

Marek Z. Wojtukiewicz^{1, 2}, Ewa Sierko^{1, 2}, Paweł Szambora^{1, 2}

¹Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Białostockie Centrum Onkologii

Leczenie antyangiogenne chorych na raka jajnika

Antiangiogenic treatment of ovarian cancer patients

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
Białostockie Centrum Onkologii
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel./faks: +48 (85) 664 67 34
e-mail: onkologia@umwb.edu.pl,
ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Według statystyk *American Cancer Society* z 2007 roku rak jajnika jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów narządu rodowego. Aktualnie standardowe leczenie obejmuje zabieg operacyjny i uzupełniającą chemioterapię opartą na pochodnych platyny i taksoidach. U większości chorych na ten nowotwór dochodzi jednak do wznowy procesu nowotworowego, która często jest oporna na leczenie cytostatyczne. Poszukuje się zatem nowych możliwości leczenia. Bardzo ważnym mechanizmem odpowiedzialnym za progresję raka jest angiogeneza, odgrywająca rolę zarówno w fizjologii, jak i w procesach patologicznych toczących się w obrębie jajnika. W pracy przedstawiono wyniki najważniejszych badań dotyczących stosowania leków antyangiogennych w monoterapii i w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią u chorych na raka jajnika. Przedstawiono również możliwości dalszych poszukiwań terapii ukierunkowanych na cele molekularne interferujących z procesem angiogenezy, na przykład heparanaza, wykorzystanie małych, egzogennych cząsteczek RNA (siRNA). Zwrócono uwagę na konieczność poszukiwania nowych biomarkerów odpowiedzi na leczenie antyangiogenne i czynników predykcyjnych, umożliwiających osiągnięcie maksymalnych korzyści z terapii w wybranych grupach pacjentów.

Słowa kluczowe: rak jajnika, angiogeneza, bewacyzumab

ABSTRACT

According to 2007 American Cancer Society statistics, ovarian cancer is recognized as the most lethal gynecologic cancer. Standard treatment includes surgery and chemotherapy based on platinum derivatives and taxanes. However, treatment outcomes are not satisfactory because most patients develop cytostatic treatment resistant progressive disease. Searching for new strategies for ovarian cancer patients is thus warranted. Angiogenesis is one of the most important mechanisms responsible for cancer progression, while it is important in ovarian physiology as well. This review highlights the results of the latest clinical studies of antiangiogenic agents in ovarian cancer and discusses the perspectives for future clinical trials.

Key words: ovarian cancer, angiogenesis, bevacizumab

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A39–A43

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. A, A39–A43
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak jajnika jest czwartą pod względem częstości przyczyną zgonów kobiet leczonych z powodu nowotworów w Europie i Stanach Zjednoczonych. Według danych *American Cancer Society* z 2007 roku jest on główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów narządu rod-

nego. Aż 15 280 spośród 28 020 zgonów w Stanach Zjednoczonych (prawie 55%) z powodu złośliwych nowotworów tego obszaru jest spowodowana rakiem jajnika [1]. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest późna wykrywalność choroby, bowiem u większości chorych nowotwór ten rozpoznaje się w zaawansowanym stadium klinicznym [2]. Leczenie chorych na raka jajnika, nie-

zależnie od stadium zaawansowania klinicznego, polega na resekcji chirurgicznej zmian nowotworowych i wdrożeniu chemioterapii uzupełniającej, opartej na pochodnych platyny i taksoidach. Takie leczenie pozwala na uzyskanie odpowiedzi całkowitych u około 75% pacjentek. Jednakże u 3/4 z nich dochodzi do nawrotu choroby, a 5-letnie przeżycia odległe obserwuje się jedynie u 25% chorych [3]. Nawroty raka jajnika nie poddają się zazwyczaj leczeniu cytostatycznym i najczęściej prowadzą do zgonu. Lepsza znajomość biologii guzów, rozwój technik biologii molekularnej oraz inżynierii genetycznej umożliwiły poszukiwanie selektywnych sposobów terapii w onkologii. Ponadto znany jest fakt synergistycznej interakcji między nowymi metodami leczenia ukierunkowanymi na cele molekularne a standardową chemioterapią. Dotychczas przeprowadzono nieliczne próby kliniczne kojarzenia tych dwóch sposobów leczenia u chorych na raka jajnika.

