

## DOSSIER THÉMATIQUE : ANTIANGIOGÉNIQUES ET CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

### Nouveaux antiangiogéniques : état de la recherche

#### *Update on novel antiangiogenic compounds*

Anne Jouinot, Chantal Dreyer, Mohamed Bouattour, Marie-Paule Sablin, Éric Raymond, Sandrine Faivre  
Hôpital Beaujon, Service de Cancérologie, 100, boulevard du Général Leclerc, F-92110 Clichy  
sandrine.faivre@bjn.aphp.fr

#### ■ Résumé

Les antiangiogéniques de 2<sup>e</sup> génération sont, pour la majorité, des inhibiteurs de récepteurs tyrosine-kinase membranaires dont nous retenons, dans cet article, les composés ayant atteint les phases II ou III randomisées. Leur rôle consiste, soit à améliorer la puissance d'inhibition sur des cibles déjà validées (VEGFR,

PDGFR, KIT), soit à étendre leur spectre d'inhibition envers des cibles supplémentaires telles que FGFR, RET ou EGFR. En dehors de leurs propriétés sur le plan biologique, les chances de succès de ces nouveaux composés reposent également sur le choix judicieux des pathologies auxquelles ils s'adresseront.

#### Mots-clés

FGFR, RET, EGFR

#### ■ Abstract

The second generation of antiangiogenics mainly includes membrane tyrosine kinase receptor inhibitors. This chapter summarizes clinical results of compounds that reached phase II and/or randomized phase III clinical trials. The aims of these agents are to improve the inhibition on validated targets (VEGFR,

PDGFR, KIT) or to enlarge the spectrum of inhibition toward additional targets including FGFR, RET or EGFR. Beside intrinsic biological properties, the selection of appropriate disease appears critical to ensure future success in the development of those novel compounds.

#### Keywords

FGFR, RET, EGFR

#### ■ Introduction

Il y a quarante ans, Folkman avait émis l'hypothèse que l'angiogenèse est une condition requise à la croissance tumorale et que les traitements visant à inhiber l'angiogenèse tumorale seraient en mesure de bloquer le développement tumoral [1]. Durant les dix dernières années, les résultats cliniques ont permis de valider ce concept, et il est maintenant établi que l'angiogenèse joue un rôle majeur dans la survie, la croissance, la capacité d'invasion et de dissémination des cellules tumorales. En outre, l'utilisation d'agents antiangiogéniques ciblant la vascularisation tumorale a

constitué un progrès majeur en fournissant de nouvelles options thérapeutiques pour plusieurs types de tumeurs, antérieurement orphelines de traitement médical efficace [2,3].

La course contre la montre pour la découverte des inhibiteurs de l'angiogenèse a débuté dans les années 80, conduisant à l'un des succès les plus frappants dans le développement des thérapies anticancéreuses. Initialement, les molécules antiangiogéniques ont été identifiées sur leur capacité à inhiber d'une part, la prolifération des cellules endothéliales *in vitro* et, d'autre part, l'angiogenèse *in vivo*. Ultérieurement, l'identification des médiateurs moléculaires de l'angiogenèse, tels que le facteur de croissance

de l'endothélium vasculaire (VEGF, vascular endothelial growth factor) – l'un des facteurs proangiogéniques essentiels – a ouvert la voie à un ciblage plus sélectif de cette voie de signalisation. Le bevacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, a été le premier médicament développé exclusivement comme un inhibiteur de l'angiogenèse, et a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) pour le cancer colorectal (CCR) métastatique en février 2004 aux États-Unis et celui de l'Agence Européenne du Médicament (EMA, European Medicines Agency) en janvier 2005 en Europe. Par la suite, le bevacizumab a démontré une activité dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé et dans le cancer du sein métastatique. Entre temps, le blocage d'une ou plusieurs isoformes des récepteurs du VEGF (VEGFR) s'est révélé être une autre source de progrès majeur dans l'ère des thérapies ciblées. L'utilisation de sorafenib et de sunitinib qui inhibent l'activité de multiples tyrosines-kinases, telles que VEGFR et les récepteurs du facteur de croissance des dérivés plaquettaires (PDGFR, Platelet derived growth factor receptors), a radicalement transformé l'histoire naturelle de certaines maladies comme le cancer du rein à cellules claires (CRCC) métastatique et le carcinome hépatocellulaire (CHC) et les tumeurs endocrines pancréatiques, qui étaient, jusque-là, considérées comme réfractaires à la plupart des traitements médicaux [4].

