

COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech

**EXTRAIT**  
**des**  
**Mises à jour**  
**en Gynécologie**  
**et Obstétrique**

**Publié le 10 décembre 2010**

*Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342*



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 8-11 décembre 2010

# Place des thérapeutiques ciblées dans le cancer de l’ovaire

I. RAY-COQUARD \*  
(Lyon)

## Résumé

*Malgré les progrès des techniques chirurgicales et de la chimiothérapie, le taux de survie à 5 ans du cancer de l’ovaire reste inférieur à 30 %. La recherche d’innovations thérapeutiques fait partie de notre devoir de médecins cancérologues pour espérer améliorer significativement le devenir des patientes atteintes de cancers, dont les cancers ovariens. Plusieurs nouvelles molécules ont été évaluées, ou sont en cours d’étude. Elles ont pour cibles : (i) la restauration de la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie ; (ii) la modulation et l’induction d’une réponse immunitaire ; (iii) le remplacement d’une mutation d’un gène ; (iiii) une action directe sur une cible cellulaire impliquée dans la régulation cellulaire (récepteur à des facteurs de croissance, voie de la signalisation, inhibition de l’angiogenèse). L’amélioration des connaissances dans les mécanismes moléculaires du fonctionnement de la cellule, des voies de signalisation et de régulation cellulaire ainsi que dans les mécanismes de chimiorésistance ont permis l’identification de*

\* Centre Léon Bérard - Service d’oncologie médicale - 28 rue Laënnec - 69373 Lyon

*nouvelles cibles et l'émergence de nouvelles thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire. De nombreuses molécules ciblées sont à l'étude, en phases I et II, et III avec des résultats encourageants. La combinaison de ces thérapies ciblées entre elles et/ou avec les drogues cytotoxiques est un axe de développement futur.*

*Mots clés : thérapeutiques ciblées, cancer ovaire, traitement de maintenance*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Advisory Board Pharmamar, Roche, Novartis, Sanofi Aventis, OSI, Amgen.

## INTRODUCTION

Malgré les progrès des techniques chirurgicales et de la chimiothérapie, le taux de survie à 5 ans du cancer de l'ovaire reste inférieur à 30 %. Une des causes d'échec est certainement l'apparition rapide d'une chimiorésistance et en cas de récurrence, la réponse attendue aux traitements par chimiothérapie conventionnelle n'excède pas 35 % [1].

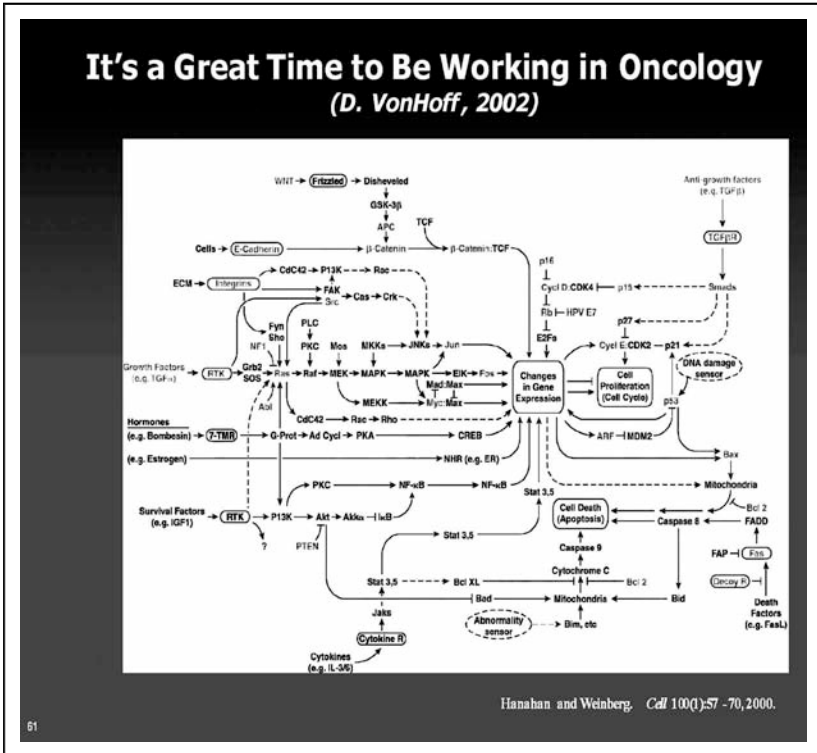
La recherche d'innovations thérapeutiques fait partie de notre devoir de médecins oncologues pour espérer améliorer significativement le devenir des patientes atteintes de cancers, dont les cancers ovariens. En effet, ce cancer responsable de la majorité des décès dus à un cancer gynécologique chez les femmes occidentales n'a profité des nouveautés thérapeutiques que depuis l'avènement des taxanes en 1990...

