зависимости от гистологического типа рака яичников: повышение уровня VEGF и снижение уровня VEGFR2 в муцинозных раках по сравнению с серозными, повышение уровня VEGFR1 в эндометриоидных раках по сравнению с серозными. Достоверной взаимосвязи исследованных показателей с размером и степенью дифференцировки первичной опухоли, наличием отдаленных метастазов и/или асцита выявить не удалось.

Уровень VEGF в сыворотке крови больных раком яичников достоверно превышал показатели контрольной группы (в 1,7 раза по медиане). Показатели VEGF у пациенток с доброкачественными и пограничными опухолями были несколько выше, чем у здоровых женщин, и ниже, чем у больных раком, однако ни одно из различий не было статистически значимым. Выбрав в качестве порогового значения уровень 90% персентили контрольной группы (595 пг/мл), мы оценили диагностическую значимость уровня VEGF в сыворотке крови больных раком яичников, которая при этом уровне специфичности оказалась достаточно низкой — 33% (превышение отмечено у 13 из 39 больных).

В то же время при специфичности 70% (пороговый уровень 347 пг/мл) определение VEGF в сыворотке крови позволяло выявить 95% больных раком. Превышение этого порогового уровня отмечено также у 45% больных доброкачественными и 33% больных пограничными опухолями. Таким образом, повышение уровня VEGF в сыворотке крови характерно для больных различными новообразованиями яичников и в наибольшей степени для больных раком, однако этот показатель нельзя рассматривать в качестве специфичного маркера данного заболевания, в том числе и по-

тому, что его повышение наблюдается и при опухолях самого разного гистогенеза [25].

Содержание sVEGFR1 достоверно не различалось между группами пациентов. В то же время уровень sVEGFR2 в сыворотке крови больных раком был достоверно ниже, чем в контроле и у больных доброкачественными новообразованиями яичников. Таким образом, у больных раком яичников наблюдалось не только повышение уровня основного проангиогенного фактора в сыворотке крови, но и снижение содержания одного из его антагонистов относительно группы контроля и пациентов с доброкачественными опухолями.

Представлялось также интересным непосредственно оценить соотношение уровней VEGF и его растворимых рецепторов в сыворотке крови различных групп пациентов. Было выявлено увеличение соотношения VEGF/sVEGFR для обоих типов рецепторов в сыворотке крови больных раком по сравнению с контрольной группой и пациентами с доброкачественными опухолями, что подтверждает гипотезу о том, что в процессе малигнизации ангиогенный фактор начинает преобладать над своими антагонистами. Но в определенной степени этой гипотезе противоречит тот факт, что при пограничных опухолях яичников оба коэффициента VEGF/sVEGFR ниже, чем при доброкачественных, а VEGF/sVEGFR2 даже ниже, чем в контроле.

Анализ взаимосвязи исследованных показателей с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников выявил лишь единичные значимые различия. Так, содержание VEGF в сыворотке крови больных III стадии было достоверно выше, чем у больных I стадии, и превышало уровень этого маркера у больных II стадии (различие недостоверно). Интересно отметить, что уровень VEGF в крови больных IV стадии был ниже, чем при более ранних стадиях, и практически соответствовал показателям группы контроля, причем у этих же пациентов выявлены и наиболее высокие уровни sVEGFR1 и sVEGFR2. Все это может свидетельствовать об относительном ослаблении опухолевого ангиогенеза при распространенном процессе.

Это предположение косвенно подтверждается и двумя другими обнаруженными нами достоверными различиями. Во-первых, уровень VEGF был достоверно выше у больных с односторонним поражением яичников и размером опухоли по данным УЗИ более 10 см, чем у больных с опухолями меньшего размера, но у пациентов с двусторонним поражением яичников этот показатель оказался ниже, чем у больных с большими односторонними опухолями. Во-вторых, отмечено достоверное увеличение уровня sVEGFR2 в сыворотке крови больных с тотальным поражением большого сальника («панцирный сальник») по сравнению с пациентами без метастазов в этом органе.