Angiogeneza w raku jajnika

Należy pamiętać, że powstawanie nowych naczyń krwionośnych jest zjawiskiem fizjologicznym, powszechnym w procesach wzrostu i regeneracji tkanek. W jajniku dodatkowo pełni ono bardzo ważną funkcję w regulacji humoralnej. W czasie każdego cyklu jajnikowego dochodzi bowiem do waskularyzacji powstającego ciała żółtego, w czym znaczącą rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz interleukina 8 (IL-8) [5, 6]. Interakcja VEGF z jego receptorem pełni ważną funkcję również w owulacji. W badaniu opublikowanym przez Shweiki i wsp. [11], wykorzystując metodę hybrydyzacji *in situ*, obecność VEGF wykryto w 10 różnych steroidogennych i odpowiadających na steroidy liniach komórek jajnika [11]. Ponadto, obserwacje nad efektem zastosowania przeciwciała przeciwko VEGF (VEGF *Trap*) u małych szerokonosych (marmozet) w trakcie fazy lutealnej wykazały gwałtowną i utrzymującą się luteolizę [12]. Jednym z najważniejszych czynników stymulujących angiogenezę, który ulega nadmiernej ekspresji w raku jajnika, jest właśnie VEGF [7–9]. W odróżnieniu od stanu fizjologii w przypadku nowotworów złośliwych tego narządu powstają naczynia krwionośne o odmiennej morfologii. Neowaskularyzacji towarzyszy powstawanie wodobrzusza, rozsiew nowotworu oraz złe rokowanie [7–9]. W grupie 68 chorych na raka jajnika mediana czasu przeżycia bez progresji choroby w przypadku nadmiernej ekspresji VEGF w komórkach nowotworowych wyniosła jedynie 18 miesięcy, natomiast w sytuacji jej braku — aż 120 miesięcy [10]. Powyższe fakty wskazują na zasadność badań nad wykorzystaniem egzogennych inhibitorów angiogenezy w leczeniu chorych na raka jajnika.

Bewacyzumab w monoterapii

Bawacyzumab jest rekombinowanym ludzko-mysim, chimerycznym przeciwciałem wiążącym i neutralizującym wszystkie izoformy VEGF [13]. Hamuje on zależną od VEGF angiogenezę oraz powoduje regresję już istniejących naczyń krwionośnych [14].

Do przeprowadzonego przez *Gynecologist Oncology Group* badania GOG 170-D zakwalifikowano 63 pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika po maksymalnie 3 rzutach chemioterapii. U 42% tych chorych stwierdzono wrażliwość na pochodne platyny. W leczeniu zastosowano bewacyzumab w monoterapii podawany w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie. Mediana liczby kursów bewacyzumabu wyniosła 7 (1–29). Całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) stwierdzono u 4,8% chorych, częściową odpowiedź (PR, *partial response*) u 12,9% pacjentek, natomiast stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 54,8% tak leczonych kobiet. Przeżycie bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wahało się od 4,3 do 4,7 miesiąca. Aż u około 40% pacjentek nie obserwowano cech progresji choroby pół roku po leczeniu [15]. Podobne wyniki w odniesieniu do współczynnika obiektywnych odpowiedzi (RR, *relative response*) uzyskano w badaniu II fazy AVF 2949 (ORBIT). Mianowicie u 44 pacjentek, u których doszło do progresji raka jajnika po leczeniu topotekaniem lub liposomalną doksorubicyną, zastosowanie bewacyzumabu według programu identycznego jak w badaniu GOG 170-D doprowadziło do uzyskania częściowych odpowiedzi (PR) u 16% chorych. U 83,7% kobiet stwierdzono chorobę oporną na leczenie pochodnymi platyny. Mediana PFS wyniosła 4,3 miesiąca, a stabilizację choroby, która utrzymywała się po 12 tygodniach, obserwowano u 25% chorych. Jednak, w przeciwieństwie do badania GOG 170-D, u 5 osób (11%) wystąpiły działania niepożądane w postaci perforacji przewodu pokarmowego [16]. Powyższe wyniki badań wskazują na skuteczność bewacyzumabu w monoterapii w nawrotowym raku jajnika, a efektywność leczenia wydaje się być niezależna od wrażliwości raka jajnika na pochodne platyny.

