

であった。グレード3の有害事象が3例あり、グレード4の有害事象はなかった。グレード3の有害事象には、たん白尿、腸せん孔が含まれた。腸せん孔はBevacizumabによる治療の前に7回デバルキング手術が行われた患者一人において5サイクルのBevacizumab治療後に起きた。

6.3.6 子宮頸癌

過去に平均3回の治療を受けた6人の難治性の子宮頸癌の患者について、5-FUあるいはCapecitabineとBevacizumabを併用した臨床試験が行われた²²⁷⁾。5-FUとの併用の患者が5人(83%)、Capecitabineとの併用の患者が1人(17%)であった。完全寛解、部分寛解あるいは症状の安定が患者の67%で観察された。無増悪期間の中央値は4.3箇月であった。

6.3.7 肝臓癌

進行性肝臓癌についてGemcitabineあるいはOxaliplatinとBevacizumabを併用して用いるフェーズII試験が、登録された33人のうち30人の患者で行われた²²⁸⁾。適応患者は病理学的に測定可能な切除不能あるいは転移性の肝臓癌の患者である。14日を1サイクルとして1サイクルでは、Bevacizumab(10 mg/kg)が単独で1日目に投与された。2サイクルあるいはそれ以上のサイクルでは、Bevacizumab(10 mg/kg)が1日及び15日目に投与され、Gemcitabine(1000 mg/m²)に続いてOxaliplatin(85 mg/m²)が2日及び15日目に投与された。客観的な奏効率は20%であり、27%の患者が安定した症状を示した。生存期間の中央値は9.6箇月、無増悪期間の中央値は5.3箇月であった。3箇月と6箇月における無増悪期間の比率はそれぞれ70%と48%であった。グレード3から4の最も共通する有害事象は、血球減少/好中球減少、一過性のアミノ基転移酵素の上昇、せん孔であった。

6.3.8 膵癌

胃あるいは胃食道接合部膵癌の患者34人についてIrinotecan, Cisplatin+BevacizumabのフェーズII試験が行われた。進行及び生存期間の中央値はそれぞれ8.3箇月及び12.3箇月であった。全奏効率は65%であった²²⁹⁾。

6.3.9 悪性神経膠腫

再発性のグレード3から4の悪性神経膠腫患者32人についてBevacizumabとIrinotecanを併用

したフェーズII試験が行われた²³⁰⁾。レントゲン写真によると奏効率が63%でみられた。無増悪生存期間の中央値は23週であった。6箇月における無増悪生存率及び全生存率はそれぞれ38%と72%であった。

6.3.10 原発部位が不明の癌

原発部位が不明の癌患者47人に対してBevacizumabとErlotinibを併用したフェーズII試験が行われた²³¹⁾。5人及び29人の患者がそれぞれ部分寛解及び最良の効果で病勢安定を示した。生存期間の中央値は7.4箇月であり、患者の33%が1年生存した。

6.4 IMC-1C11

IMC-1C11はVEGFR2に対するキメラ抗体である。肝転移性結腸直腸癌の患者14人におけるフェーズI試験が行われた²³²⁾。グレード3あるいは4の有害事象はみられなかった。4人の患者で4週間、1人の患者で28週間にわたり症状の安定がみられた。7人の患者で抗キメラ抗体の存在(2人は中和抗体)がみられた。

6.5 Cetuximab

Cetuximab(IMC-225)は、EGFR(HER1)の細胞外ドメインに対するヒト化モノクローナル抗体である。臨床試験の結果をまとめたものをTable 2に示す。

6.5.1 結腸直腸癌

Irinotecanと併用した大規模フェーズII試験が行われた²³³⁾。Irinotecanでは反応しない結腸直腸癌の患者329人はIrinotecan+Cetuximab(218人) Cetuximab単独(111人)を投与された。併用による治療の患者における奏効率は単独治療よりも高かった(22.9%対10.8%)。無増悪期間の中央値は有意に併用による治療のほうが高かった(4.1箇月対1.5箇月)。生存期間の中央値は併用による治療のほうが高かった(8.6箇月対6.9箇月)。有害事象の頻度は併用による治療のほうが高かったが、重症度及び発症率はIrinotecan単独で予測されるものと同様であった。CetuximabはアメリカFDAによりこの適応症で2004年2月認可された。そしてスイス、アイスランド、ノルウェー、欧州連合の国でも認可された。

