

TRAITEMENT CHIMIOTHÉRAPIQUE ACTUEL DU CANCER DE L'OVAIRE

A. PAULUS (1), C. GENNIGENS (2), G. FILLET (3), C. LOLY (1) B. SAUTOIS (4)

RÉSUMÉ : Le cancer épithélial de l'ovaire est une affection tumorale fréquemment diagnostiquée à un stade avancé et pour lequel un traitement chimiothérapique est régulièrement requis. Cette chimiothérapie peut revêtir un caractère adjuvant chez les patientes présentant une maladie limitée ayant bénéficié d'un traitement chirurgical exhaustif. La chimiothérapie sera cependant le plus souvent utilisée dans le contexte d'une maladie avancée. Enfin, les patientes confrontées à une récurrence doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique selon le moment d'apparition de celle-ci. Cet article revoit les différentes modalités de la chimiothérapie à la lumière des résultats des études randomisées publiées. La place des traitements de maintenance et de consolidation est également discutée. Enfin, un dernier chapitre traite des nouvelles thérapeutiques non chimiothérapiques actuellement à l'étude et qui feront peut-être prochainement partie intégrante du traitement anti-cancéreux.

MOTS-CLÉS : *Cancer épithéliale de l'ovaire - Chimiothérapie - adjuvant - Stade avancé*

INTRODUCTION

Le cancer épithélial de l'ovaire est une affection tumorale fréquemment diagnostiquée à un stade avancé et dont le pronostic est alors sombre (30% de survie à 5 ans). Le diagnostic tardif est lié à l'absence de test permettant un dépistage efficace et au caractère insidieux de la présentation. Le traitement fait classiquement appel à une résection chirurgicale soit radicale, en cas de maladie limitée, et comprenant hystéro-ovariectomie radicale, staging ganglionnaire, omentectomie, prélèvements péritonéaux multiples et analyse d'ascite, soit à visée diagnostique, avec ou sans «debulking», (c'est-à-dire la résection des lésions tumorales principales au moins) en cas de maladie non résécable. La place d'une chirurgie de «debulking» n'a d'intérêt que si elle permet de ne laisser en place que des résidus ne dépassant pas 1, voire 2 cm. Les principaux facteurs pronostiques de survie sont le stade (Tableaux I et II), le type histologique, le grade histologique et le résidu tumoral post-opératoire. Un traitement chimiothérapique complémentaire est le plus souvent proposé dans un contexte adjuvant ou de maladie avancée. Les récurrences tumorales sont malheureusement fréquentes et une reprise de chimiothérapie est alors indiquée dont le type variera en fonction des caractéristiques de la rechute. Enfin, des approches thérapeutiques novatrices sont en cours de développement et l'on espère

CHEMOTHERAPY OF OVARIAN CANCER : STATE OF THE ART

SUMMARY : Epithelial ovarian cancer is frequently diagnosed at advanced-stage disease and chemotherapy is nearly always required. Optimally debulked patients may need adjuvant chemotherapy while, most of the time this chemotherapy will be given to those with advanced-stage disease. Also relapses will be treated differently whether they occur early or late in the course of the disease. This paper reviews medical treatment modalities according to stage based on published data. Maintenance and consolidation treatments are also discussed. Finally a brief insight into new therapeutic tools is also given.

Key-words : *Epithelial ovarian cancer - Chemotherapy - adjuvant - Advanced-stage*

qu'elles trouveront prochainement leur place. Ces différents aspects du traitement médical du cancer de l'ovaire seront discutés ci-dessous.

LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Après traitement chirurgical optimal des maladies peu avancées (FIGO I-IIA) (voir classification dans le tableau I), la survie à long terme varie entre 50 et 85% (1). Divers traitements adjuvants ont, dès lors, été proposés et la chimiothérapie a émergé comme la plus efficace. C'est suite aux résultats des études ICON 1 et ACTION, publiées en 2003, que la preuve de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante a été apportée (2). Dans ces études, 925 patientes au stade FIGO I ou II ont été randomisées après chirurgie complète, entre chimiothérapie contenant un sel de platine durant 4 à 6 cycles ou observation simple avec chimiothérapie en cas de rechute uniquement. La survie à 5 ans était significativement augmentée, passant de 74% pour les patientes en surveillance à 82% pour celles traitées par chimiothérapie adjuvante. Ce bénéfice en faveur de la chimiothérapie adjuvante était retrouvé dans toutes les sous-catégories examinées (âge, stade, grade cellulaire et histologie) (2). Sur base de ces études importantes, un traitement chimiothérapique adjuvant comprenant 6 cycles de chimiothérapie à base de platine est recommandé chez les patientes FIGO IC et au-delà, FIGO IA ou IB de grade 2 ou 3 et en cas de carcinome à cellules claires quel que soit le stade (Tableau III). Bien entendu, les co-morbidités éventuelles de la patiente seront prises en compte dans le choix d'un traitement complémentaire.