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią

Regresja już istniejących naczyń guza oraz normalizacja ich morfologii pojawiające się po leczeniu bewacyzumabem doprowadza do zmniejszenia ciśnienia śródtkankowego w obrębie guza nowotworowego. Efektem tego zjawiska jest łatwiejsza penetracja podawanych systemowo chemioterapeutyków do komórek nowotworowych [14].

Skuteczność bewacyzumabu (15 mg/kg co 3 tygodnie) w połączeniu z karboplatiną (AUC5) i paklitaksem

(175 mg/m² co 21 dni) oceniano u chorych na raka jajnika, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii. Takie leczenie skutkowało uzyskaniem odpowiedzi całkowitej (CR) u 56% pacjentek, a odpowiedzi częściowej (PR) u 22% chorych (n = 43). Nie stwierdzono powikłań pod postacią perforacji ściany przewodu pokarmowego [17]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez *National Cancer Institute* (NCI 5789) poddano ocenie skuteczność bewacyzumabu (10 mg/kg co 2 tygodnie) w skojarzeniu z cyklofosfamidem podawanym metronomicznie (50 mg/24 h *p.o.*) u 29 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, które uprzednio otrzymywały już maksymalnie 3 rzuty chemioterapii z udziałem pochodnych platyny i taksoidów [18]. Chemioterapia metronomiczna wpływa hamująco na angiogenezę, między innymi poprzez wzrost ekspresji trombospondyny 1, hamującej proliferację komórek śródbłonka naczyń [19–21]. U 21% chorych obserwowano odpowiedź obiektywną, jednakże nie odnotowano żadnego przypadku CR. Stabilizację choroby obserwowano u 59% pacjentek, a u 21% chorych doszło do progresji choroby. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,8 miesiąca i utrzymywała się po 6 miesiącach u 47% pacjentek. U jednej chorej (3%) odnotowano powikłanie w postaci perforacji przewodu pokarmowego [18]. W badaniu tym zaobserwowano wpływ polimorfizmu genu interleukiny 8 (IL-8) na odpowiedź na leczenie. Wykazano bowiem, że u chorych z homozygotycznym (A/A) lub heterozygotycznym (A/T) genotypem w pozycji 251 genu kodującego IL-8 odsetek odpowiedzi na leczenie był mniejszy niż u homozygot T/T (p = 0,047) [18]. Fakt ten może sugerować wykorzystanie polimorfizmu genu IL-8 jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na powyższe leczenie.

Obecnie trwają dwa randomizowane badania oceniające skuteczność terapii chorych na raka jajnika bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem w leczeniu pierwszego rzutu. W badaniu GOG 218 chore na raka jajnika w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego według klasyfikacji *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) po zabiegu operacyjnym otrzymują chemioterapię składającą się z bewacyzumabu (15 mg/kg co 3 tygodnie; 5 kursów), paklitakselu (175 mg/m² co 3 tygodnie; 6 kursów; 18 tygodni) w skojarzeniu z karboplatiną (AUC6). Do pierwszego kursu leczenia nie dołączono bewacyzumabu, by zmniejszyć ryzyko powikłań w postaci upośledzonego gojenia się ran pooperacyjnych. Głównym celem badania jest ocena wpływu powyższego leczenia na OS w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo zamiast bewacyzumabu. Dodatkowo poddaje się ocenie skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego bewacyzumabem (15 mg/kg co 3 tygodnie, 16 kursów przez 48 tygodni) po zakończeniu 6 kursów chemioterapii standardowej (paklitaksel, kar-

boplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem) w porównaniu z placebo [19]. Natomiast do badania ICON7 klasyfikuje się chore na raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego choroby (I lub II stopień wg FIGO), obciążone wysokim ryzykiem nawrotu (3 stopień złośliwości histopatologicznej, rak jasnokomórkowy) oraz chore, u których zaawansowanie kliniczne choroby oceniono jako stadium IIB i większe, niezależnie od stopnia złośliwości i podtypu histologicznego raka [19]. W badaniu tym chore otrzymują paklitaksel i karboplatinę w skojarzeniu z mniejszą dawką bewacyzumabu, czyli 7,5 mg/kg co 3 tygodnie. W leczeniu podtrzymującym badacze przewidzieli podanie 12 kursów bewacyzumabu (7,5 mg/kg co 3 tygodnie).