同様にIrinotecanでは反応しない結腸直腸癌の患者57人に対してCetuximabのフェーズII試験

Table 2 Cetuximabを用いた癌の臨床試験

レジメン	フェーズ	化学療法による治療歴	対象疾患	結果	文献
CT Irinotecan+CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	22.9%対10.8% (奏功率), 4.1 箇月対1.5 箇月(無増悪期間の中央値), 8.6 箇月対6.9 箇月(生存期間の中央値), 併用治療が有効	233
CT+Carboplastin	II	治療歴あり	鼻咽癌	11.7% (部分寛解), 48.3% (病勢の安定), 11.7% (全奏功率)	242
Gemcitabine + Carboplatin + CT	I/II	未治療	非小細胞肺癌	28.6% (部分寛解), 60% (病勢の安定), 165 日(無増悪期間の中央値), 310 日(生存期間の中央値)	250
CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	57 人のうち5人(部分寛解), 57 人のうち21人(病勢が安定するかやや有効)	234
Irinotecan/5-FU/Follic acid + CT	不明	未治療	結腸直腸癌	21 人のうち14人(奏功が確認), 21 人のうち6人(病勢が安定), 9.9 箇月(無増悪期間の中央値), 33 箇月(生存期間の中央値)	235
Irinotecan+CT	不明	治療歴あり	結腸直腸癌	5.1 箇月(寛解期間), 60 人のうち12人(部分寛解), 50% (腫瘍の成長の制御率), 3.1 箇月(無増悪生存期間の中央値), 6 箇月(全生存期間の中央値)	237
CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	12.4% (奏功率), 1.4 箇月(無増悪生存期間の中央値), 6.6 箇月(生存期間の中央値)	239
Capecitabine/Oxaliplatin+CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	40 人のうち1人(完全寛解), 40 人のうち7人(部分寛解), 40 人のうち11人(病勢が安定), 20% (全奏功率), 47.5% (病状の制御率), 3 箇月(無増悪期間の中央値), 10.7 箇月(生存期間の中央値)	240
Platinum+CT	II	治療歴あり	頭頸部扁平上皮癌	50% (病状制御率), 10% (奏功率), 85 日(無増悪期間の中央値), 183 日(全生存期間の中央値)	244
Irinotecan+CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	25.4% (奏功率), 38.2% (最良の効果が病勢が安定した患者の割合), 63.6% (腫瘍の制御率), 4.7 箇月(無増悪期間の中央値), 9.8 箇月(生存期間の中央値)	236
Carboplatin + Paclitaxel+CT	I/II	未治療	非小細胞肺癌	5 箇月(無増悪期間の中央値), 11 箇月(生存期間の中央値), 40% (1年の生存率), 16% (2年の生存率), 31 人のうち8人(客観的な奏功)	249

セツキシマブ “Cetuximab” (CT)

Table 2 続き

レジメン	フェーズ	化学療法による治療歴	対象疾患	結果	文献
Cisplatin Cisplatin+CT	III	不明	頭頸部扁平 上皮癌	2.7 箇月対 4.2 箇月(無増悪生存期間の中央値), 8.0 箇月対 9.2 箇月(全生存期間の中央値), 10% 対 26% (客観的な奏功率), 0.78% (患者の増悪 危険率の比) 併用治療が有効	245
Cisplatin/Carboplatin+5-FU+ CT	I/II	不明	頭頸部扁平 上皮癌	36% (全奏功率)	246
CT CTによる治療で病状が進行し た患者に CT+Platinum	II	治療歴あり	頭頸部扁平 上皮癌	13% (CT 単独における奏功率), 46% (CT 単独 における病勢制御率), 70 日(CT 単独における 無増悪期間の中央値), 0% (CT+Platinum にお ける奏功率), 70% (CT+Platinum における病 勢制御率), 178 日(CT+Platinum における全生 存期間の中央値)	247
Cisplatin + CT	II	治療歴あり	頭頸部扁平 上皮癌	20%, 7.4 箇月, 11.7 箇月(過去に Cisplatin/ Paclitaxel の治療を受けた患者における客観的 な奏功率, 奏功期間の中央値, 全生存期間の中 央値), 18%, 4.2 箇月, 6.1 箇月(過去に Cisplatin /5-FU の治療を受けた患者における客観的な奏 功率, 奏功期間の中央値, 全生存期間の中央値), 6%, 4.1 箇月, 4.3 箇月(過去に Platinum の治 療を受けた患者における客観的な奏功率, 奏功 期間の中央値, 全生存期間の中央値)	243
Gemcitabine+CT	II	治療歴あり	膵臓癌	61 人のうち 5 人(部分寛解), 61 人のうち 26 人 (病勢の安定化), 3.8 箇月(増悪期間の中央値), 7.1 箇月(生存期間の中央値), 12% (1 年の無増 悪期間の中央値), 31.7% (1 年の全生存率)	241
Irinotecan+LFA+CT	II	治療歴なし	胃あるいは 胃食道接合 部腺癌	44.1% (完全奏功率), 8 箇月(無増悪期間の中央 値), 55.3% (11 箇月後における生存率)	251