En marge du succès de ces médicaments, des centaines d'autres molécules ayant des cibles variées et des propriétés antiangiogéniques ont fait l'objet d'études précliniques puis d'essais cliniques aboutissant à des résultats inégaux, la plupart de ces molécules n'ayant pu démontrer d'efficacité constante. Actuellement, 1 136 essais cliniques, dont 158 essais de phase III randomisés avec divers agents antiangiogéniques sont en cours dans le monde, incluant 332 essais en Europe (la mise à jour de l'ensemble des essais cliniques est disponible sur le site <http://www.ClinicalTrials.Gov>).

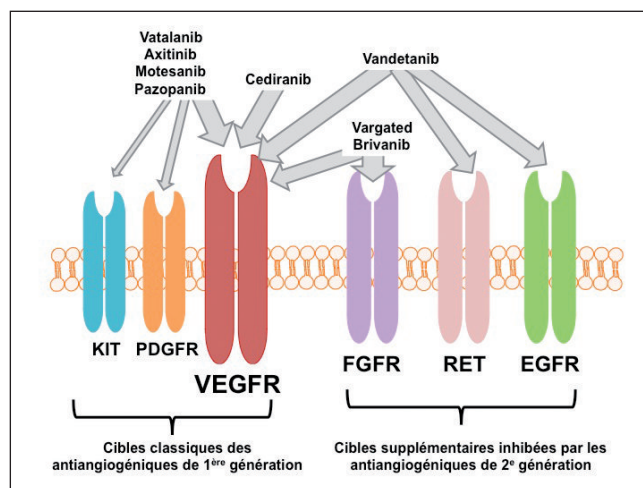


Figure 1

La plupart des nouveaux antiangiogéniques ont la propriété d'être des inhibiteurs de multiples kinases ayant une activité contre les récepteurs du facteur de croissance EGFR (epidermal growth factor) ou les récepteurs HER2, FGFR (fibroblast growth factor receptor), les récepteurs MET du facteur de croissance des hépatocytes (HGF, hepatocyte growth factor receptor, encodé par le protooncogène *met*), les récepteurs tyrosines-kinases encodés par le proto-oncogène RET (rearranged during transfection) ou autres kinases, en plus de leur activité inhibitrice de VEGF/VEGFR et/ou PDGFR (Fig. 1). Ces médicaments sont destinés à élargir l'activité clinique des inhibiteurs actuels de VEGF/VEGFR et/ou neutraliser les mécanismes connus de résistance au bevacizumab, sunitinib et sorafenib dans les tumeurs chez l'homme [5]. Parmi les nombreuses molécules en cours d'investigation, nous avons résumé les résultats des principaux antiangiogéniques de

Tableau 1. Principaux antiangiogéniques de 2<sup>e</sup> génération ayant atteint les phases II/III et leurs cibles

| Composés inhibiteurs de TK | Compagnie               | Type d'essai/Site tumoral   | Principales cibles moléculaires  |
|----------------------------|-------------------------|---|----------------------------------|
| Vatalanib (PTK/ZK 222584)  | Novartis/Bayer Schering | Phase III : CRC<br>Phase II : GIST, NSCLC, MM<br>Phase I/II : PC, GBM | VEGFR-1, -2, -3<br>PDGFR, KIT    |
| Vandetanib ZD6474          | AstraZeneca             | Phase III : NSCLC<br>Phase II : MBC, CRC                              | VEGFR- 2, -3,<br>EGFR, RET       |
| Axitinib AG013736          | Pfizer                  | Phase II : RCC, thyroid cancer, PC, NSCLC, MBC                        | VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, KIT      |
| Cediranib AZD2171          | AstraZeneca             | Phase II : NSCLC  | VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, KIT      |
| Motesanib AMG706           | Amgen                   | Phase III : NSCLC<br>Phase II : thyroid cancer                        | VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, KIT, RET |
| Pazopanib GW786034         | GlaxoSmith-Kline        | Phase III : RCC<br>Phase II : STS                                     | VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, KIT      |
| Vargatef BIBF 1120         | Boehringer              | Phase II : NSCLC, CRC, ovarian cancer                                 | VEGFR-1, -2, -3,<br>FGF, PDGF    |
| Brivanib BMS-582664        | BMS                     | Phase II : NSCLC, CRC, ovarian cancer                                 | VEGFR-1, -2, -3,<br>FGF, PDGF    |

CRC: colorectal cancer; GIST: gastrointestinal stromal tumor; NSCLC: non-small-cell lung cancer; PC: pancreatic cancer; MM: malignant mesothelioma; GBM: glioblastoma multiforme; MBC: metastatic breast cancer; RCC: renal-cell cancer; STS: soft tissue sarcoma

2<sup>e</sup> génération les plus avancés en développement ayant atteint les essais cliniques de phases II et/ou III (Tableau 1), afin d'offrir un aperçu des avantages et limites pour l'essor de ces nouvelles molécules.

