

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 618.11-006.04-092

Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Розенко Л.Я.

## ТКАНЕВЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА СЕМЕЙСТВА VEGF В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

*Карцинома яичника является ведущей причиной смерти от гинекологических опухолей.*

**Цель исследования:** выяснение роли VEGF-C в сравнительном аспекте с VEGF-A в прогрессировании рака яичников.

**Материал и методы.** Исследовали образцы тканей от 76 больных эпителиальным раком яичников (серозная цистаденокарцинома:  $T_1N_0M_0$ ;  $T_2N_0M_0$ ;  $T_3N_xM_0$ ;  $T_4N_{x-1}M_0$ ) и 47 больных цистаденомой. Гистологический контроль выполняли во всех случаях. В качестве условноинтактной ткани яичника был снижен в цистаденоме, время оперативного вмешательства по поводу миомы матки ( $n = 20$ ). Возраст больных составлял  $50,9 \pm 2,9$  года. Методом иммуноферментного анализа со стандартными тест-системами определяли уровень ростовых факторов VEGF-A и его рецептора sVEGF-R1, VEGF-C и его рецептора sVEGF-R3.

**Результаты.** Установлено, что по VEGF-A в цистаденомах не было достоверных различий с условноинтактными яичниками, а в ткани цистаденокарциномы его уровень возрастал на порядок на всех стадиях ее развития. Рецептор sVEGF-R1 относительно условноинтактной ткани яичника был снижен в цистаденоме, контралатеральном яичнике при  $T_1N_0M_0$  и пораженном яичнике при  $T_4N_{x-1}M_0$ . Уровень VEGF-C достоверно повышался в тканях всех новообразований, однако во всех стадиях цистаденокарциномы он был достоверно выше, чем в ткани цистаденомы. В контралатеральном яичнике при  $T_1N_0M_0$  его повышение оказалось на промежуточном уровне, достоверно отличаясь от всех остальных тканей. Растворимый рецептор sVEGF-R3 был достоверно повышен в поздних стадиях рака яичников  $T_3N_xM_0$  и  $T_4N_{x-1}M_0$ , понижен только в контралатеральном яичнике при  $T_1N_0M_0$  в остальных тканях не отличался от условноинтактных.

**Заключение.** Результаты свидетельствуют о высокой активности образования лимфатических сосудов в доброкачественных опухолях и во всех стадиях развития злокачественных. Достоверное увеличение уровня VEGF-C в контралатеральном, не пораженном опухолью яичнике относительно ткани интактных яичников дает основание рассматривать VEGF-C наряду с VEGF-A в качестве патогенетического фактора развития новообразований яичников.

**Ключевые слова:** семейство VEGF; цистаденома; стадии развития цистаденокарциномы.

**Для цитирования:** Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Розенко Л.Я. Тканевые факторы роста семейства VEGF в динамике развития рака яичников. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (3): 149–152. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-149-152>

**Для корреспонденции:** Козлова Лариса Степановна, канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: [super.gormon@ya.ru](mailto:super.gormon@ya.ru), E-mail: [79094277471@yandex.ru](mailto:79094277471@yandex.ru).

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Cheryarina N.D., Kozlova L.S., Pogorelova Yu.A., Rosenko L.Ya.

## TISSUE GROWTH FACTORS OF VEGF FAMILY IN DYNAMICS OF THE DEVELOPMENT OF OVARIAN CANCER

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

*Ovarian carcinoma is the leading cause of death from gynecological cancer. Aim of the study is to reveal the role of VEGF-C comparing to VEGF-A in the progression of ovarian cancer.*

**Material and methods.** Tissue samples obtained from 76 patients with epithelial ovarian cancer (serous cystadenocarcinoma:  $T_1N_0M_0$ ;  $T_2N_0M_0$ ;  $T_3N_xM_0$ ;  $T_4N_{x-1}M_0$ ) and 47 patients with cystadenoma were studied. Histological control was performed in all cases. Ovaries of 20 patients obtained during the surgery for uterine myoma were used as the intact tissue. All patients were  $50.9 \pm 2.9$  years old. Levels of the growth factor as VEGF-A and its receptor VEGF-R1, as well VEGF-C and its receptor sVEGF-R3 – were measured by ELISA with the use of standard test systems.