Таким образом, содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников повышено по сравнению со здоровыми женщинами и больными доброкачественными новообразованиями яичников, в особенности при местно распространенном процессе. Однако недостаточная специфичность теста, а также отсутствие повышения уровня маркера на ранних стадиях заболевания не позволяют рекомендовать его в качестве диагностического теста. Тем не менее все изученные компоненты VEGF-сигнальной системы, а также их соотношение могут оказаться полезными для мониторинга лечения антиангиогенными препаратами.

Рак эндометрия

Исследования последних лет позволили по-новому взглянуть и на процессы ангиогенеза в репродуктивной системе женщин как при физиологических изменениях [29], так и при различных патологических состояниях, в частности при раке эндометрия [15, 16, 18, 19, 25, 31]. Продемонстрирована роль ангиогенных факторов и их рецепторов в процессе васкуляризации опухолевой ткани, взаимосвязь экспрессии VEGF и его рецепторов с прогнозом заболевания и эффективностью лечения [15, 19, 31], намечены новые направления терапевтических воздействий на злокачественный процесс. Продемонстрировано также усиление экспрессии отдельных ком-

понентов системы активации плазминогена (активатора урокиназного типа — uPA, ингибитора PAI-1) при раке эндометрия [16, 34], их участие в неоангиогенезе в этой ткани [30] и прогностическое значение при ранних стадиях заболевания [17, 34]. Дальнейшее изучение белков-регуляторов ангиогенеза и инвазии при раке эндометрия позволит уточнить патогенез вышеуказанных нарушений и разработать методы специфической коррекции.

Все вышесказанное определило цель проведенного нами исследования: оценить соотношение экспрессии VEGF и компонентов системы активации плазминогена в ткани рака и доброкачественных новообразований эндометрия и взаимосвязь этих показателей с клинико-морфологическими особенностями рака тела матки [1]. В него вошли 18 женщин с гиперплазией эндометрия различной степени тяжести и 121 больная раком эндометрия. Определение маркеров проводили в цитозолях тканей иммуноферментными методами.

Во всех исследованных тканях обнаружены измеримые количества VEGF. Достоверных различий концентрации VEGF между злокачественными и доброкачественными опухолями не обнаружено, хотя средний уровень VEGF в цитозолях рака эндометрия был в 1,5 раза выше, чем при гиперплазии. В то же время концентрации uPA и PAI-1 в ткани рака эндометрия были достоверно выше, чем в гиперплазированном эндометрии. В ткани рака эндометрия наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная связь между уровнями экспрессии uPA и VEGF ($R = 0,51$; $p < 0,05$), а также PAI-1 и VEGF ($R = 0,48$; $p < 0,05$). Наличие таких взаимосвязей косвенно подтверждало роль uPA и PAI-1 в VEGF-зависимом ангиогенезе в ткани рака эндометрия.

При анализе зависимости концентрации изучаемых показателей от стадии рака эндометрия обнаружено, что при более поздних стадиях достоверно увеличиваются концентрации VEGF и PAI-1. При первой стадии рака эндометрия ни один из исследованных показателей достоверно не отличался от таковых при гиперплазии эндометрия. Таким образом,

биохимические показатели инвазивности и ангиогенной активности рака эндометрия существенно возрастают только при достаточно распространенном процессе. Один из наиболее важных прогностических признаков при раке эндометрия — глубина инвазии опухоли в миометрии. По этому показателю обследованные больные были разделены на четыре подгруппы: 1 — опухоль расположена в пределах эндометрия; 2 — глубина инвазии до 3 мм; 3 — глубина инвазии от 3 до 10 мм; 4 — глубина инвазии более 1 см. С увеличением глубины инвазии концентрации VEGF, uPA и PAI достоверно возрастали.