### ■ Vatalanib (PTK787/ZK 222584)

Le vatalanib (PTK787/ZK 222584 ; Novartis, East Hanover, NJ et Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) est un composé oral dirigé essentiellement contre les 3 formes du VEGFR (VEGFR-1, -2, et -3) et à plus fortes concentrations contre PDGFR et KIT. Il a été exploré dans le cancer colorectal, en association avec le FOLFOX en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> ligne métastatique dans le cadre de 2 phases III. L'adjonction de vatalanib au FOLFOX n'a pas montré de bénéfice en survie globale dans ces 2 essais. Le vatalanib entraînait seulement un bénéfice en survie sans progression parmi les patients de mauvais pronostic avec un taux de LDH élevé à l'inclusion en effectuant une analyse groupée de ces 2 essais (n = 566 ; HR : 0,65 ; p < 0,001) [6]. Le vatalanib a également été exploré, entre autres, chez des patients atteints de GIST ou de cancer bronchique mais n'a jamais pu démontrer de bénéfice en survie sans progression ou survie globale dans une étude randomisée indépendante. Par ailleurs, ce composé présente certainement des inconvénients pharmacocinétiques avec une demi-vie courte estimée à 4,5 h, sans accumulation à l'état d'équilibre, expliquant possiblement une exposition insuffisante au médicament pouvant compromettre son potentiel d'activité. De plus, le développement clinique du vatalanib ne s'est jamais adressé à des tumeurs hautement dépendantes de l'angiogenèse (telles que le cancer du rein, le carcinome hépatocellulaire ou les tumeurs endocrines), manquant sans doute l'opportunité de mettre pleinement en valeur son activité en monothérapie.

### ■ Vandetanib (ZD6474 ; Zactima®)

Le vandetanib (Zactima® ; ZD6474 ; AstraZeneca, Macclesfield, UK) est un composé inhibant VEGFR, EGFR et RET. Son développement a été concentré sur le cancer bronchique non-à-petites cellules en association au docetaxel avec des résultats encourageants dans les phases II. Cependant, l'étude de phase III présentée à l'ASCO 2009 [7] explorant l'adjonction de vandetanib au docetaxel n'a pas atteint son objectif principal d'amélioration de la survie globale, même si elle retrouvait une amélioration de la réponse objective et de la survie sans progression, qui n'étaient pas les objectifs principaux de l'étude.

Dans une phase III randomisée proposée à des patients atteints de cancer bronchique prétraité, le vandetanib n'a pas montré de supériorité par rapport au gefitinib en termes de survie sans progression (objectif principal) ou de survie globale (objectif secondaire). D'autres phases III sont en cours avec le vandetanib associé à la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique.

L'écueil principal est la politique pharmaceutique de développement initial du vandetanib qui s'est adressée aux tumeurs les plus fréquentes en termes de marché potentiel (cancer bronchique, cancer du sein et cancer du côlon), dépendantes seulement partiellement de l'angiogenèse, sans concentrer les efforts sur des tumeurs plus rares, mais hautement dépendantes de l'angiogenèse, avec des chances de succès plus élevées. À ce titre, des résultats préliminaires suggèrent que le vandetanib pourrait être efficace dans les cancers de la thyroïde [8].

### ■ Axitinib (AG013736)

Axitinib (AG-013736; Pfizer, New York, NY, USA) est un puissant inhibiteur de VEGFR, PDGFR et KIT. L'axitinib a montré de l'activité en monothérapie dans le cancer du rein avancé, sans résistance croisée apparente avec les autres antiangiogéniques puisque des réponses ont été décrites chez des patients en échec du sunitinib ou du sorafenib [9]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la diarrhée, l'hypertension et l'asthénie. L'axitinib est actuellement exploré dans une phase III randomisée dans ce contexte.