Plusieurs types de chimiothérapie peuvent être utilisés dans ce contexte du moment qu'un sel de platine y soit inclus. Cinquante-sept pour cent des patientes ayant bénéficié d'un traitement adjuvant dans les études ICON 1 – ACTION ont

(1) Etudiant en médecine, ULg, (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Professeur Ordinaire, (4) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I : CLASSIFICATION DES TUMEURS ÉPITHÉLIALES DE L'OVAIRE

TNM	OVAIRE	FIGO
T1	Tumeur limitée aux ovaires	I
T1a	Un seul ovaire, capsule intacte	IA
T1b	Les deux ovaires, capsule intacte	IB
T1c	Rupture capsulaire, végétations de surface, cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	IC
T2	Tumeur étendue au pelvis	II
T2a	Utérus, trompe(s)	IIA
T2b	Autres organes pelviens	IIB
T2c	Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	IIC
T3 et/ou N1	Métastases péritonéales en dehors du pelvis et/ou adénopathies régionales	III
T3a	Métastases péritonéales microscopiques	IIIA
T3b	Métastases péritonéales macroscopiques ≤ 2 cm	IIIB
T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies rétropéritonéales	IIIC
M1	Métastases à distance (sauf métastases péritonéales)	IV

TABLEAU II : TAUX DE SURVIE EN FONCTION DU STADE

Stade (FIGO)	Survie globale à 5 ans (%)
IA	90
IB	85
IC	80
IIA	70
IIB	64
IIC	66
IIIA	58
IIIB	40
IIIC	29
IV	17

TABLEAU III : INDICATIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Catégories	Chimiothérapie
FIGO IA	Grade 1 NON Grade 2 OUI Grade 3 OUI
FIGO IB	Grade 1 NON* Grade 2 OUI Grade 3 OUI
FIGO IC ou >	Tous grades OUI
Carcinome à cellules claires	Oui, tous stades

* : Certaines équipes recommandent une chimiothérapie adjuvante dans ce sous-groupe.

reçu du carboplatine en monothérapie. Les résultats de l'étude ICON 3 (3) confortent ce choix. La dose de carboplatine doit être calculée selon la méthode de l'aire sous la courbe (AUC, area under the concentration-time curve) selon CALVERT (4) et = 5 (ou 6) \times (GFR+25) où GFR représente le taux de filtration glomérulaire. Bien que non testée dans ce contexte adjuvant, l'association carboplatine et paclitaxel est également fréquemment employée et ce, sur base des études du «Gynecology Oncology Group» (GOG) américain qui ont démontré, dans le contexte de maladie plus avancée, la supériorité de l'association paclitaxel + carboplatine sur le traitement standard antérieur associant cisplatine + cyclophosphamide (5-7).

LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES STADES AVANCÉS

Les patientes ayant bénéficié d'un «debul-king» optimal dans un contexte de maladie avancée (FIGO IIB-IV) et celles qui sont inopérables se verront proposer une chimiothérapie également. Le traitement le plus fréquemment retenu est une association de paclitaxel et de carboplatine, d'efficacité équivalente et d'emploi plus facile que l'association paclitaxel – cisplatine (6, 7) laquelle est plus efficace que le doublet cisplatine - cyclophosphamide (5, 8). L'ajout d'une anthracycline, de la gemcitabine ou du topotecan à la paire carboplatine – paclitaxel n'apporte pas de bénéfice (9, 10). Par contre, une monothérapie par carboplatine peut s'avérer un traitement tout à fait satisfaisant sur base de l'étude randomisée de phase 3 ICON 3 (3). Cette étude a comparé chez des patientes opérées et stadifiées de FIGO I à IV, une combinaison paclitaxel – carboplatine vs une chimiothérapie sans paclitaxel, souvent par carboplatine en monothérapie. Les survies sans progression et globale étaient identiques dans les deux groupes (3).

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont différents selon le schéma retenu. Le carboplatine, utilisé seul, occasionne surtout une toxicité hémato-logique (thrombopénie surtout, anémie et leucopénie rarement compliquée d'infection), des nausées, des vomissements et de la fatigue. L'alopecie est rare et partielle ainsi que les neuropathies.

L'association paclitaxel – carboplatine est responsable d'alopecie fréquente et souvent complète, d'altération de l'hémogramme plus souvent compliquée de fièvre, de neuropathie périphérique, de troubles digestifs et de fatigue. La prévention des allergies au paclitaxel nécessite une prophylaxie par dexaméthasone et anti-histaminique.

Le plus souvent, 6 cycles de chimiothérapie seront délivrés avant d'obtenir éventuellement une rémission clinique complète. La rémission clinique

complète est définie par l'absence de résidu tumoral démontrable et un marqueur tumoral CA125 normal (11). La vitesse de diminution du CA125 après les premiers cycles de chimiothérapie et le nadir obtenu en fin de traitement sont prédictifs de la survie (12-14).