Одна из важнейших характеристик рака эндометрия — рецепторный статус опухоли, во многом определяющий ее гормоночувствительность. В целом, рецепторотрицательные опухоли характеризовались более высоким содержанием VEGF, PAI-1 и uPA, однако различия были достоверны только для VEGF в зависимости от РЭ ($p < 0,05$) и для PAI-1 в зависимости от РП ($p < 0,05$). Такая закономерность соответствует известному положению о том, что рецепторотрицательные (в особенности, по РП) опухоли эндометрия менее дифференцированы, чем рецепторположительные. С другой стороны, учитывая данные о том, что в нормальном эндометрии синтез VEGF индуцируется эстрадиолом, можно предположить, что при малигнизации этой ткани гормональный контроль ангиогенеза ослабляется или утрачивается. Интересно, что в гиперплазированном эндометрии отмечается высоко достоверная отрицательная корреляционная связь концентраций VEGF и РП в цитозолях ($R = -0,71$; $p = 0,001$), а взаимосвязь экспрессии VEGF и РЭ полностью отсутствует. По-видимому, механизмы гормональной регуляции ангиогенеза в малигнизированной и доброкачественно измененной ткани эндометрия различны. Однако подобные различия могут быть связаны и с тем, что большинство больных раком эндометрия были в менопаузе, а женщины с гиперплазией находились либо в репродуктивном возрасте, либо в климактерическом периоде.

Таким образом, при раке эндометрия происходят достоверные и взаимосвязанные из-

менения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и некоторых компонентов системы активации плазминогена, наиболее выраженные при распространенном процессе и в малодифференцированных и гормонорезистентных опухолях.

Нам удалось проследить судьбу обследованных пациенток в течение от 9 до 50 месяцев после операции. За время наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерли 16 (13%) больных раком эндометрия. Они прожили от 9 до 33 месяцев (медиана — 21 месяц). При построении кривых выживаемости с использованием метода Каплана-Мейера в зависимости от содержания VEGF пациенты были разделены на две группы. За основу деления взята медиана концентрации этого фактора роста в опухоли, которая составила 7,3 пг/мг белка. При этом в первую группу были включены пациентки с уровнем VEGF выше указанного значения, а во вторую — больные с меньшим или равным медиане содержанием этого белка в опухолевой ткани. За время наблюдения умерли пять больных первой и 11 больных второй группы. Сравнительное исследование выживаемости этих групп больных методом Каплана-Мейера показало, что у пациентов второй группы общая выживаемость была достоверно хуже, чем в первой: четырехлетняя выживаемость в группе с высоким содержанием VEGF составила 94%, а в группе с низким содержанием VEGF — 80%. Медиана выживаемости за время наблюдения не была достигнута ни в одной из групп больных. Таким образом, низкая экспрессия VEGF, вопреки ожиданиям, не улучшала, а ухудшала показатель общей выживаемости. Экспрессия компонентов системы активации плазминогена не оказала достоверного влияния на выживаемость обследованной группы больных раком эндометрия.

VEGF-зависимый ангиогенез как мишень противоопухолевой терапии

Учитывая важнейшую роль ангиогенеза в поддержании роста и распространения опухолей и ключевую роль VEGF в этом

процессе, многие авторы уже довольно давно пришли к выводу, что целенаправленное подавление экспрессии VEGF и/или его эффектов может стать перспективным подходом к разработке новых схем адъювантной противоопухолевой терапии. На первых этапах было предложено использовать в качестве антиангиогенных агентов вещества, относительно неспецифически блокирующие взаимодействие различных факторов роста с тирозинкиназными рецепторами, в частности, менее токсичные аналоги сурамина (талидомид). Предполагалось также, что антиангиогенные агенты могут быть особенно эффективны при комбинировании их с препаратами, активируемыми в условиях гипоксии, так как подавление ангиогенеза будет создавать благоприятные для активации этих препаратов условия. Особо подчеркивался тот факт, что чисто антиангиогенная терапия скорее всего приведет не к регрессии опухоли, а к остановке ее дальнейшего роста. В связи с этим указывалось на необходимость разработки клинических и биохимических критериев оценки эффективности антиангиогенных препаратов.