Par ailleurs, l'axitinib a été testé chez des patients atteints de cancer de la thyroïde, avec 30 % de réponses objectives (dans différents sous-types histologiques) et 38 % de maladies stables pendant au moins 4 mois, avec une survie sans progression de 18,1 mois [10]. Une étude pharmacodynamique couplée montre que le traitement par axitinib induit une élévation (x 2,8) des concentrations plasmatiques de VEGF et une diminution de celles de VEGFR2, VEGFR3 et KIT (-32 %, -35 % et -13 % respectivement), suggérant une inhibition plus marquée envers VEGFR par rapport à KIT, ce qui contraste avec les effets inhibiteurs du sunitinib par exemple.

L'adjonction d'axitinib à la gemcitabine a été explorée dans les cancers du pancréas localement avancés ou métastatiques, avec une tendance à améliorer la survie globale en phase II sans pour autant atteindre la significativité en phase III. L'axitinib a montré des résultats encourageants en phase II dans les formes avancées de cancers bronchiques NPC et de cancer du sein. Même si l'axitinib présente des propriétés antitumorales indéniables, la question stratégique principale pour l'avenir est son positionnement par rapport au sunitinib.

### ■ Cediranib (AZD2171, Recentin®)

Le cediranib (Recentin®, AZD2171, AstraZeneca, Macclesfield, UK) est un puissant inhibiteur oral de tous les sous-types de VEGFR. En monothérapie, les effets secondaires principaux sont facilement gérables et incluent l'hypertension, la diarrhée, l'asthénie et l'anorexie. Le cediranib est en cours d'exploration en combinaison avec le carboplatine + paclitaxel dans les cancers bronchiques [11] et avec le FOLFOX dans les cancers colorectaux [12], et plusieurs phases III sont en cours dans les cancers bronchiques, colorectaux, ovariens et les glioblastomes.

## ■ Motesanib (AMG706)

Le motesanib diphosphate (AMG706, Amgen Inc US, Takeda Pharmaceutical Company and Millennium Cambridge, Osaka, Japan) est un inhibiteur oral de VEGFR1-2-3, PDGFR et KIT. Il a été exploré dans les cancers de la thyroïde différenciés, induisant 14 % de réponses objectives et 67 % de stabilisations [13]. Les effets secondaires principaux sont la diarrhée, l'hypertension et l'asthénie. Le motesanib est actuellement testé en association avec le carboplatine + paclitaxel dans une phase III pour les cancers bronchiques avancés. Les formes épidermoïdes initialement incluses ont secondairement été exclues en raison de l'incidence élevée des hémoptysies, comme cela avait été constaté avec le bevacizumab.

## ■ Pazopanib (GW786034)

Le pazopanib (GW786034, GlaxoSmithKline, Brentford, UK) est un inhibiteur oral multikinase ciblant VEGFRs, PDGFR et KIT. Il a été exploré dans les formes avancées de sarcomes des tissus mous d'une part et, d'autre part, en situation préopératoire pour des cancers bronchiques où il a permis d'obtenir une modification du volume tumoral chez 87 % des patients, variant entre -86 % et + 17 % [14]. Les effets secondaires principaux comprenaient l'hypertension, l'asthénie, la décoloration cutanée et les nausées.

Une phase III en double aveugle présentée à l'ASCO 2009 [15] explorant le pazopanib contre placebo (randomisation 2 : 1) montre que le pazopanib améliore significativement la survie sans progression (objectif principal de cet essai) avec 9,2 mois contre 4,2 mois [HR : 0,46 ; 95 % ; CI : 0,34, 0,62 ;  $p < 0,0000001$ ], ce qui a conduit à son enregistrement récent dans le cadre du cancer du rein avancé. Le pazopanib est donc un composé actif qui mérite d'être davantage exploré dans les maladies sensibles aux inhibiteurs de VEGFR.

## ■ Vargatef (BIBF 1120)

Le vargatef (Boehringer Ingelheim; Ingelheim-Am-Rhein, Germany) est un inhibiteur oral de VEGFR, FGFR et PDGFR. Son spectre original contre FGFR le fait considérer comme un composé dont le mode d'action pourrait être plus large que les inhibiteurs de VEGFR de 1<sup>re</sup> génération. Il a pu être administré en combinaison avec le carboplatine + paclitaxel sans problème particulier de tolérance pour des patientes atteintes de cancers gynécologiques et bronchiques. Une phase II randomisée présentée à l'ASCO 2009 dans les cancers de l'ovaire prétraités suggère que le vargatef pourrait différer le moment de la progression [16]. Des études de phase III randomisées explorent actuellement le rôle du vargatef en combinaison avec la chimiothérapie dans les cancers bronchiques et colorectaux.