D'importants et récents progrès dans la connaissance du fonctionnement moléculaire et génétique de la cellule ont ouvert la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ainsi, dans le cancer de l'ovaire ont pu être identifiées des modifications spécifiques de la structure du génome, des altérations des récepteurs des facteurs de croissance, ainsi que l'identification d'oncogènes [2].

L'évolution actuelle du traitement du cancer de l'ovaire épithélial repose sur l'identification de cibles thérapeutiques comprenant des protéines membranaires (récepteurs de facteurs de croissance) ainsi que leurs voies de signalisation, ou des fonctions essentielles à la survie cellulaire (réparateur ADN).

Plusieurs nouvelles molécules ont été évaluées, ou sont en cours d'étude. Elles ont pour cibles : (i) la restauration de la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie ; (ii) la modulation et l'induction d'une réponse immunitaire ; (iii) le remplacement d'une mutation d'un gène ; (iiii) une action directe sur une cible cellulaire impliquée dans la régulation cellulaire (récepteur à des facteurs de croissance, voie de la signalisation, inhibition de l'angiogénèse) (Figure 1).

Figure 1



Cet article s'attache à revoir principalement les nouvelles approches médicamenteuses dites thérapeutiques ciblées dans le cancer de l'ovaire.

## MOLÉCULES CIBLÉES

Traditionnellement, les agents cytotoxiques manquent de spécificité et ne distinguent pas les cellules tumorales des cellules non tumorales, entraînant une toxicité parfois importante.

Au contraire, les molécules ciblées sont de petites molécules qui agissent de façon spécifique sur un récepteur membranaire extra- ou intracellulaire régulant la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, ou la mobilité cellulaire. De par leur nature, elles sont très spécifiques à un mode d'action de la cellule et induisent peu de toxicité.

Plusieurs classes de thérapies ciblées sont actuellement à l'étude dans le cancer de l'ovaire. Les études les plus avancées concernent les inhibiteurs du signal de transduction avec les EGFR-tyrosine kinase inhibiteurs, les anti-angiogéniques, les anti-parp, les inhibiteurs de raf-kinases, les inhibiteurs des protéosomes [3].

Les inhibiteurs des tyrosines kinases ont été les plus étudiés : plus de 70 % des cancers de l'ovaire expriment un niveau élevé des récepteurs aux « *Epidermal growth factors* » (EGFR). Le gefitinib (ZD1837, Iressa®), l'erlotinib (OSI-774, Tarceva®) et le cetuximab (Erbix®) sont les inhibiteurs des EGFR les plus développés [4]. Ces drogues sont administrées par voie orale et bloquent la transduction du signal impliqué dans la prolifération cellulaire. Plusieurs études de phases II ont évalué l'efficacité et la tolérance du gefitinib en situation de récurrence, seul ou associé à une chimiothérapie. Le taux de réponse observé chez les patientes réfractaires aux sels de platine varie de 3 % à 25 % [5-7]. Les principales toxicités sont des diarrhées de grade 3 à 4 dans environ 20 % des cas ainsi que des rashs cutanés acnéiformes dans plus de 35 % des cas. L'expression de l'EGFR semble nécessaire mais pas suffisante pour obtenir une réponse et l'efficacité paraît être corrélée à l'intensité de la réaction cutanée [8]. *In vitro*, sur des cellules surexprimant EGFR, le gefitinib a montré une action inhibitrice en présence ou non d'EGF exogène [9]. Actuellement des études complémentaires sont en cours pour identifier des marqueurs biologiques pouvant prédire la réponse au traitement [10]. Les résultats de l'essai EORTC55041, explorant l'intérêt du ciblage de l'EGFR en entretien

après stabilisation ou réponse à la chimiothérapie de première ligne, sont quant à eux toujours en attente de présentation.