**Results.** VEGF-A levels in cystadenomas and intact tissue were similar, while in cystadenocarcinomas VEGF-A was significantly higher at all stages of the tumor development. sVEGF-R1 receptor in cystadenomas was lower in comparison with the intact tissue, in the contralateral ovary in  $T_1N_0M_0$  and in the tumorous ovary in  $T_4N_{x-1}M_0$ . VEGF-C level was higher significantly in all tumors, in cystadenocarcinomas it was higher if compared to cystadenomas. Its increase in the contralateral ovary in  $T_1N_0M_0$  differed from other tissue values being average. sVEGF-R3 receptor increased significantly at the later stages of ovarian cancer –  $T_3N_xM_0$  and  $T_4N_{x-1}M_0$ ; its level was low only in the contralateral ovary in  $T_1N_0M_0$  and the values in other tissues were similar to the intact ones.

**Conclusion.** The results show a high rate of lymphatic vessel formation in benign tumors at all stages of the development of the malignant tumor. The significant increase in VEGF-C level in the contralateral (non-tumorous) ovaries, compared to the intact tissue, allows considering VEGF-C, along with VEGF-A, as a pathogenetic factor of ovarian tumor development.

**Key words:** VEGF family; cystadenoma; stages of the development of cystadenocarcinoma.

**For citation:** Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Cheryarina N.D., Kozlova L.S., Pogorelova Yu.A., Rosenko L.Ya. Tissue growth factors of vegf family in dynamics of the development of ovarian cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(3): 149–152. (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-149-152

**For correspondence:** Larisa S. Kozlova, MD, PhD, Senior Researcher, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation. E-mail: super.gormon@ya.ru.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 23 November 2016

Accepted 22 December 2016

Карцинома яичника является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний у женщин и ведущей причиной смерти от всех гинекологических опухолей. Несмотря на определенные успехи в лечении этой патологии, прогноз для женщин с диагнозом рака яичников в запущенной стадии за последние 30 лет практически не изменился, а 5-летняя выживаемость не достигает и 30% [1–4]. Относительно бессимптомный характер ранних форм рака яичников, быстрое прогрессирование заболевания, а также высокий уровень рецидивирования определили репутацию рака яичников как «тихого убийцы» [5, 6]. Хотя овариальный рак может прогрессировать различными путями, распространение с помощью афферентных лимфатических сосудов является важным шагом в его метастазировании и неблагоприятным прогностическим фактором [7–9].

Как и нормальные ткани, опухоли требуют достаточного количества кислорода, метаболитов и эффективно-го способа удаления отходов. Опухоли начинают свой рост как аваскулярная масса, которая изначально процветает на предрасполагающей сосудистой сети в пределах микросреды. Когда неоплазма вырастает до размера около 2–3 мм, ей требуется собственная сосудистая сеть [10, 11]. Индукция роста сосудистой сети опухоли, или так называемый ангиогенный переключатель, считается признаком злокачественного процесса и необходима для распространения и прогрессирования опухоли [12]. Сложнейший процесс ангиогенеза в организме регулируется рядом про- и антиангиогенных факторов и осуществляется при эмбриогенезе, росте органов, заживлении ран и т. д. Эти физиологические процессы строго регулируются в отличие от патологического неоангиогенеза, в котором меняется соотношение про- и антиангиогенных сигналов. Опухоли преодолевают физиологический контроль равновесия между положительным и отрицательным балансом ангиогенеза за счет индукции в основном проангиогенных факторов [4].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы являются одними из наиболее важных активаторов неоангиогенеза. Стимуляция активации оси VEGF/VEGF-рецептор возбуждает несколько сетей передачи сигналов трансдукции, которые приводят к выживанию эндотелиальных клеток, митогенезу, миграции, дифференцировке, повышению проницаемости сосудов и мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников [10–12]. Клинические исследования показали, что VEGF-опосредованный ангиогенез играет важную роль в иницировании рака яичников, опосредует и контролирует рост его клеток [11–13]. VEGF-C рассматривается как один из наиболее эффективных факторов в регуляции лимфангиогенеза [14]. Тем не менее диагностическое и прогностическое значение VEGF-C при раке яичников практически неизвестно.

Цель данного исследования состоит в том, чтобы приблизиться к пониманию роли VEGF-C в сравнительном аспекте с VEGF-A в прогрессировании рака яичников.

## Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ РНИОИ. Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 76 больных эпителиальным раком яичников (серозная цистаденокарцинома:  $T_1N_0M_0$ ;  $T_2N_0M_0$ ;  $T_3N_xM_0$ ;  $T_4N_{x-1}M_0$ ) и 47 больных доброкачественными опухолями яичников (цистаденома), поступивших на оперативное лечение в отделение онкогинекологии РНИОИ. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных со злокачественными новообразованиями составлял  $51,5 \pm 1,7$  года, с доброкачественными опухолями –  $48,8 \pm 2,7$  года. В ходе оперативного вмешательства производилось удаление образований яичников с последующим биохимическим исследованием образцов тканей опухоли. В качестве условноинтактной ткани использовали яичники, удаленные во время оперативного вмешательства по поводу миомы матки ( $n = 20$ ). Возраст больных миомой матки составлял  $52,3 \pm 1,9$  года.

В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере с pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20, методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов VEGF-A и его рецептора sVEGF-R1, VEGF-C и его рецептора sVEGF-R3 («BenderMedSystem», Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные таблицы представлены в виде  $M \pm m$ . Различия оценивали по *t*-критерию Стьюдента и считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты изучения некоторых ростовых факторов семейства VEGF в тканях яичников различного гистогенеза представлены в таблице.

Установлено, что уровень VEGF-C в ткани доброкачественных опухолей яичников (цистаденом) превосходил значения в ткани условноинтактных яичников в 2,4 раза, тогда как содержание VEGF-A не имело достоверных отличий от показателя в условноинтактной ткани, хотя была обнаружена выраженная тенденция к его увеличению. При этом уровень sVEGF-R3 достоверно не отличался от контрольных значений, уровень sVEGF-R1 был достоверно ниже на 27,1% ( $p = 0,029$ ). Известно, что sVEGF-R3 и sVEGF-R1 являются растворимыми рецепторами, которые ингибируют соответственно

**Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF в доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичников**

Образцы	VEGF-A, пг/г ткани	sVEGF-R1, нг/г ткани	VEGF-C, нг/г ткани	sVEGF-R3, нг/г ткани
Условно-интактные	225,7 ± 24,6	25,1 ± 2,1	5,7 ± 0,5	7,5 ± 0,6
Цистаденома	275,4 ± 28,3	18,3 ± 1,5*	13,7 ± 1,2*	8,4 ± 0,7
<i>Цистаденокарцинома яичника</i>				
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (n = 14)	4921,8 ± 397**	25,0 ± 2,1**	17,4 ± 1,3***	7,2 ± 0,6
Контралатеральный при T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (непораженный)	716,5 ± 57,8***	12,9 ± 1,1***	9,9 ± 0,8***	4,8 ± 0,3***
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (n = 18)	9310,3 ± 745***	37,9 ± 3,2***	17,8 ± 1,4***	8,0 ± 0,7
T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (n = 27)	7604,1 ± 623***	36,5 ± 2,9***	16,9 ± 1,4***	10,6 ± 0,8***
T <sub>4</sub> N <sub>x-1</sub> M <sub>0</sub> (n = 17)	5533,4 ± 436***	10,9 ± 0,8***	17,6 ± 1,5***	12,1 ± 0,9***

Примечание. \* – достоверно по отношению к ткани условно-интактных яичников; \*\* – достоверно по отношению к ткани цистаденомы (p < 0,05).

VEGF-C и VEGF-A – опосредованные сигналы в клетках кровеносных и лимфатических сосудов, блокируя лимфо- и ангиогенез. Соотношение VEGF-C/sVEGF-R3 и VEGF-A/sVEGF-R1 указывает на содержание свободного ростового фактора и характеризует лимфангиогенную и ангиогенную активность в ткани. Оказалось, что показатели VEGF-C/sVEGF-R3 и VEGF-A/sVEGF-R1 в ткани доброкачественной опухоли яичников повышались в 2,1 (от 0,76 ± 0,1 до 1,6 ± 0,1) и 1,7 (от 9 ± 0,9 до 15 ± 1,2) раза относительно условноинтактной ткани (p = 0,032). В ткани рака яичников отмечено резкое возрастание не только абсолютного уровня ростовых факторов, но и соотношения их с рецепторами. Так, в ткани опухоли в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (односторонний процесс) содержание VEGF-C и VEGF-A превосходило значения в условноинтактной ткани в 3,1 и 21,8 раза соответственно при неизменном содержании sVEGF-R3 и sVEGF-R1.