Inne możliwości interferowania terapeutycznego z procesem angiogenezy

W ostatnim czasie podjęto próbę leczenia chorych, u których doszło do nawrotu raka jajnika. Zastosowano bewacyzumab (15 mg/kg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) — erlotynibem (150 mg/24 h) [20]. Udział EGFR w angiogenezie polega między innymi na pobudzaniu syntezy czynników proangiogennych, takich jak VEGF, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor α*), interleukina 8 (IL-8) [21, 22]. Do badania zakwalifikowano 13 pacjentek. Odnotowano 1 (8%) przypadek CR i 8 (67%) przypadków SD. Mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca. U dwóch (15%) pacjentek obserwowano powikłanie w postaci perforacji przewodu pokarmowego [20].

Czynnikiem stymulującym angiogenezę jest czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*) [23]. Ekspresję PDGF- β stwierdza się w komórkach nowotworowych raka jajnika [24, 25]. Ponadto, duże stężenie receptora tego czynnika wykryto w komórkach nowotworowych raka jajnika u pacjentek w zaawansowanym stadium klinicznym choroby. Nadmiernej ekspresji PDGFR towarzyszy skrócone OS [26]. W badaniu II fazy podanie pegylowanych cząsteczek di-Fab', CDP860, które wiążą się z PDGF- β i hamują jego aktywność, spowodowało znamienne zwiększenie stosunku objętości naczyniowej do całkowitej objętości nowotworu (p < 0,001) w ciągu 24 godzin od podania tego leku [27]. Fakt ten może przemawiać za rekrutacją nieczynnych naczyń krwionośnych w obrębie guza nowotworowego. Obserwacja ta wskazuje na możliwość poprawy penetracji standardowego leczenia chemicznego po zastosowaniu CDP860 [19].

Obecnie prowadzi się badania nad kojarzeniem bewacyzumabu z inhibitorem wielokinazowym — sorafenibem, który hamuje jednocześnie kinazy RAF, MEK, ERK. Uzasadnieniem takiego postępowania jest istnienie interakcji między szlakami przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego różnych białek zaangażowanych w angiogenezę. W badaniu I fazy u 4 spośród 14 pacjentek z opornym na chemioterapię rakiem jajnika po zastosowaniu bewacyzumabu i sorafenibu zaobserwowano odpowiedź radiologiczną. Leczenie to wiązało się jednak ze znaczną toksycznością [28].

Ważnym celem molekularnym wydaje się być heparanaza, endoglikozydaza odpowiedzialna za degradację proteoglikanów zawierających łańcuchy siarczanu heparanu. W badaniach *in vitro* wykazano, że aktywowane komórki śródbłonna naczyń mogą sprzyjać degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej za pośrednictwem licznych substancji czynnych, w tym heparanazy [29]. Wyniki niektórych badań wskazują również na udział heparanazy jako receptora przylegania komórkowego podczas procesu inwazji nowotworu [30]. W hodowli komórek ludzkiego raka jajnika zastosowanie swoistych przeciwciał neutralizujących heparanazę skutkowało zahamowaniem wzrostu nowotworu [30]. Ponadto obecność heparanazy w płynach wysiękowych pobranych od kobiet chorych na raka jajnika wiązała się z krótkim przeżyciem tych pacjentek [31]. Powyższe dane oraz obiecujące wyniki badań I fazy z wykorzystaniem polisacharydowego inhibitora heparanazy, PI-88, wskazujące na jego aktywność przeciwnowotworową w różnych nowotworach litych, potwierdzają zasadność prowadzenia badań nad skutecznością tej metody w leczeniu raka jajnika [32].