La normalisation du CA125 après la chimiothérapie ne garantit pas l'absence de résidu et l'intérêt d'une chirurgie d'intervalle (c'est-à-dire une tentative de résection de la maladie abdominale entre 2 séries de cures de chimiothérapie) est souvent évoqué, parfois après 3 cycles de chimiothérapie sur base des résultats de l'étude de Van Der Burg (15). Dans cette étude comptant 319 patientes présentant des résidus >1 cm après chirurgie première, la survie médiane et la survie sans récurrence étaient supérieures chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'intervalle entre deux séries de 3 cures de chimiothérapie (cisplatine + cyclophosphamide) par rapport aux patientes non opérées. Une étude américaine au design similaire, mais utilisant l'association cisplatine + paclitaxel, n'a cependant pas confirmé ces résultats (16). Une étude randomisée européenne est actuellement en cours à ce propos.

En fonction de ces résultats, nous retenons l'indication d'une chirurgie d'intervalle après 3 ou 6 cures de chimiothérapie chez les patientes chez qui des résidus persistaient après chirurgie première et répondaient favorablement à la chimiothérapie.

LES TRAITEMENTS DE MAINTENANCE/ CONSOLIDATION

Chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien à un stade avancé (stades FIGO III-IV), le traitement de première ligne permet une rémission clinique complète et une réponse pathologique complète, (c'est-à-dire l'absence de résidu tumoral sur la pièce de résection chirurgicale), dans respectivement 50% et 25-30% des cas. Ce bon résultat initial ne se maintient pas dans le temps et, pratiquement 75% des patientes en réponse clinique complète et 50% de celles en réponse pathologique complète, vont malheureusement récidiver dans les 5 ans. Il existe donc une frustration entre un bon résultat thérapeutique initial et un résultat global médiocre. Il est, dès lors, absolument nécessaire d'améliorer le taux de réponse complète et d'évaluer des traitements susceptibles de maintenir ou de consolider la réponse obtenue en première ligne. Ces derniers seront discutés ci-dessous.

LA MAINTENANCE

Elle est définie comme un traitement prolongé complémentaire au traitement d'induction.

Prolongation de la chimiothérapie de première ligne

Trois essais randomisés ont étudié la prolongation de la chimiothérapie à base de platine durant 3 à 6 cycles supplémentaires au-delà des 6 cures initiales. Un essai américain a comparé 5 *versus* 10 cycles de CAP : cyclophosphamide (600mg/m²), adriamycine (40mg/m²) et cisplatine (100mg/m²) toutes les 3 semaines (17). Le deuxième essai, danois, a comparé 6 *versus* 12 cycles de CAP (18) et le troisième essai, anglais, a évalué 5 *versus* 8 cycles soit de carboplatine, soit de cisplatine (19). Aucun de ces essais n'a démontré de bénéfice en faveur de la prolongation de la chimiothérapie.

Monochimiothérapie de seconde ligne

Dans deux études, les patientes ont été randomisées, après 6 cycles de carboplatine – paclitaxel, pour être simplement surveillées ou pour recevoir 4 cycles de topotecan. Aucun gain n'a été observé chez les patientes traitées (20,21). Un autre essai n'a pas montré d'avantage quant à l'addition de 4 cycles d'épirubicine (120 mg/m²/3semaines) (22). L'essai du «SouthWest Oncology Group» (SWOG), contrairement à tous les essais précédents dont les résultats étaient négatifs, a montré une différence significative de survie sans progression (28 mois *versus* 21 mois) en faveur des patientes traitées par 12 cycles supplémentaires de paclitaxel (175 mg/m²/mois) *versus* 3. Ce traitement prolongé était néanmoins responsable d'une neurotoxicité accrue. Malheureusement, l'objectif principal étant atteint, l'étude a été arrêtée précocement empêchant ainsi de démontrer une éventuelle différence en survie (23). Au total, un seul essai randomisé de poursuite de la chimiothérapie au-delà de 6 cures a montré un bénéfice significatif en terme de survie sans progression. Ce résultat isolé, sans impact démontré sur la survie et associé à une toxicité importante, ne peut dès lors tenir lieu de standard. Une étude multicentrique italienne, nommée «After Six» est actuellement en cours pour évaluer davantage le rôle du paclitaxel en traitement de maintenance (24, 25).

Immunothérapie

Elle est utilisée pour moduler les défenses de l'hôte vis-à-vis des cellules tumorales. Une étude de phase III évaluant l'interféron alpha, administré 3x/semaine en sous-cutané jusqu'à progression tumorale, chez des patientes en rémission clinique complète ou en maladie stable après la chimiothérapie n'a démontré aucun bénéfice en termes de survie sans progression ou de survie globale par rapport aux patientes dans le bras surveillance (26). Un autre essai prospectif randomisé du GONO

(«Gruppo Oncologico Nord Ovest») a testé l'intérêt de l'ajout de l'interféron au carboplatine, administrés tous deux par voie intrapéritonéale. Aucune différence significative en termes de survie sans progression ou de survie globale n'a été décelée (27). Une étude randomisée incluant 345 patientes en rémission complète après la chirurgie et la chimiothérapie a évalué l'activité de l'oregovo-mab (MAb B43.13, Ovarex®), un anticorps monoclonal de souris dirigé contre le CA125. Aucun bénéfice significatif de survie sans progression n'a été observé chez les patientes traitées par rapport à celles soumises à une simple surveillance (28). Au total, il n'existe pas, à ce jour, d'argument en faveur de l'efficacité d'un traitement de maintenance par immunothérapie.