В настоящее время различные фазы клинических испытаний проходят несколько десятков антиангиогенных препаратов с различным механизмом действия [13, 33]. Среди наиболее значимых и специфичных подходов к ингибированию VEGF-зависимого ангиогенеза следует выделить блокирование самого фактора роста с помощью специфических моноклональных антител и ингибирование внутренней тирозинкиназы рецепторов VEGF. Кроме того возможны менее прямые способы воздействия: например, ингибирование нижележащих сигнальных путей (PI3K/Akt и Ras/Raf) или, наоборот, подавление активности протеолитических систем (матриксные металлопротеазы, система активации плазминогена), участвующих в активации VEGF и способствующих распространению новых сосудов в опухоли. Одним из возможных путей воздействия на ангиогенез является модуляция активности гипоксического фактора HIF-1 α .

На схеме, предложенной в работе [13] (рис. 1), показаны основные точки прямого воздействия на VEGF-сигнальную систему и некоторые современные препараты, действующие на ее различные звенья.

Ряд антиангиогенных препаратов уже рекомендован для клинического использования при некоторых видах опухолей. Наиболее известный из них — Бевацизумаб (Авастин®) — гуманизированное моноклональное антитело к VEGF-A, подавляющее его связывание с рецепторами и последующую активацию сигнальных путей. Бевацизумаб — это первый антиангиогенный препарат, для которого была продемонстрирована способность не только тормозить опухолевый рост, но и удлинять продолжительность жизни пациентов. Наиболее успешно он используется у больных метастатическим колоректальным раком: его добавление к комбинации Иринотекана, 5-фторурацила и Лейковарина существенно улучшает выживаемость пациентов.

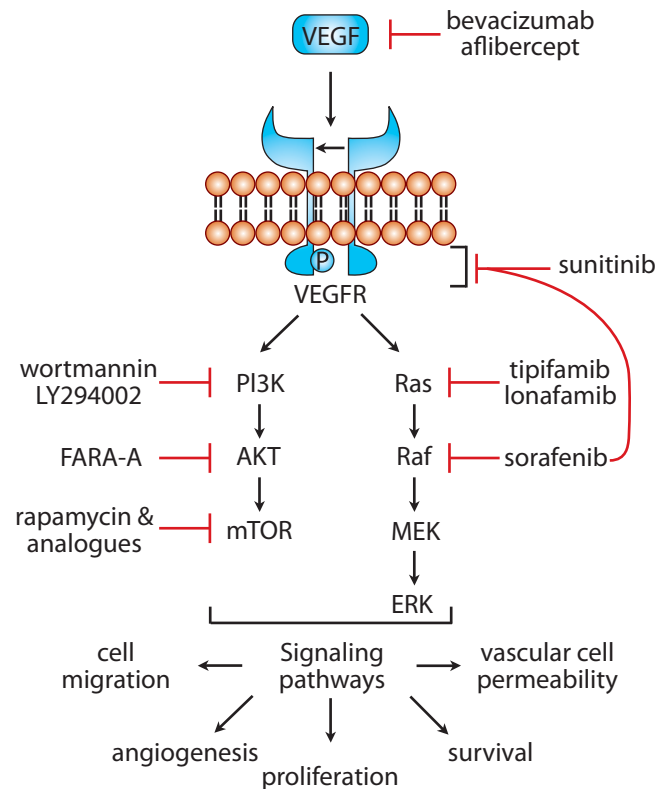


Рис. 1. VEGF-сигнальная система и методы подавления ее активности

Авастин рекомендован и для комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака почки, а также в качестве монотерапии при глиобластоме, резистентной к другим видам лечения. Несмотря на необнадёживающие результаты первых испытаний, продолжаются исследования возможностей использования Авастина в лечении больных распространенным РМЖ.

Другой класс антиангиогенных препаратов, достаточно успешно используемых в клинике, — это низкомолекулярные ингибиторы рецепторных тирозинкиназ. Так, Сунитиниб (Сутент®) — пероральный ингибитор VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-kit, RET и CSF-1R рекомендован и достаточно успешно используется в лечении метастатического рака почки. Среди ингибиторов нижележащих сигнальных путей VEGF/VEGFR Сорафениб

(Нексавар®) — ингибитор сигнального белка Raf — рекомендован для лечения гепатоцеллюлярного рака и рака почки, а ингибитор mTOR эверолимус (Афинитор®) — для лечения нейроэндокринных опухолей. Правда, механизм действия этих препаратов не вполне специфичен для VEGF-сигнального пути, поскольку все эти белки участвуют в передаче сигналов самых разных факторов роста.