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé qui agit sur le domaine extracellulaire de HER-2 et inhibe la croissance tumorale des cellules cancéreuses qui surexpriment HER-2. Seulement 8 % des tumeurs ovariennes surexpriment HER-2 et, chez les patientes en récurrence d'un cancer de l'ovaire, les taux de réponse de l'Herceptin® en monothérapie sont modestes (7 % de réponse globale) [11]. L'association de l'Herceptin® avec la chimiothérapie reste à évaluer.

Le ciblage thérapeutique du récepteur à l'acide folique est également exploité assez spécifiquement dans les cancers ovariens. Les folates pénètrent dans les cellules par 3 modalités : le transporteur des folates réduits (faible affinité), le transporteur des folates couplés aux protons, le récepteur à l'acide folique à haute affinité (FR). Ce récepteur existe sous deux isoformes (FR- $\alpha$  et FR- $\beta$ ) à distribution tissulaire limitée et avec une fréquente surexpression de FR- $\alpha$  dans les cancers ovariens [12]. Le farletuzumab est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le FR- $\alpha$ . Il a été testé au cours d'une étude de phase II chez des patientes sensibles aux sels de platines. Un premier traitement par farletuzumab était proposé et en cas de progression une combinaison carboplatine-paclitaxel est rajoutée. Le taux de réponse objective final est de 70 % avec des durées de réponse qui peuvent dépasser 3 ans [12]. Les mécanismes d'action invoqués sont la toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et l'inhibition des voies activées par la Lyn kinase. Il manque malheureusement dans cette étude la notion de l'expression membranaire des récepteurs de FR- $\alpha$  corrélé ou non à la réponse.

Parmi les perspectives en termes d'innovation, l'inhibition de parp semble des plus intéressantes au vu des résultats de l'olaparib (AZD2281) présentés en 2008 et en 2009 lors des congrès de l'ASCO, au moins dans le cadre des cancers de l'ovaire dans un contexte de mutation germinale de BRCA et peut-être pour les tumeurs présentant des altérations épigénétiques de BRCA1/2. Dans l'étude présentée en 2009, 57 patientes présentant une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 et ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapies antérieurement recevaient soit 400 mg x 2/j, soit 100 mg x 2/j d'olaparib. Les taux de réponse supérieurs à ceux rapportés précédemment par des chimiothérapies seules ou combinées rappellent les résultats prometteurs publiés pour le cancer du sein. La durée de réponse (270 à 290 jours) et le probable effet dose (% de réponse) en font une arme