Nouvelles molécules ciblées

C'est vers les molécules qui ciblent les voies initiées par les facteurs de croissance épidermiques (EGF = Epidermal Growth Factor) et les voies de l'angiogenèse (PDGF = Platelet-Derived Growth Factor ; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) que se tournent les espoirs des traitements de maintenance. Un essai européen actuellement en cours évalue deux ans de traitement par l'erlotinib (Tarceva®), un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant l'EGFR (EGF Receptor), *versus* une surveillance chez des patientes atteintes de cancer ovarien au stade FIGO III en rémission clinique complète après la chirurgie et la chimiothérapie initiales. De nombreuses autres études devraient débiter prochainement et explorer différentes thérapeutiques ciblées dont le bevacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, en association ou non à la chimiothérapie.

CONSOLIDATION

Elle est définie comme un traitement de durée limitée, complémentaire au traitement d'induction.

Radiothérapie abdominale totale

L'analyse de la radiothérapie en consolidation souffre du peu d'études randomisées publiées, de leur petite taille et de l'hétérogénéité des patientes incluses ainsi que des modalités très variées de la radiothérapie utilisée. Une méta-analyse de 28 essais réunissant 713 patientes traitées par radiothérapie après laparotomie de «second look» (c'est-à-dire une seconde intervention chirurgicale afin d'évaluer le bénéfice d'un traitement, une chimiothérapie p.ex., par rapport à la situation observée lors de la chirurgie initiale) n'est pas en faveur d'un rôle curatif de la radiothérapie (29). Elle est également redoutée pour

ses complications digestives (radio-sensibilité des organes à risque, principalement l'intestin grêle, les reins et le foie) (30, 31). Celle-ci est donc, actuellement, abandonnée par la plupart des équipes mais pourrait, néanmoins, avoir un intérêt dans le groupe de malades ne présentant plus de résidu tumoral ou seulement microscopique après chimiothérapie.

Radio-immunothérapie

Elle utilise un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène tumoral et lié à un radio-élément irradiant les cellules tumorales sur lesquelles l'anticorps ira s'accumuler. Cette technique séduisante s'est pourtant heurtée à plusieurs facteurs limitants. Certains sont liés aux anticorps monoclonaux qui sont des molécules de grande taille, pénétrant parfois difficilement dans le tissu tumoral à partir des vaisseaux sanguins, et, pour la plupart d'origine murine, induisant donc une réponse immunitaire de type HAMA («Human Anti Mouse Antigen»). D'autres sont liés aux antigènes tumoraux qui ont rarement une spécificité tumorale absolue et qui sont exprimés de façon hétérogène par les tumeurs (32).

Une étude internationale de phase III SMART («Study of Monoclonal Antibody Radioimmunotherapy») a évalué HMFG1 (anticorps de souris présentant une spécificité contre MUC1, glycoprotéine de surface surexprimée par plus de 90% des cancers de l'ovaire), couplé à l'yttrium 90, sur 447 patientes, en situation de consolidation; elle n'a pas montré de bénéfice dans le traitement d'entretien *versus* simple observation alors que la qualité de vie des patientes traitées par l'anticorps était altérée (33).

32P (Phosphate chromique) par voie intrapéritonéale

Des études anciennes de faible effectif, non randomisées, avaient suggéré que celui-ci pourrait avoir un impact sur la survie sans progression et même sur la survie globale. Deux études randomisées n'ont pourtant pas confirmé cette impression. La première, de Vergote, a évalué le 32P sur 50 patientes atteintes d'un cancer ovarien au stade FIGO III en rémission complète chirurgicale à la laparotomie de «second look» (34). La seconde, du GOG, regroupait 202 patientes de caractéristiques identiques à celles de la première étude (35). Aucune différence n'a été observée, aussi bien en ce qui concerne la survie sans progression que la survie à 5 ans.

Chimiothérapie intrapéritonéale

Le rationnel de cette technique est solide : au diagnostic, 75% des patientes sont en dissémination péritonéale et chez les patientes en rémission complète après chirurgie et chimiothérapie, le péritoine est le principal site de rechute. Par ailleurs, la voie d'administration péritonéale augmente l'exposition des cellules tumorales aux cytotoxiques sans augmenter la toxicité générale (36, 37). Sept études de phase II ou rétrospectives, concernant la place de la chimiothérapie intrapéritonéale en «consolidation», ont été publiées (38-44). Un essai de phase III a été initié en 1988, comparant, chez des patientes en réponse pathologique complète après chimiothérapie systémique, 4 cycles de cisplatine intrapéritonéal (90mg/m²/3semaines) à une simple surveillance. L'étude recrutant trop faiblement, elle a été interrompue. Les résultats des 153 patientes incluses (sur les 312 prévues initialement), ont été néanmoins publiés; 55% des patientes non traitées contre 49% dans le groupe traité, ont rechuté (45). A l'heure actuelle, il n'y a donc aucun argument suffisant pour considérer cette approche comme un standard. Signalons que la place de la chimiothérapie intrapéritonéale est également très débattue dans la stratégie initiale.