Nowatorską metodą leczenia antyangiogennej jest wykorzystanie małych, egzogennych cząsteczek RNA (siRNA, *small interfering RNA*) interferujących z mRNA komórki. Cząsteczki kwasu rybonukleinowego o długości kilkudziesięciu par zasad o sekwencji komplementarnej do celu molekularnego w komórce związane są z cząsteczką białka o aktywności nukleazy, dzięki czemu po połączeniu siRNA z docelowym mRNA wybranego genu następuje degradacja tego ostatniego, co uniemożliwia syntezę produktów wybranych genów, na przykład cytokin proangiogennej. Zastosowanie siRNA przeciw EphA2 (receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, odgrywający rolę w angiogenezie) w ortotopowym mysim modelu raka jajnika prowadziło do zmniejszenia guza nowotworowego [33, 34].

Przyszłe kierunki terapii antyangiogennej

Terapia antyangiogenna różni się od chemioterapii tym, że wywiera efekt cytostatyczny a nie cytotoksyczny. Dla-

tego standardowe metody oceny efektów leczenia, między innymi *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), oznaczanie stężenia markera CA125, są niewystarczające, bowiem w wielu przypadkach następuje nie tyle zmniejszenie wymiarów guza nowotworowego, co zmniejszenie jego gęstości komórkowej. Wielu badaczy, oprócz potrzeby wykorzystania standardowych metod obrazowania, na przykład rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), podkreśla konieczność poszukiwania krążących biomarkerów odpowiedzi na leczenie antyangiogenne. Najlepsze byłyby oczywiście takie, których pomiar można wykonać wielokrotnie w trakcie długotrwałego leczenia antyangiogennej, techniką małoinwazyjną i tanią. Wyniki niektórych badań wskazują na celowość oznaczania stężenia VEGF w surowicy [35]. Zainteresowanie budzi również ocena efektów leczenia antyangiogennej poprzez pomiar krążących we krwi komórek śródbłonna naczyń (CECs, *circulating endothelial cells*) oraz krążących we krwi progenitorowych komórek śródbłonna naczyń (CEPC, *circulating endothelial progenitor cells*) [36, 37].

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat badań nad angiogenezą w raku jajnika, jak również wyniki badań klinicznych z wykorzystaniem znanych egzogennych substancji antyangiogennej wskazują na zasadność prowadzenia dalszych badań klinicznych w tym zakresie oraz poszukiwania nowych celów molekularnych, poprzez które można będzie hamować proces angiogenezy, co w konsekwencji może poprawić wyniki leczenia chorych na raka jajnika. Należy jednak przy tym pamiętać, że nowe sposoby leczenia wymagają opracowania nowych technik oceny efektów leczenia. Nowatorskie technologie i nowe związki chemiczne wykorzystywane w leczeniu chorych na raka jajnika wiążą się z wystąpieniem wielu, czasami bardzo poważnych, działań niepożądanych. W związku z tym bardzo ważny jest fakt poszukiwania czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, które umożliwią odpowiedni dobór pacjentów odnoszących największą korzyść z zaproponowanej im terapii antyangiogennej.

Piśmiennictwo

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society, Atlanta 2007.
2. Markowska J., Markowska A. Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika. W: Ginekologia Onkologiczna. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 805–812.
3. Mądry R. Chemioterapia raka jajnika. W: Ginekologia onkologiczna. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 894–909.