Далее мы сочли целесообразным изучить указанные факторы в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> в контралатеральном не пораженном опухолью яичнике. Установлено, что уровень VEGF-C и VEGF-A в непораженном яичнике был выше, чем в условноинтактной ткани, в 1,7 (p = 0,018) и 3,2 раза соответственно, но в 1,7 (p = 0,021) и 6,9 раза соответственно ниже, чем в ткани злокачественно перерожденного яичника.

Содержание sVEGF-R3 и sVEGF-R1 при этом было снижено в 1,5 (p = 0,034) и 1,9 (p = 0,008) раза соответственно. Соотношение VEGF-C/sVEGF-R3 превосходило контрольный показатель в 2,6 (от 0,76 ± 0,1 до 2 ± 0,3), а VEGF-A/sVEGF-R1 – в 6,2 (от 9 ± 0,9 до 55,5 ± 4,6) раза. При этом относительно ткани опухоли в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 было снижено в 3,5 (от 196,9 ± 11,5 до 55,5 ± 4,6) раза, а VEGF-C/sVEGF-R3 не имело достоверных отличий.

При прогрессировании рака яичников до T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>4</sub>N<sub>x-1</sub>M<sub>0</sub> не отмечено изменений уровня VEGF-C, тогда как содержание sVEGF-R3 в стадии T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> возросло в среднем в 1,4 раза (p = 0,022) относительно интактной ткани и показателя в T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, а в стадии T<sub>4</sub>N<sub>x-1</sub>M<sub>0</sub> – в 1,6 раза (p = 0,028). Это сопровождалось снижением соотношения VEGF-C/sVEGF-R3 относительно ткани в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> в среднем в 1,6 раза (p = 0,037).

Вместе с тем при прогрессировании рака яичников до T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> показано дальнейшее нарастание уровня VEGF-A в 1,9 и 1,5 раза соответственно относительно показателя в T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и увеличение содержания

VEGF-R1 в среднем в 1,5 раза. Это сопровождалось повышенной ангиогенной активностью ткани опухоли: в T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> показатель VEGF-A/VEGF-R1 составлял 245,3 ± 31,5 против 196,9 ± 11,5 в T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и 9 ± 0,9 в условноинтактной ткани яичников; в T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> этот показатель составил 207,8 ± 35,9.

**Обсуждение**

Наши результаты согласуются с данными S. Szubert и соавт. [14], показавших, что экспрессия VEGF в ткани рака яичников выше, чем в доброкачественных овариальных опухолях и тканях интактных яичников. Ранее было установлено, что VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D активно и часто одновременно экспрессируются в ткани рака яичников и предположительно могут быть использованы для прогнозирования антиангиогенной эффективности лекарственной терапии [13, 16]. Однако, судя по имеющимся данным литературы, при раке яичников наиболее изучена роль VEGF-A. Так, по данным S. Masumi-Moghaddam и соавт. [12], L. Lozneanu и соавт. [16], Т. Аксау и соавт. [10], анализ экспрессии VEGF в овариальных опухолях указывает на взаимосвязь между повышенным потенциалом опухолевого ангиогенеза и агрессивностью опухоли. В исследованиях S. Masumi-Moghaddam и соавт. [12, 17] статус экспрессии VEGF отмечен как независимый фактор, предсказывающий общую выживаемость больных раком яичников. Эти данные свидетельствуют также о потенциальной ценности внутриопухолевого VEGF в стратификации пациентов, в связи с чем VEGF был идентифицирован в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования прогрессирования опухоли, формирования асцита и метастазирования [9, 12]. Кроме того, высказывалось предположение о том, что VEGF может непосредственно способствовать росту и пролиферации клеток рака яичников через аутокринную петлю [19].

Наши результаты доказывают прогрессивное нарастание уровня ангиогенной активности ткани рака яичников в процессе развития опухоли, обусловленное повышенной экспрессией VEGF-A, его растворимого рецептора и соотношения VEGF-A/sVEGF-R1, и согласуются с исследованиями, показавшими повышенную экспрессию VEGF в серозном раке яичников [13, 20, 21].