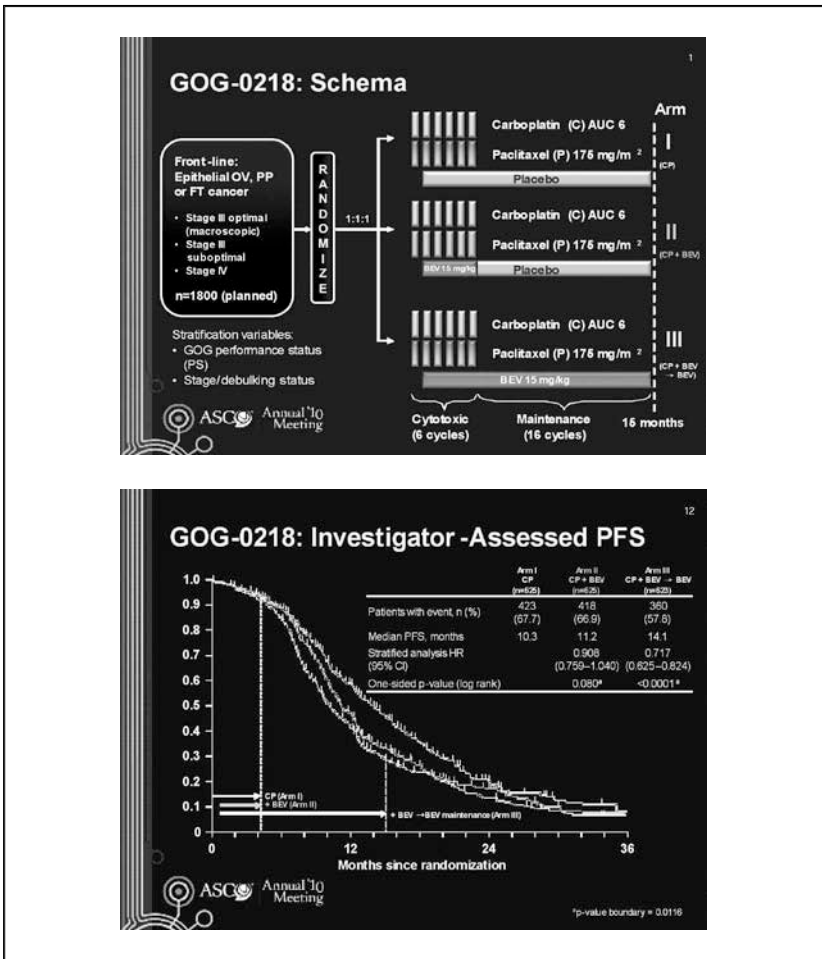
très prometteuse. Dans la cohorte 400 mg, 2 réponses complètes ont été rapportées. Il est encore trop tôt en revanche pour dégager oui ou non une efficacité différente en fonction de la sensibilité persistante ou non aux sels de platines. En revanche, il semble exister un avantage plus marqué pour les patientes mutées BRCA2. Ce résultat s'appuie sur les données de biologie moléculaire montrant que le gène BRCA2 est directement impliqué dans les mécanismes de réparation monobrin. En 2010, le MK 4827 un PARPi de PARP1 & 2 a été testé IV tous les 21 jours chez des patientes présentant une mutation BRCA1 germinale (cancer du sein ou de l'ovaire) ou sporadique (cancer de l'ovaire). Cette étude rapporte pour des patientes très lourdement prétraitées plus de 40 % de bénéfice clinique. Le principal effet secondaire est une thrombopénie de grades 3-4, spontanément résolutive, chez 13 % des patientes. Les données publiées en 2009 avec l'olaparib ont été confirmées et étendues aux tumeurs séreuses de haut grade non mutées mais possédant un phénotype moléculaire BRCA. Ces données, ajoutées aux résultats cliniques rétrospectifs ont permis de créer un nouveau concept de « BRCAness » définissant des patientes atteintes de cancer de l'ovaire présentant une sensibilité accrue aux sels de platine, des intervalles de rechutes plutôt longs, une meilleure survie globale, plutôt de type séreux et présentant un défaut de recombinaison homologue. Ce profil au niveau moléculaire s'accompagne de mutation germinale ou somatique de BRCA1/2, d'une extinction épigénétique de BRCA1/2 pour 6 à 30 %, une méthylation de FANCF, perte de fonction d'autres gènes de la recombinaison homologue, amplification de la protéine EMSY, mutation fréquente de p53, amplification de c-Myc et instabilité génomique fréquente. Il est donc possible de donner une définition clinique et/ou moléculaire basée soit sur des altérations spécifiques de certains gènes, soit sur un profil d'expression génomique ? Cette dernière approche a été développée à partir d'une série de 61 patientes [13]. Le clustering hiérarchique a permis de séparer avec précision les tumeurs présentant des mutations sporadiques de BRCA1 ou 2. Puis les auteurs ont tenté d'identifier une signature génomique de profil BRCA, essentiellement pour les tumeurs BRCA et certaines tumeurs présentant une mutation sporadique. Corrélée à la sensibilité aux platines et à un meilleur pronostic de manière puissante et indépendante en analyse multivariée, cette signature est abolie dans les lignées mutées BRCA2.

Parmi les voies de recherche explorées, l'angiogenèse est un ciblage très regardé depuis plusieurs années. Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps humanisé, agissant contre un facteur pro-angiogénique, le

« *vascular endothelial growth factor* » (VEGF). Administré en intraveineux tous les 15 jours, la tolérance est excellente et des résultats encourageants ont été observés dans le cancer de l'ovaire en rechute [14, 15].

Cette année, de multiples communications lui ont été consacrées à l'ASCO 2010. L'étude GOG 218 testant l'intérêt du bevacizumab combiné à l'association carboplatine-paclitaxel et en traitement d'entretien a été présentée en session plénière [16] (Figure 2).