Intensification de la chimiothérapie

Très peu d'études ont testé la place de la chimiothérapie à haute dose en situation de consolidation (46-49). L'étude la plus importante est celle du groupe GINECO («Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens»), une étude de phase III, multicentrique, ayant inclus 110 patientes randomisées entre soit un cycle à haute dose de carboplatine (1600 mg/m²) - cyclophosphamide (6 g/m²) avec support de cellules souches, soit 3 cycles de la même association à dose standard. La survie sans progression (17,5 mois vs 12,2 mois) et la survie globale (50 mois vs 42 mois) sont supérieures chez les patientes traitées par la chimiothérapie à haute dose, mais la différence n'est pas statistiquement significative (50).

LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA RÉCIDIVE

En dépit d'un traitement chimiothérapique adjuvant ou complémentaire à une chirurgie optimale, les récurrences néoplasiques sont fréquentes, particulièrement chez les patientes présentant une maladie initiale avancée. Cette récurrence peut se manifester précocement, dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie (voire même, pour les patientes réfractaires, durant la chimiothérapie) ou, au contraire, être plus tardive et survenir jusqu'à plusieurs années après la fin du traitement initial. Selon le moment de cette récurrence et les éventuelles

toxicités résiduelles (notamment neurologiques) de la première ligne, le choix du traitement chimiothérapique sera différent. La rechute est définie par l'apparition ou la progression de lésions radiologiques mesurables ou, le plus souvent, par une augmentation isolée du CA125 (au-delà de deux fois la valeur normale supérieure pour les patientes l'ayant normalisé ou en cas de doublement de la valeur du nadir obtenu si celui-ci est resté au-dessus des normes) (11).

Progressions tumorales précoces

Les patientes dont la maladie progresse pendant la chimiothérapie de première ligne sont dites réfractaires tandis que celles chez qui une progression tumorale survient moins de 6 mois après la fin de la chimiothérapie sont dites résistantes au platine. Ces situations sont, bien entendu, extrêmement péjoratives et le caractère palliatif de la situation retentira sur le choix du traitement car l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie devient alors l'objectif principal. En effet, les chances de réponse à une chimiothérapie comprenant du platine sont inférieures à 10% et la survie médiane est de l'ordre de 6 à 9 mois.

Si la première ligne a consisté en une association paclitaxel – carboplatine, les meilleures options consistent en une monothérapie par doxorubicine liposomale (Caelyx[®]), administrée à la dose de 40 à 50 mg/m²/4 semaine, ou par topotecan (Hycamtin[®]), avec une survie équivalente voisine de 10% à 3 ans (51). La doxorubicine liposomale présente l'avantage d'être délivrée une fois toutes les 4 semaines, ce qui limite les déplacements des patientes. Le topotecan est, quant à lui, administré 5 jours de suite en ambulatoire à raison d'un cycle toutes les 4 semaines. La fatigue est l'effet secondaire dominant de ces traitements avec un risque de mucite et de syndrome mains/pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire) pour la doxorubicine liposomale, d'alopécie et d'héματο-toxicité pour le topotecan.

D'autres drogues délivrables par voie I.V. sont également potentiellement utiles dans ce contexte défavorable et, le plus souvent, seront utilisées successivement aussi longtemps que la possibilité de délivrer une chimiothérapie demeure. Il s'agit de la gemcitabine (associée ou non au carboplatine), de l'oxaliplatine, du docetaxel, de la navelbine, etc. Malheureusement, les taux de réponse sont faibles et aucun de ces traitements n'est remboursé en Belgique dans cette indication.

De nombreuses patientes souhaitent un traitement oral, plus confortable, et deux alternatives peuvent être proposées : le cyclophosphamide oral (Endoxan[®]) selon un mode métronomique, par

exemple 2 x 50 mg/j, 14 jours sur 21 et l'étoposide oral (Vépésid®), par exemple 100 mg/j, 10 jours sur 21.

Progressions tumorales tardives

Elles sont définies comme survenant plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie et on parle alors de rechute sensible au platine. Le traitement est susceptible de prolonger significativement la survie qui atteindra le plus souvent plus du double de l'intervalle entre le diagnostic et la rechute. Le traitement chimiothérapique fera fréquemment appel à une bithérapie comprenant un sel de platine. Deux études randomisées ont démontré la supériorité de telles combinaisons en termes de survie sans progression et/ou de survie globale par rapport à une monothérapie par cisplatine ou carboplatine. Dans l'étude ICON 4 (52), l'association paclitaxel – platine a montré une amélioration de la survie globale (57% vs 50% à deux ans, $p=0,02$) et de la survie sans récurrence (13 mois vs 10 mois). Le taux de réponse global était de 66% contre 54% dans le groupe contrôle. La qualité de vie était similaire dans les 2 bras. La seconde étude (53) a, quant à elle, montré la supériorité de l'association carboplatine + gemcitabine en termes de survie sans récurrence (8,6 vs 5,8 mois) et de taux de réponse (47,2% vs 30,9%), avec une amélioration de la qualité de vie en dépit d'une toxicité hématologique plus marquée. Une autre bithérapie potentiellement intéressante, testée en phase II (54), et en cours d'évaluation en phase III vs paclitaxel - carboplatine, associe doxorubicine liposomale et carboplatine.