Углубленное исследование уже известных и одобренных ингибиторов ангиогенеза, а также разработка новых антиангиогенных препаратов активно развиваются, и одно из перспективных направлений в этой области — внедрение исследования биологических маркеров, в первую очередь экспрессии VEGF и его рецепторов, для отбора наиболее чувствительных пациентов и индивидуализации схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Грицаенко Е.В., Щербаков М.Е. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и компоненты системы активации плазминогена при раке и гиперплазии эндометрия // Вопросы онкологии. — 2003. — Т. 49 (6). — С. 725–729.
2. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Левкина Н.В. и др. Взаимосвязь экспрессии компонентов VEGF-сигнального пути и матриксных металлопротеиназ в опухолях больных с новообразованиями яичников // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. — 2011. — Т. 151 (4). — С. 431–435.
3. Герштейн Е.С., Левкина Н.В., Дигаева М.А. и др. Матриксные металлопротеиназы 2, 7, 9 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа в опухолях и сыворотке крови больных новообразованиями яичников // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. — 2010. — Т. 149 (5). — С. 562–565.
4. Кушлинский Д.Н., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных новообразованиями яичников // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2012. — № 10. — С. 30–35.
5. Abir R., Ao A., Zhang X.Y. et al. Vascular endothelial growth factor A and its two receptors in human preantral follicles from fetuses, girls, and women // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 93 (7). — P. 2337–2347.
6. Araujo V.R., Duarte A.B., Bruno J.B. et al. Importance of vascular endothelial growth factor (VEGF) in ovarian physiology of mammals // Zygote. — 2011. — Vol. — P. 1–10.
7. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // Gynecol. Endocrinol. — 2005. — Vol. 21 (1). — P. 50–56.
8. Artini P.G., Ruggiero M., Monteleone P. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in benign and malignant ovarian tumors // Biomed. Pharmacother. — 2008. — Vol. 62 (6). — P. 373–377.
9. Belotti D., Calcagno C., Garofalo A. et al. Vascular endothelial growth factor stimulates organ-specific host matrix metalloproteinase-9 expression and ovarian cancer invasion // Mol. Cancer Res. — 2008. — Vol. 6 (4). — P. 525–534.
10. Chambers S.K., Clouser M.C., Baker A.F. et al. Overexpression of tumor vascular endothelial growth factor A may portend an increased likelihood of progression in a phase II trial of bevacizumab and erlotinib in resistant ovarian cancer // Clin. Cancer Res. — 2010. — Vol. 16 (21). — P. 5320–5328.
11. Chen M., Cai E., Huang J. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2012. — Vol. 21 (7). — P. 1126–1134.
12. Collinson F.J., Hall G.D., Perren T.J., Jayson G.C. Development of antiangiogenic agents for ovarian cancer // Expert. Rev. Anticancer Ther. — 2008. — Vol. 8 (1). — P. 21–32.
13. Cook K.M., Figg W.D. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects // CA Cancer J. Clin. — 2010. — Vol. 60 (4). — P. 222–243.