Figure 2





Cette importante étude de phase III conçue pour des patientes non opérées ou présentant une chirurgie potentiellement non optimale à inclus plus de 1 800 patientes en 4 ans. 41 % présentaient une chirurgie non optimale et 25 % des stades FIGO IV. Les patientes opérées de façon optimale ont pu être incluses secondairement après amendement. La majorité des patientes présentaient des carcinomes séreux de haut grade. L'objectif principal initial était la survie globale, changée secondairement pour la survie sans rechute compte tenu de la longueur des survies globales observées actuellement dans les essais thérapeutiques et l'impossibilité de contrôler les traitements administrés lors des rechutes. Après un suivi médian relativement court de 18 mois, l'objectif principal est atteint uniquement pour le bras comportant un traitement d'entretien de 16 cycles de bévacizumab seul (Figure 2). Ce bénéfice en SSP n'est pas retrouvé pour la survie globale qui est identique dans les 3 bras. Les analyses en sous-groupes initialement stratifiés sur état général et le stade FIGO ne montrent pas de différence. Cette étude nous renvoie par ces résultats prometteurs mais non significatifs en termes de survie globale à l'importance de la chirurgie initiale dans le cancer de l'ovaire et l'intérêt d'un traitement d'entretien long alors que le bénéfice n'est pas certain en termes de nombre de vies gagnées. Les résultats des autres essais thérapeutiques comportant du bévacizumab (ICON) ou d'autres anti-angiogéniques type inhibiteurs de tyrosine kinase (pazopanib, sorafenib, BIBF1120) sont attendus avec impatience afin de positionner ce blocage de l'angiogénèse tumorale en première ligne de traitement (seul ? en association systématique avec la chimiothérapie ? avant ou après la chirurgie ?).

Les modalités du ciblage anti-angiogénique s'élargissent actuellement aussi vers d'autres cibles que le VEGF. Les angiopoïétines 1 et 2 sont impliquées dans le remodelage vasculaire de leur récepteur Tie2. L'angiopoïétine 1 stabilise les vaisseaux tandis que l'angiopoïétine 2 (fréquemment surexprimée dans les cancers de l'ovaire) bloque cette action stabilisatrice et accroît la néo-angiogénèse tumorale. L'AMG386, fusion d'un peptide et d'un fragment Fc des immunoglobulines bloque l'interaction des angiopoïétines avec leur récepteur Tie2. Cette molécule déjà en cours d'exploration pour la prise en charge du cancer du sein et de la prostate a montré des résultats intéressants pour le cancer de l'ovaire en rechute. Une étude randomisée de phase II a comparé le paclitaxel hebdomadaire +/- AMG386 (3 ou 10 mg/kg) hebdomadaire. La médiane de survie sans rechute est respectivement de 8,1, 5,7, et 4,6 mois dans les bras chimiothérapie plus 10 mg/kg AMG386, 3 mg/kg AMG386 ou placebo [17]. Aucune interaction significative n'a été observée avec le paclitaxel (Figure 3).

Figure 3

**Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients (pts) with recurrent ovarian carcinoma**

	Arm A* (n=53) AMG 386 10 mg/kg	Arm B* (n=53) AMG 386 3 mg/kg	Arm C* (n=55) placebo
<b>Primary endpoint</b>			
Median PFS (80% CI), mos	7.2 (5.7,7.5)	5.7 (5.2, 7.8)	4.6 (2.0, 5.5)
Cox model, **HR (80% CI) vs Arm C	0.76 (0.57, 1.02) p=0.23	0.75 (0.56, 1.00) p=0.21	
	0.76 (0.59, 0.98) p=0.17		
Dose response, ordered log-rank test, ** p-value		0.074	
<b>Secondary endpoint</b>			
ORR (CR+PR), %	37	19	27
CA-125 response, %	71	58	28

\*All arms received weekly paclitaxel. \*\*Stratified by prior anti-VEGF therapy, progression on or within 6 mos of last chemotherapy regimen.

CSS # 500D - ASCO 2010 – B. Y. Karlan et al.