## ■ Brivanib Alaninate (BMS-582664)

Le brivanib (Bristol-Meyers Squibb, New York, NY, USA) est également un inhibiteur oral de VEGFR2-3 et FGFR2-3. Il a montré une action antiangiogénique dans des modèles précliniques de carcinome hépatocellulaire (CHC). Une phase II présentée à l'ASCO 2009 a exploré le brivanib en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> lignes pour des CHC avancés, avec des résultats encourageants pour les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable avec une survie globale de 10 mois [17]. Une étude couplée intéressante sur la recherche de biomarqueurs sanguins suggère qu'une réduction marquée du collagène IV sous brivanib est corrélée à une évolution favorable. Des essais de phase III randomisés explorent actuellement le brivanib en 1<sup>re</sup> (contre sorafenib) et 2<sup>e</sup> lignes thérapeutiques (contre placebo) chez des patients atteints de CHC avancés.

## ■ Discussion

Les antiangiogéniques ont fait la preuve de leur efficacité dans un certain nombre de tumeurs et le sorafenib, le sunitinib et le bevacizumab sont aujourd'hui utilisés en pratique courante. Ces premières molécules ont ouvert la voie au développement de nombreuses autres molécules qui sont principalement des inhibiteurs de tyrosine-kinase [18], avec les perspectives d'une inhibition plus puissante sur les cibles d'intérêt ou l'élargissement du spectre de d'efficacité, en ciblant d'autres récepteurs membranaires tels que FGFR, RET ou EGFR. Toutes ces molécules ont obtenu des résultats prometteurs dans les études précliniques mais leur activité clinique reste à démontrer en étant vigilant sur la sélection des pathologies malignes auxquelles elles doivent s'adresser.

Les effets secondaires de ces nouveaux composés sont modérés, et ils restent globalement bien mieux tolérés que les chimiothérapies conventionnelles. Ainsi, les toxicités les plus fréquentes sont l'asthénie, les toxicités digestives ainsi que l'hypertension artérielle, ces effets secondaires étant proches de ceux induits par les antiangiogéniques de 1<sup>re</sup> génération avec, toutefois, une incidence moindre de syndromes main-pied (Tableau 2). Cependant, les effets secondaires à long terme sont encore mal connus du fait du faible recul vis-à-vis de ces traitements. De même, la prudence s'impose pour associer ces traitements.

Comme pour la plupart des thérapies ciblées, il existe des mécanismes de résistance aux antiangiogéniques, encore imparfaitement compris. Un des mécanismes de cette résistance est dû à la redondance des voies de signalisation intracellulaire expliquant, en partie, l'échappement à une thérapie ne bloquant qu'une seule de ces voies de signalisation.

Plusieurs pistes de développement se présentent pour les antiangiogéniques. D'une part, comme on l'a vu, il est souvent insuffisant de cibler une voie de signalisation intracellulaire ; il est donc intéressant de développer des inhibiteurs multicibles (comme le sont le sunitinib et le sorafenib) et de rechercher des associations

**Tableau 2. Principaux effets secondaires observés avec les nouveaux antiangiogéniques (Noter la rare incidence des syndromes main-pied)**

| Composé    | Toxicité     |         |          |         |              |      |            |           |              |          |                             |
|------------|--------------|---------|----------|---------|--------------|------|------------|-----------|--------------|----------|-----------------------------|
|            | Hypertension | Fatigue | Diarrhée | Nausées | Vomissements | Rash | Somnolence | Céphalées | Douleur abdo | Anorexie | Autres                      |
| Vatalanib  | X            | X       | X        | X       | X            | X    | X          |           | X            |          | Protéinurie, myalgies       |
| Vandetanib | X            | X       | X        | X       |              | X    |            |           |              | X        | Prolongation QTc, toux      |
| Axitinib   | X            | X       | X        | X       | X            |      | X          |           |              | X        | Mucite                      |
| Cediranib  | X            | X       | X        | X       | X            |      |            |           | X            | X        | Dysphonie                   |
| Motesanib  | X            | X       | X        | X       |              | X    | X          | X         | X            | X        | Perte de poids              |
| Pazopanib  | X            | X       | X        | X       | X            |      |            | X         |              |          | Dépigmentation, protéinurie |
| Vargatef   | X            | X       | X        | X       | X            | X    |            |           | X            |          |                             |
| Brivanib   | X            | X       |          |         |              |      | X          |           |              |          | Prolongation QTc            |

synergiques de plusieurs thérapies ciblées ou d'antiangiogéniques et de chimiothérapie conventionnelle.