Молекулярные механизмы лимфангиогенеза недостаточно ясны, но считается, что VEGF-C наряду с VEGF-D в пределах опухолей может имитировать эн-

дотелиальные клетки и генерировать новые лимфатические сосуды, роль которых в развитии воспаления и онкогенеза представляется важной [9, 19, 22].

VEGF-C представляет собой хорошо изученный хемотаксический агент и активатор роста для лимфатических эндотелиальных клеток. Его ингибирование приводит к подавлению лимфатических и отдаленных метастазов в моделях на мышах. Не так давно при раке яичников связь между экспрессией VEGF-C и поведением опухоли еще не определялась количественным методом *in vivo* [23]. В современных клинических исследованиях уже установлена прямая связь экспрессии VEGF-C с неблагоприятным прогнозом рака яичников и его метастазированием, однако не удалось использовать VEGF-C для определения патологического класса опухоли [9]. Недостаточно ясна роль VEGF-R3 и пути VEGF-C – VEGF-R3 в распространении рака яичников, хотя предполагается, что именно этот путь при раке яичников способствует его прогрессированию через аутокринные и паракринные механизмы [19, 24]. Тем не менее I. Bekes и соавт. [11] вновь указывают на решающую роль семейства VEGF в распространении рака яичников и появлении асцита.

### Заключение

Полученные нами результаты изучения VEGF-C и VEGF-R3 в ткани рака яичников в различных стадиях не позволили доказать возможность их использования для определения распространенности процесса. Вместе с тем очевидно, что уровень VEGF-C значительно повышен в ткани рака относительно ткани условноинтактных яичников, что свидетельствует об активно протекающем процессе построения лимфатических сосудов начиная с ранних стадий. В этой связи обращают на себя внимание два момента. Во-первых, обнаружено увеличение содержания VEGF-C в ткани доброкачественных опухолей яичников, сравнимое со значениями в ткани рака яичников. Во-вторых, получены достоверные данные об увеличении относительно ткани интактных яичников уровня VEGF-C в контралатеральном, не пораженном опухолью яичнике. Это дает возможность рассматривать VEGF-C наряду с VEGF-A в качестве патогенетического фактора новообразований яичников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kathleen R.C., Ie-Ming S. Ovarian cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; (4): 287–313. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246
2. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L., Bewtra C., Lynch J.F., Butts M., Godwin A.K. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics, pathology, management and heterogeneity. *Mol. Oncol.* 2009; 3(2): 97–137. DOI: 10.1016/j.molonc.2009.02.004
3. Vaughan S., Coward J.I., Bast Jr.R.C., Berchuck A., Berek J.S., Brenton J.D. et al. Rethinking ovarian cancer: Recommendations for improving outcomes. *Nat. Rev. Cancer.* 2011; 11(10): 719–25. DOI: 10.1038/nrc3144.
4. Janardhan B., Vaderhobli S., Bhagat R., Chennagiri Srinivasamurthy P., Venketeshiah Reddihalli P. et al. Investigating impact of vascular endothelial growth factor polymorphisms in epithelial ovarian cancers: A study in the Indian population. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0131190. DOI: 10.1371/journal.pone.0131190. eCollection 2015.
5. Coticchia C.M., Yang J., Moses, M.A. Ovarian cancer biomarkers: current options and future promise. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2008; 6: 795–802.
6. Ziogas A.C., Gavalas N.G., Tsiatas M., Tsiatilonis O., Politi E., Terpos E. et al. VEGF directly suppresses activation of T cells from ovarian cancer