Outre la chimiothérapie, un traitement chirurgical peut parfois être envisagé en présence de récurrences limitées à 1 ou 2 sites chez des patientes ayant répondu complètement à une chimiothérapie antérieure et ne présentant pas d'ascite. Une chirurgie palliative est parfois requise notamment en cas d'obstruction. Quant à la radiothérapie, elle est nettement moins utilisée qu'auparavant dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, mais des indications palliatives sont parfois encore retenues.

Si une bonne réponse est obtenue avec le traitement choisi, un nouvel intervalle libre systématiquement plus court que le premier (55) sera de nouveau offert à la patiente. A la re-progression, le choix des traitements prendra en compte comme précédemment les délais avant la rechute, les toxicités résiduelles, les traitements reçus et l'espérance de vie des patientes. La littérature ne fournit pas de recommandation thérapeutique spécifique dans ce contexte.

LES NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

Malgré les progrès dans les domaines de la chirurgie et de la chimiothérapie, le taux de survie à 5 ans du cancer de l'ovaire reste décevant (Tableau II). Une des causes d'échec est l'apparition rapide d'une résistance à la chimiothérapie. D'importantes avancées dans la connaissance du fonctionnement de la cellule tumorale ont récemment ouvert la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ce chapitre est une revue de celles-ci.

Le PSC 833 (Valspodar), inhibiteur de la glycoprotéine 170 (protéine membranaire agissant comme une pompe entraînant un reflux du cytotoxique du milieu intra- vers le milieu extracellulaire) a été évalué, dans une étude randomisée de phase III, sur 762 patientes. La survie sans progression n'était pas modifiée, mais des toxicités plus importantes ont été observées chez les patientes recevant le PSC 833 en plus de la chimiothérapie (56, 57).

Le TLK 286 (Telcyta), agent qui une fois activé par la Gluthation S-Transferase (dont on connaît la concentration élevée dans les cellules tumorales) entraîne l'apoptose cellulaire, a été évalué dans plusieurs études de phase II avec des taux de réponse de 15%. Une étude de phase III est en cours, l'étude ASSIST1, qui compare topotecan *versus* doxorubicine *versus* TLK chez les patientes réfractaires au cisplatine (58).

Les agents de chimiothérapie manquent de spécificité et ne font pas la distinction entre les cellules tumorales et les cellules non tumorales, ce qui peut entraîner parfois une toxicité importante. Les thérapeutiques ciblées, décrites ci-dessous, sont, quant à elles, des molécules agissant de manière spécifique sur un récepteur membranaire qui régule l'apoptose, l'angiogenèse, la prolifération cellulaire ou l'adhésion cellulaire.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR sont les produits «ciblés» les plus utilisés. Il y aurait 70% de surexpression de l'EGFR dans le cancer de l'ovaire. Les produits étudiés sont le gefitinib (Iressa®) avec plusieurs études de phase II montrant des taux de réponse de 3 à 25% chez les patientes réfractaires aux sels de platine et l'erlotinib (Tarceva®).

Le trastuzumab (Herceptine®), anticorps monoclonal ciblant l'EGFR2 (= Her2-Neu ou C-erbB2), est une arme thérapeutique importante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant l'EGFR2. Dans le cancer de l'ovaire, par contre, son intérêt semble plus restreint au vu d'un pourcentage de surexpression de l'EGFR2 faible (11% des cancers de l'ovaire) et des taux de réponse (7% en maladie avancée) observés (59).

Le STI571 (imatinib ou Glivec®) est une petite molécule, active dans les GIST (tumeurs stromales du tube digestif) et la leucémie myéloïde chronique où elle inhibe BCR-ABL. Elle inhibe également PDGFR (PDGF Receptor) et c-kit et on retrouve une surexpression de ces récepteurs dans 70% des cellules séreuses ovariennes normales ou tumorales. Une étude de phase II est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du STI571 dans le cancer de l'ovaire (60, 61).

Le bevacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal ciblant VEGF, a été évalué chez des patientes multitraitées et un taux de réponse de 16% a été observé (62). Le GOG l'étudie, actuellement, en première ligne, en association avec la chimiothérapie.

Les oligonucléotides antisens sont des molécules qui 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 (63); Isis 3521 (Affitak) dirigé contre la protéine kinase C (64, 65).

Le BAY43-9006 (sorafenib ou Nexavar®), inhibiteur de l'enzyme raf-kinase, a donné des réponses intéressantes chez des patientes réfractaires au cisplatine (66).

Le PS341 (bortezomib ou Velcade®) est un inhibiteur des protéasomes, enzymes complexes participant à la régulation de la division cellulaire. En association avec des sels de platine, des résultats préliminaires encourageants ont été observés chez des patientes en récurrence (67, 68).