D'autre part, les antiangiogéniques posent le problème de leur évaluation, plusieurs études ayant montré que les critères RECIST, utilisés habituellement pour évaluer les chimiothérapies cytotoxiques, étaient mal adaptés à ces traitements ciblés [19]. Les critères plus récents de Choi ont donc été élaborés sur l'utilisation de l'imatinib dans les GIST mais nécessitent d'être explorés sur des cohortes importantes de patients traités par antiangiogéniques. De même, des critères tels que la durée de stabilisation ou la survie sans progression mériteraient d'être considérés comme des critères d'évaluation plus importants que le taux de réponse objective, basé sur les critères RECIST.

Enfin, de nombreux travaux cherchent à mettre en évidence des facteurs biologiques ou moléculaires prédictifs de réponse, afin de pouvoir mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ces thérapies [20]. Ceci sera particulièrement important pour positionner ces nouveaux antiangiogéniques par rapport à ceux déjà validés, en intégrant les caractéristiques individuelles de chaque patient, à l'initiation du traitement médical, mais aussi au moment des résistances acquises.

Au total, les antiangiogéniques représentent donc une famille de molécules en plein développement. Ces molécules sont amenées à être prescrites de plus en plus fréquemment et dans un nombre croissant d'indications, seules ou en association. Des critères prédictifs de réponse à ces traitements restent à développer pour optimiser leur future utilisation, en positionnant les nouvelles molécules par rapport à celles de 1<sup>re</sup> génération.

## ■ Références

- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971;285:1182-6.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-6.
- Ferrara N and Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438:967-74.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007;4:273-86.
- Bouattour M, Dreyer C, Faivre S, Raymond E. New antiangiogenic compounds and strategies in clinical development. *International Oncology Updates: Present and future for antiangiogenic therapies in cancer*. Permalyer Barcelona 2010;63-84.
- Major P, Trarbach T, Lenz H, et al. A meta-analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III studies in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK/ZK to determine clinical benefit on progression-free survival (PFS) in high LDH pts. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:18S(abstract3529).
- Herbst RS, Sun Y, Korfee S, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). *J Clin Oncol* 2009;27:18S (Abstract 8003).
- Wells S, You YN, Lakhani C, et al. A phase II trial of ZD6474 in patients with hereditary metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:18S (Abstract 5533).
- Dutcher JP, Wilding G, Hudes GR, et al. Sequential axitinib (AG-013736) therapy of patients (pts) with metastatic clear cell renal cancer (RCC) refractory to sunitinib and sorafenib, cytokines and sorafenib, or sorafenib alone. *J Clin Oncol* 2008;26:15S (Abstract 5127).
- Laurie SA, Gauthier I, Arnold A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1871-8.
- Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histological subtypes of advanced thyroid cancers: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4708-13.
- Chen E, Jonker D, Gauthier I, et al. Phase I study of cediranib in combination with oxaliplatin and infusional 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1481-6.

13. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al For the Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359:31-42.
14. Altorki N, Guarino M, Lee P et al. Preoperative treatment with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): A proof-of-concept phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:15S (Abstract7557).
15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.
16. Ledermann JA, Rustin GJ, Hackshaw A, et al. A randomized phase II placebo-controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2009;27:15S (Abstract 5501).
17. Raoul JL, Finn RS, Kang YK, et al. An open-label phase II study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:15S (Abstract 4577).
18. Le Tourneau C, Faivre S and Raymond E. New development in multitargeted therapy for patients with solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2008;34:37-48.
19. Faivre SJ, Bouattour M, Dreyer C, Raymond E. Sunitinib in hepatocellular carcinoma: redefining appropriate dosing, schedule, and activity end points. *J Clin Oncol* 2009 Dec 10;27(35):e248-50; author reply e251-2. Epub 2009 Nov 9.
20. Bouattour M, Dreyer C, Faivre S, Raymond E. Evaluation of antiangiogenic effects: biomarkers and functional imaging. *International Oncology Updates: Present and future for antiangiogenic therapies in cancer*. Permalyer Barcelona 2010;63-84.