La thalidomide est une vieille molécule avec une utilisation nouvelle du fait de la découverte récente de son action anti-angiogénique. Elle a été testée chez des patientes présentant des cancers de l'ovaire réfractaires à la chimiothérapie, avec des taux de réponse variant de 0 à 50 % [18, 19].

Les oligonucléotides anti-sens sont une autre voie d'action ciblée. Ils interfèrent sur la transcription de proto-oncogènes et d'oncogènes dans les cellules cancéreuses en diminuant leur expression et rendant la cellule plus sensible à la chimiothérapie. Plusieurs molécules ont montré une activité antitumorale : le G3139 (Oblimersen®) dirigé contre BCL-2 ; ISIS 3521 (Affitak®) dirigé contre la protéine Kinase C ; ISIS 5132 qui peut, en agissant par hybridation dans la région C-ras mRNA, réduire l'expression du gène raf qui conditionne des protéines régulatrices de la prolifération cellulaire [20, 21]. Les études cliniques précoces avec ISIS 5132 ont confirmé son mode d'action et ont conduit à proposer une administration en infusion continue, par pompe, à la dose de 2 mg/kg/j sur 21 jours suivis de 7 jours de repos. Les toxicités

notées sont des troubles de coagulation, une thrombopénie, une asthénie et de la fièvre. Les deux molécules ISIS sont actuellement à l'étude en phase II dans le cancer de l'ovaire en association avec la chimiothérapie, soit en première ligne, soit en situation de récurrence.

D'autres molécules ciblées pourraient trouver à l'avenir une place importante dans le traitement du cancer de l'ovaire. Le Bay 43-9006 est une petite molécule qui bloque l'enzyme RAF kinase dans la voie de signalisation de RAS. Il agit aussi contre plusieurs récepteurs des tyrosines kinases, impliqués dans la néovascularisation [22, 23]. Il peut être administré par voie orale et des réponses ont été observées chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire réfractaire à la chimiothérapie [24]. D'autres études vont prochainement débiter.

Le PS-341 (bortezomide, Velcade®) est un inhibiteur des protéosomes, enzymes complexes qui participent à la régulation de la division cellulaire. La voie des protéosomes est aussi responsable de la régulation de la transcription et de l'adhésion cellulaire [25]. Administré de façon bihebdomadaire, Velcade® montre peu de toxicité.

## CONCLUSION

L'amélioration des connaissances dans les mécanismes moléculaires du fonctionnement de la cellule, des voies de signalisation et de régulation cellulaire, ainsi que dans les mécanismes de chimiorésistance ont permis l'identification de nouvelles cibles et l'émergence de nouvelles thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire.

De nombreuses molécules ciblées sont à l'étude, en phases I et II, et III avec des résultats encourageants. La combinaison de ces thérapies ciblées entre elles et/ou avec les drogues cytotoxiques est un axe de développement futur.

Il reste à mieux connaître les paramètres biologiques corrélés à la réponse pour mieux cibler leur indication. Le phénotypage BRCA va rapidement devenir incontournable et les PARPi confirmer leur haut niveau d'activité dans cette situation clinicobiologique. La place de ces nouvelles thérapeutiques dans la stratégie du traitement du cancer de l'ovaire doit être définie dans des études contrôlées. En situation de récurrence, l'association de ces nouvelles thérapeutiques à la chimiothérapie conventionnelle permettra, peut-être, une diminution de la résistance aux drogues cytotoxiques classiques et une augmentation de la survie sans récurrence (Étude Aurélia, GINECO). En première ligne

de traitement, leur place pourra s'intégrer dans une stratégie de consolidation pour traiter la maladie résiduelle, ou en association avec la chimiothérapie initiale dans le but d'augmenter la survie. Les premiers résultats du GOG nous montrent que le ciblage de l'angiogénèse est pertinent, la réflexion de son intégration stratégique démarre. Ainsi nous assistons à une évolution sans précédent dans le traitement du cancer de l'ovaire où la majorité des essais en cours d'élaboration exploreront de nouvelles stratégies, dont le renouveau pour le traitement de maintenance par des thérapeutiques ciblées.