De nombreux autres produits sont à l'étude, notamment l'ET-743 (Trabectidine) (69), le pemetrexed (Alimta®) (70), le paclitaxel polyglumex (Xyotax) (71), les épothilones (72) et les nouveaux inhibiteurs de la topo-isomérase I (73).

CONCLUSION

Le cancer épithélial de l'ovaire est une néoplasie pour laquelle un traitement chimiothérapeutique est le plus souvent requis, qu'il s'agisse d'un traitement adjuvant ou de première intention ou encore dans un contexte de récurrence. Actuellement, le bénéfice d'un traitement de maintenance ou de consolidation n'est pas unanimement accepté. Les sels de platine sont la colonne vertébrale des principaux schémas thérapeutiques. Le paclitaxel y est souvent associé. D'autres molécules comme la doxorubicine liposomale et le topotecan sont également fréquemment employées. Pour l'avenir, de nombreux espoirs sont placés dans des thérapeutiques

novatrices non chimiothérapeutiques faisant appel aux inhibiteurs de tyrosines kinases ou aux anticorps monoclonaux notamment.

BIBLIOGRAPHIE

- Richardson GS, Scully RE, Nikrui N, Nelson JH Jr.— Common epithelial cancer of the ovary (1/2). *N Engl J Med*, 1985, **312**, 415-424.
- Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al.— International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **95**, 105-112.
- Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial.— *Lancet*, 2002, **360**, 505-515.
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al.— Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989, **7**, 1748-1756.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al.— Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 1-6.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al.— Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 3194-3200.
- du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al.— A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **95**, 1320-1329.
- Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al.— Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, **13**, 144-148.
- du Bois A, Weber B, Rochon J, et al.— Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1127-1135.
- Bookman MA.— GOGO182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 256s.
- Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al.— Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. Gynecologic Cancer Intergroup. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 1534-1535.
- Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D.— Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006, **103**, 195-198.

13. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML, et al.— Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1454-1458.
14. Gadducci A, Zola P, Landoni F, et al.— Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol*, 1995, **58**, 42-47.
15. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al.— The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 629-634.
16. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al.— Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2489-2497.
17. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al.— Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1992, **45**, 284-289.
18. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, et al.— A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol*, 1993, **49**, 30-36.
19. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE.— A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*, 1997, **8**, 327-333.
20. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al.— Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**, 1036-1045.
21. De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, et al.— Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 2635-2642.
22. Bolis G, Danese S, Tateo S, et al.— Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, **16**, 74-78.
23. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al.— Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2460-2465.
24. Conte PF, Gadducci A, Cianci C.— Second-line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, **11**, 52-56.
25. Pecorelli S, Odicino F, Favalli G.— Consolidation therapies revisited: weekly paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, **13**, 208-211.
26. Hall GD, Brown JM, Coleman RE, et al.— Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer*, 2004, **91**, 621-626.
27. Bruzzone M, Rubagotti A, Gadducci A, et al.— Intraperitoneal carboplatin with or without interferon-alpha in advanced ovarian cancer patients with minimal residual disease at second look: a prospective randomized trial of 111 patients. G.O.N.O. Gruppo Oncologic Nord Ovest. *Gynecol Oncol*, 1997, **65**, 499-505.
28. Berek JS, Taylor PT, Gordon A, et al.— Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 3507-3516.
29. Thomas GM.— Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol*, 1993, **51**, 97-103.
30. Sorbe B.— Consolidation treatment of advanced ovarian carcinoma with radiotherapy after induction chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, **13**, 192-195.
31. Sorbe B.— Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, **13**, 278-286.
32. Kairemo KJ.— Radioimmunotherapy of solid cancers: A review. *Acta Oncol*, 1996, **35**, 343-355.
33. Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB, et al.— Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 571-578.
34. Vergote IB, Winderen M, De Vos LN, Trope CG.— Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy. *Cancer*, 1993, **71**, 2250-2260.
35. Varia MA, Stehman FB, Bundy BN, et al.— Intraperitoneal radioactive phosphorus (32P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2849-2855.
36. Hofstra LS, de Vries EG, Mulder NH, Willemse PH.— Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000, **26**, 133-143.
37. Markman M.— Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1998, **25**, 356-360.
38. de Gramont A, Demuynck B, Louvet C et al.— Survival with intraperitoneal cisplatin in advanced ovarian cancer after second-look laparotomy. *Am J Clin Oncol*, 1992, **15**, 7-11.
39. Tarraza HM Jr, Boyce CR, Smith WG, Jones MA.— Consolidation intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients following negative second-look laparotomy. *Gynecol Oncol*, 1993, **50**, 287-290.
40. Dufour P, Bergerat JP, Barats JC, et al.— Intraperitoneal mitoxantrone as consolidation treatment for patients with ovarian carcinoma in pathologic complete remission. *Cancer*, 1994, **73**, 1865-1869.
41. Barakat RR, Almadrones L, Venkatraman ES, et al.— A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as consolidation therapy in patients with Stage II-IV epithelial ovarian cancer following negative surgical assessment. *Gynecol Oncol*, 1998, **69**, 17-22.
42. Tournigand C, Louvet C, Molitor JL, et al.— Long-term survival with consolidation intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer with pathological complete remission. *Gynecol Oncol*, 2003, **91**, 341-345.
43. Topuz E, Eralp Y, Saglam S, et al.— Efficacy of intraperitoneal cisplatin as consolidation therapy in patients with pathologic complete remission following front-line therapy for epithelial ovarian cancer. Consolidative intraperitoneal cisplatin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2004, **92**, 147-151.
44. Sabbatini P, Aghajanian C, Leitao M, et al.— Intraperitoneal cisplatin with intraperitoneal gemcitabine in patients with epithelial ovarian cancer: results of a phase I/II Trial. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**, 2962-2967.

45. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, et al.— Intraperitoneal cisplatin *versus* no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, **13**, 196-203.
46. Legros M, Dauplat J, Fleury J, et al.— High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue in patients with stage III to IV ovarian cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 1302-1308.
47. Ledermann JA, Herd R, Maraninchi D, et al.— High-dose chemotherapy for ovarian carcinoma: long-term results from the Solid Tumour Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol*, 2001, **12**, 693-699.
48. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C, et al.— High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: a multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 1309-1317.
49. Shinozuka T, Miyamoto T, Muramatsu T, et al.— High dose chemotherapy with autologous stem cell support in the treatment of patients with ovarian carcinoma: long term results for 105 patients. *Cancer*, 1999, **85**, 1555-1564.
50. Cure H, Battista C, Guastalla JP, et al.— Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell (PBSC) support as consolidation in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC): 5-year follow-up of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 5006.
51. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al.— Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin *versus* topotecan. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 3312-3322.
52. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al.— Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy *versus* conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2099-2106.
53. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al.— Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4699-4707.
54. Ferrero JM, Weber B, Geay JF, et al.— Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse : a GINECO phase II trial. *Ann Oncol*, 2006.
55. Markman M, Markman J, Webster K, et al.— Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 3120-3125.
56. Baekelandt M, Lehne G, Trope CG, et al.— Phase I/II trial of the multidrug-resistance modulator valspodar combined with cisplatin and doxorubicin in refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 2983-2993.
57. Fracasso PM, Brady MF, Moore DH, et al.— Phase II study of paclitaxel and valspodar (PSC 833) in refractory ovarian carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 2975-2982.
58. Kavanagh JJ, Gershenson DM, Choi H, et al.— Multi-institutional phase 2 study of TLK286 (TELCYTA, a glutathione S-transferase P1-1 activated glutathione analog prodrug) in patients with platinum and paclitaxel refractory or resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, **15**, 593-600.
59. 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, **21**, 283-290.
60. Druker BJ.— Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv Cancer Res*, 2004, **91**, 1-30.
61. Schmandt RE, Broaddus R, Lu KH, et al.— Expression of c-ABL, c-KIT, and platelet-derived growth factor receptor-beta in ovarian serous carcinoma and normal ovarian surface epithelium. *Cancer*, 2003, **98**, 758-764.
62. Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, Pugmire G, Burger RA.— Salvage bevacizumab (rhMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006, **102**, 140-144.
63. Barvaux VA, Lorigan P, Ranson M, et al.— Sensitization of a human ovarian cancer cell line to temozolomide by simultaneous attenuation of the Bcl-2 antiapoptotic protein and DNA repair by O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Mol Cancer Ther*, 2004, **3**, 1215-1220.
64. 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**, 3357-3363.
65. Mullen P, McPhillips F, MacLeod K, et al.— Antisense oligonucleotide targeting of Raf-1: importance of raf-1 mRNA expression levels and raf-1-dependent signaling in determining growth response in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**, 2100-2108.
66. 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, **64**, 7099-7109.
67. Dupont J, Aghajanian C, Sabbatini P, Spriggs DR.— New agents for the treatment of ovarian cancer: the next generation. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, **15**, 252-257.
68. Bazzaro M, Lee MK, Zoso A, et al.— Ubiquitin-proteasome system stress sensitizes ovarian cancer to proteasome inhibitor-induced apoptosis. *Cancer Res*, 2006, **66**, 3754-3763.
69. Sessa C, De Braud F, Perotti A, et al.— Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1867-1874.
70. Smith I.— Phase II studies of pemetrexed in metastatic breast and gynecologic cancers. *Oncology (Williston Park)*, 2004, **18**, 63-65.
71. Singer JW, Shaffer S, Baker B, et al.— Paclitaxel polyglumex (XYOTAX; CT-2103): an intracellularly targeted taxane. *Anticancer Drugs*, 2005, **16**, 243-254.
72. Larkin JM, Kaye SB.— Epothilones in the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, **15**, 691-702.
73. Dark GG, Calvert AH, Grimshaw R, et al.— Randomized trial of two intravenous schedules of the topoisomerase I inhibitor liposomal lurtotecan in women with relapsed epithelial ovarian cancer: a trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1859-1866.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. B. Sautois, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.