14. Cooper B.C., Ritchie J.M., Broghammer C.L. et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*-2002. — Vol. 8 (10). — P. 3193–3197.
15. Fine B.A., Valente P.T., Feinstein G.I., Dey T. VEGF, flt-1, and KDR/flk-1 as prognostic indicators in endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 76 (1). — P. 33–39.
16. Foca C., Moses E.K., Quinn M.A., Rice G.E. Differential mRNA expression of urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitor type-2 in normal human endometria and endometrial carcinomas // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 79 (2). — P. 244–250.
17. Fredstorp-Lidebring M., Bendahl P.O., Brunner N. et al. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, in association with progression-free survival in early stage endometrial cancer // *Eur. J. Cancer.*- 2001. — Vol. 37 (18). — P. 2339–2348.
18. Fujisawa T., Watanabe J., Akaboshi M. et al. Immunohistochemical study on VEGF expression in endometrial carcinoma-comparison with p53 expression, angiogenesis, and tumor histologic grade // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 127 (11). — P. 668–674.
19. Giatromanolaki A., Sivridis E., Brekken R. et al. The angiogenic «vascular endothelial growth factor/flk-1(KDR) receptor» pathway in patients with endometrial carcinoma: prognostic and therapeutic implications // *Cancer.* — 2001. — Vol. 92 (10). — P. 2569–2577.
20. Gutman G., Barak V., Maslovitz S. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89 (4). — P. 922–926.
21. Hata K., Watanabe Y., Nakai H. et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy // *Anticancer Res.* — 2011. — Vol. 31 (2). — P. 731–737.
22. Hefler L.A., Zeillinger R., Grimm C. et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor as a prognostic parameter in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103 (2). — P. 512–517.
23. Hyder S.M., Stancel G.M. Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones // *Histol. Histopathol.* — 2000. — Vol. 15 (1). — P. 325–334.
24. Karihtala P., Maenpaa J., Turpeenniemi-Hujanen T., Puistola U. Front-line bevacizumab in serous epithelial ovarian cancer: biomarker analysis of the FINAVAST trial // *Anticancer Res.* — 2010. — Vol. 30 (3). — P. 1001–1006.
25. Koukourakis M.I., Limberis V., Tentis I. et al. Serum VEGF levels and tissue activation of VEGFR2/KDR receptors in patients with breast and gynecologic cancer // *Cytokine.* — 2011. — Vol. 53 (3). — P. 370–375.
26. Lu W., Chen H., Yel F. et al. VEGF induces phosphorylation of STAT3 through binding VEGFR2 in ovarian carcinoma cells in vitro // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 27 (4). — P. 363–369.
27. Mahner S., Woelber L., Eulenburg C. et al. TIMP-1 and VEGF-165 serum concentration during first-line therapy of ovarian cancer patients // *BMC Cancer.* — 2010. — Vol. 10.-P. 139.
28. Molskness T.A., Stouffer R.L., Burry K.A. et al. Circulating levels of free and total vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, soluble VEGF receptors-1 and -2, and angiogenin during ovarian stimulation in non-human primates and women // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19 (4). — P. 822–830.
29. Rogers P.A., Gargett C.E. Endometrial angiogenesis // *Angiogenesis.* — 1998. — Vol. 2 (4). — P. 287–294.
30. Sandberg T., Ehinger A., Casslen B. Paracrine stimulation of capillary endothelial cell migration by endometrial tissue involves epidermal growth factor and is mediated via up-regulation of the urokinase plasminogen activator receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86 (4). — P. 1724–1730.
31. Shaarawy M., El-Sharkawy S.A. Biomarkers of intrinsic angiogenic and anti-angiogenic activity in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *Acta Oncol.* — 2001. — Vol. 40 (4). — P. 513–518.
32. Siddiqui G.K., Elmasry K., Wong Te Fong A.C. et al. Prognostic significance of intratumoral vascular endothelial growth factor as a marker of tumour angiogenesis in epithelial ovarian cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2010. — Vol. 31 (2). — P. 156–159.
33. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy // *Biol. Pharm. Bull.* — 2011. — Vol. 34 (12). — P. 1785–1788.
34. Taponeco F., Curcio C., Giuntini A. et al. Expression and prognostic significance of urokinase and plasminogen activator inhibitor type-1 in endometrial hyperplasia and cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 20 (2). — P. 239–246.
35. Wang F.Q., So J., Reierstad S., Fishman D.A. Vascular endothelial growth factor-regulated ovarian cancer invasion and migration involves expression and activation of matrix metalloproteinases // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118 (4). — P. 879–888.
36. Wathen K.A., Unkila-Kallio L., Isaksson R. et al. Is serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 of importance in unexplained infertility? // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2008. — Vol. 87 (7). — P. 738–744.