## Bibliographie

- [1] Harries M and Gore M. Part II: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002;3:537-45.
- [2] Balkwill F, Bast RC, Berek J *et al.* Current research and treatment for epithelial ovarian cancer. A Position Paper from the Helene Harris Memorial Trust. *Eur J Cancer* 2003;39:1818-27.
- [3] DiSaia PJ, Bloss JD. Treatment of ovarian cancer: new strategies. *Gynecol Oncol* 2003; 90:S24-32.
- [4] See HT, Kavanagh JJ, Hu W *et al.* Targeted therapy for epithelial ovarian cancer: current status and future prospects. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:701-34.
- [5] Schilder RJ, Kohn E, Sill MW *et al.* Phase II trial of gefitinib in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer: Gynecology Oncology Group 2003;170 C 22: 451(Abstract 1814).
- [6] Pautier P, Joly F, Kerbrat P *et al.* Preliminary results of a phase II study to evaluate gefitinib (ZD1839) combined with paclitaxel (P) and carboplatin (C) as second-line therapy in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC). Proceedings of the American Society of oncology 2004;22:451 (Abstract 5015).
- [7] Loibl S, Du Bois A, Pfisterer, J *et al.* Safety, tolerability and activity of gefitinib (ZD1839) in combination with tamoxifen in ovarian cancer patients refractory to platinum-taxane based therapy – a Phase-II study of the Ovarian Cancer Study Group (AGO Ovar 2.6). Proceedings of the American Society of oncology 2004;22:451 (Abstract 5016).
- [8] Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 15:4233s-4237s.
- [9] Sewell JM, Macleod KG, Ritchie A *et al.* Targeting the EGF receptor in ovarian cancer with the tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 (“Iressa”). *Br J Cancer* 2002;1:456-62.
- [10] Korfee S, Gauler T, Hepp R *et al.* New-targeted treatments in lung cancer--overview of clinical trials. *Lung Cancer* 2004;45(2):S199-208.
- [11] Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D *et al.* Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;15:283-90.
- [12] White AJ *et al.* Efficacy and safety of farletuzumab, a humanized monoclonal antibody to folate receptor alpha, in platinum sensitive relapsed ovarian cancer: final data from multicenter phase II. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2010 (Abstract 5001).
- [13] Konstantinopoulos P *et al.* A gene expression profile of Bracness that correlates with responsiveness to platinum nad parp inhibitors. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2010 (Abstract 5004).
- [14] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;3:2335-42.
- [15] Ebbinghaus SW, Gordon MS. Renal cell carcinoma: rationale and development of therapeutic inhibitors of angiogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:1143-59 .
- [16] Buerger R *et al.* Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer: A Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2010 (Abstract LBA1).
- [17] Karlan BY *et al.* Randomized double blind placebo controlled phase II study of AMG386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian carcinoma. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2010 (Abstract 5000).
- [18] Rosano L, Spinella F, Salani D *et al.* Therapeutic targeting of the endothelin a receptor in human ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;15:2447-53.
- [19] Abramson N, Stokes PK, Luke M *et al.* Ovarian and papillary-serous peritoneal carcinoma: pilot study with thalidomide. *J Clin Oncol* 2002;15:1147-9.
- [20] Barvaux VA, Lorigan P, Ranson M. Sensitization of a human ovarian cancer cell line to temozolomide by simultaneous attenuation of

the Bcl-2 antiapoptotic protein and DNA repair by O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1215-20.

[21] Yuen AR, Halsey J, Fisher GA *et al.* Phase I study of an antisense oligonucleotide to protein kinase C- $\alpha$  (ISIS 3521/CGP 64128A) in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:3357-63.

[22] Wilhelm SM, Carter C, Tang L *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;1:7099-109.

[23] Strumberg D, Richly H, Hilger RA. *et al.* Phase I Clinical and pharmacokinetic study of the novel raf kinase and vascular endothelial

growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2004;21, in press.

[24] Strumberg A, Awada M, Piccart M. Final report of phase I clinical program of the novel raf kinase inhibitor Bay 43-9006 in patients with refractory solid tumors. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 22:203 (Abstract 813).

[25] Lenz HJ. Clinical update: proteasome inhibitors in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2003;29(1):41-8.

[26] Aghajanian D, Dizon XJ, Yan J *et al.* Phase I trial of PS-341 and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 22:452 (Abstract 813).