- patients and healthy individuals via VEGF receptor type 2. *Int. J. Cancer.* 2012; 130(4): 857–64. DOI:10.1002/ijc.26094
7. Matsuo K., Sheridan T.B., Yoshino K., Miyake T., Hew K.E., Im D.D. et al. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med.* 2012; 1(2): 156–64. DOI: 10.1002/cam4.31.
8. Chen M., Jin Y., Bi Y., Li Y., Shan Y., Pan L. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *J. Cancer.* 2015; 6(5): 412–9. DOI: 10.7150/jca.11242
9. Tyler H.D.J., Ellis L.M. The role of vascular endothelial growth factor in the way of growth and tumor angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1011–27.
10. Akcaay T., Yasar O., Kuseyri M.A., Dincer Y., Aydinli K., Benian A. et al. Significance of serum c-erbB-2 oncoprotein, insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor levels in ovarian cancer. *Bratisl. Lek. Listy.* 2016; 117(3): 156–60. PMID: 26925746 [PubMed – in process]
11. Bekes I., Thomas W., Friedl P., Köhler T., Möbus V., Janni W. et al. Does VEGF facilitate local tumor growth and spread into the abdominal cavity by suppressing endothelial cell adhesion, thus increasing vascular peritoneal permeability followed by ascites production in ovarian cancer? *Mol. Cancer.* 2016; 15: 13. Published online 2016 February 12. DOI: 10.1186/s12943-016-0497-3
12. Masumi-Moghaddam S., Amini A., Morris D.L., Pourgholami M.H. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastas. Rev.* 2012; 31(1-2): 143–62. DOI: 10.1007/s10555-011-9337-5
13. Chang D., Liang B., Li Y. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF-C) as a diagnostic and prognostic marker in patients with ovarian cancer. *PLoS. One.* 2013; 8(2): e55309. DOI: 10.1371/journal.pone.0055309.
14. Szubert S., Szperek D., Moszynski R., Nowitzki M., Frankowski A., Sajdak S. et al. Extracellular expression (EMMPRIN) matrix metalloproteinase inducer is positively correlated with angiogenesis active and negatively with basic fibroblast growth factor expression in epithelial ovarian cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014; 140(3): 361–9. DOI: 10.1007/s00432-013-1569-z
15. Van der Bilt A.R., van der Zee A.G., de Vries E.G., de Jong S., Timmer-Bosscha H., ten Hoor K.A. et al. Multiple VEGF family members are simultaneously expressed in ovarian cancer: a proposed model for bevacizumab resistance. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18(25): 3784–92. PMID: 22591424 [PubMed – indexed for MEDLINE].
16. Lozneanu L., Avădanei R., Cîmpean A.M., Giușcă S.E., Amălinei C., Căruntu I.D. Relationship between the role proangiogenic EG-VEGF, the clinical and pathological characteristics and survival of the tumor in the ovary. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2015; 119 (2): 461–5. PMID: 26204653 [PubMed – indexed for MEDLINE]
17. Masumi-Moghaddam S., Amini A., Wei A.Q., Robertson G., Morris D.L. Vascular endothelial growth factor expression correlates with serum CA125 and is a useful tool to predict refractory to chemotherapy based platinum and ascites formation in epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2015; 6 (29): 28491–501. DOI: 10.18632/oncotarget.4427
18. Daye Cheng, Bin Liang, Yunhui Li. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF-C) as a diagnostic and prognostic marker in patients with ovarian cancer. *PLoS One.* 2013; 8(2): e55309. DOI: 10.1371/journal.pone.0055309. PMID: PMC3562180
19. Decio A., Tarabozetti G., Patton V., Alzani R., Perego P., Fruscio R. et al. Vascular endothelial growth factor c promotes ovarian carcinoma progression through paracrine and autocrine mechanisms. *Am J. Pathol.* 2014; 184(4): 1050–61. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.030
20. Shao M., Hollar S., Chambliss D., Schmitt J., Emerson R., Chelladurai B. et al. Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer. Author manuscript; available in PMC 2015. Published in final edited form as: *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11(7): 1576–86. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0961
21. Ravikumar G., Crasta J.A. Vascular endothelial growth factor expression in ovarian serous carcinomas and its effect on tumor proliferation. *South Asian J. Cancer.* 2013; (2): 87-90.
22. Bednarek W., Wertel I., Kotarski J. Lymphangiogenesis in cancer. *Ginek. Pol.* 2008; 79 (9): 625–9. PMID: 18939514 [PubMed – indexed for MEDLINE]
23. Sinn B.V., Darb-Esfahani S., Wirtz R.M., Faggad A., Weichert W., Buckendahl A.C. et al. Vascular endothelial growth factor C mRNA expression is a prognostic factor in epithelial ovarian cancer as detected by kinetic RT-PCR in formalin-fixed paraffin tissue. *Virchows Arch.* 2009; 455(6): 461–7. DOI: 10.1007/s00428-009-0851-6
24. Tarabozetti D.G., Patton V., Alzani R., Perego P., Fruscio R., Jürgensmeier J.M. et al. Vascular endothelial growth factor contributes to the progression of ovarian carcinoma through paracrine and autocrine mechanisms. *Am. J. Pathol.* 2014; 184(4): 1050–61.