4. Zieliński J., Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M. (red.). Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2006: 943–999.
5. Geva E., Jaffe R.B. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 429–438.
6. Goto J., Suganuma N., Takata H. i wsp. Morphological analyses of interleukin-8 effects on rat ovarian follicles at ovulation and luteinization *in vivo*. *Cytokine* 2002; 20: 168–173.
7. Boockchay C.A., Charnock-Jones D.S., Sharkey A.M. i wsp. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor flt and KDR in ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 506–516.
8. Paley P.J., Staskus K.A., Gebhard K. i wsp. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 98–106.
9. Oehler M.K., Caffier H. Prognostic relevance of serum vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20: 5109–5112.
10. Paley P.J., Staskus K.A., Gebhard K. i wsp. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 98–106.
11. Shweiki D., Itin A. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2235–2243.
12. Lau S.C., Rosa D.D., Jayson G. Technology evaluation: VEGF Trap (cancer), Regeneron/Sanofi-Aventis. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2005; 7: 493–501.
13. Ferrara N., Hillan K.J., Novotny W. Bevacizumab (Avastin) a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 333: 328–335.
14. Tong R.T., Boucher Y., Kozin S.V. i wsp. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res.* 2004; 64: 3731–3736.
15. Burger R.A., Sill M., Monk B.J., i wsp. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: a5009.
16. Cannistra S.A., Matulonis U., Penson R. i wsp. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006; 24: a5006.
17. Penson R.T., Cannistra S.A., Seiden M.V. i wsp. Phase II study of carboplatin, paclitaxel and bevacizumab as first line chemotherapy and consolidation for advanced Mullerian tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: a5020.
18. Garcia A.A., Oza A.M., Hirte H. i wsp. Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (mCTX) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma: A California Cancer Consortium Trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: a5000.
19. Eskens F.A. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1–7.
20. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353–364.
21. Yoganathan T.N., Costello P., Chen X. i wsp. Integrin-linked kinase (ILK): a "hot" therapeutic target. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60: 1115–1119.
22. Galetic I., Andjelkovic M., Meier R. i wsp. Mechanism of protein kinase B activation by insulin/insulin-like growth factor-1 revealed by specific inhibitors of phosphoinositide 3-kinase-significance for diabetes and cancer. *Pharmacol. Ther.* 1999; 82: 409–425.
23. Rasila K.K., Burger R.A., Smith H. i wsp. Angiogenesis in gynecological oncology-mechanism of tumor progression and therapeutic targets. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15: 710–726.
24. Dabrow M.B., Francesco M.R., McBrearty F.X. i wsp. The effects of platelet-derived growth factor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 29–37.
25. Apte S.M., Bucana C.D. Expression of platelet-derived growth factor and activated receptor in clinical specimens of epithelial ovarian cancer and ovarian carcinoma cell lines. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 78–86.
26. Henriksen R., Funa K. Expression and prognostic and prognostic significance of platelet-derived growth factor and its receptors in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res.* 1993; 53: 4550–4554.
27. Jayson G.C., Parker G.J., Mullamitha S. i wsp. Blockade of platelet-derived growth factor receptor-beta by CDP860, a humanized, pegylated di-Fab', leads to fluid accumulation and is associated with increased tumor vascularized volume. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 973–981.
28. Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E. i wsp. Increased efficacy and toxicity with combination anti-VEGF therapy using sorafenib and bevacizumab. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006; 24: a3004.
29. Bartlett M.R., Underwood P.A., Parish C.R. Comparative analysis of the ability of leukocytes, endothelial cells and platelets to degrade the subendothelial basement membrane: evidence for cytokine dependence and detection of a novel sulfatase. *Immunol. Cell. Biol.* 1995; 73: 113–124.
30. He X., Brenchley P.E., Jayson G.C. Hypoxia increases heparanase-dependent tumor cell invasion, which can be inhibited by anti-heparanase antibodies. *Cancer Res.* 2004; 64: 3928–3933.
31. Davidson B., Shafat I., Risberg B. i wsp. Heparanase expression correlates with poor survival in metastatic ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 311–319.
32. Basche M., Gustafson D.L., Holden S.N. i wsp. A phase I biological and pharmacologic study of the heparanase inhibitor PI-88 in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 5471–5480.
33. Landen C.N. EphA2 as a target for ovarian cancer therapy. *Expert Opin. Ther. Targets* 2005; 9: 1179–1187.
34. Landen C.N. Jr. Therapeutic EphA2 gene targeting *in vivo* using neutral liposomal small interfering RNA delivery. *Cancer Res.* 2005; 65: 6910–6918.
35. Hillan K.J. The role of VEGF expression in response to bevacizumab plus capecitabine in metastatic breast cancer (MBC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: a776.
36. Willett C.G. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat. Med.* 2004; 10: 145–147.
37. Rugo H.S. Change in circulating endothelial cells (CEC) and tumor cells (CTC) in patients (pts) receiving bevacizumab and erlotinib for metastatic breast cancer (MBC) predicts stable disease at first evaluation. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16): 525.