が行われた²³⁴⁾。5人の患者で部分寛解がみられ、21人の患者で病勢が安定するかやや有効であった。過去に治療を受けたことのない転移性結腸直腸癌の患者21人に対してIrinotecan/5-FU/Folinic acid + Cetuximabの臨床試験が行われた²³⁵⁾。14人の患者で奏功が確認され、6人で病勢が安定した。無増悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ9.9箇月及び33箇月であった。

OxaliplatinあるいはIrinotecanによる治療で難治性の転移性結腸直腸癌の患者55人に対してIrinotecanとCetuximabの併用のフェーズII試験が行われた²³⁶⁾。奏効率は25.4%で、38.2%の患者が最良の効果で病勢が安定した。全体における腫瘍の制御率は63.6%であった。無増悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ4.7箇月及び9.8箇月であった。

Irinotecanを含めた複数の化学療法剤による治療に対して難治性の転移性結腸直腸癌の患者60人に対してIrinotecanとCetuximabの併用による臨床試験が行われた²³⁷⁾。寛解期間が5.1箇月で部分寛解が12人の患者でみられた。腫瘍の成長の制御率は50%であった。無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ3.1箇月及び6箇月であった。

標準的な細胞傷害化学療法とGefitinibあるいはErlotinibの併用による治療を受けたことがある転移性結腸直腸癌の患者24人に対してCetuximabの臨床試験が行われた²³⁸⁾。部分あるいは完全奏功は認められなかったが、3人の患者でやや有効であり、72%の患者で病勢が安定した。全患者における無増悪生存期間は5.1箇月であった。

Irinotecan, Oxaliplatin, Fluoropyrimidineによる治療に対して難治性でVEGF受容体陽性の転移性結腸直腸癌の患者346人に対してCetuximabのフェーズII試験が行われた²³⁹⁾。奏効率は12.4%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ1.4箇月及び6.6箇月であった。

Oxaliplatinを基にした化学療法の後進行した転移性結腸直腸癌の患者40人に対してCapecitabine/OxaliplatinとCetuximabの併用によるフェーズII試験が行われた²⁴⁰⁾。1人の患者で完全寛解及び7人の患者で部分寛解が得られ、全体の客観的奏効率は20%であった。11人の患者で病勢が安定化し、病状の制御率は47.5%であった。無増悪期間

及び生存期間の中央値はそれぞれ3箇月及び10.7箇月であった。

6.5.2 膵臓癌

過去に化学療法の治療を受けたことがない進行性あるいは転移性の膵臓癌患者61人に対してCetuximabとGemcitabineを併用したフェーズII試験が行われた²⁴¹⁾。5人の患者で部分寛解がみられ、26人の患者で病勢が安定した。疾患の増悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.8箇月及び7.1箇月であった。1年の無増悪生存率及び全生存率はそれぞれ12%及び31.7%であった。

6.5.3 鼻咽腔癌

CetuximabとCarboplatinとの併用のフェーズII試験が、過去にPlatininによる長期にわたる治療で病勢が改善しなかった再発性あるいは転移性の鼻咽腔癌の患者に対し行われた²⁴²⁾。Cetuximabは最初400 mg/m² 続いて毎週250 mg/m² 投与された。Carboplatinはカルバートの式に基づいて3週間ごとに最大8サイクル投与された。59人の有効性が評価可能な患者のうち、7人が部分寛解(11.7%)、29人が病勢安定(48.3%)、23人で病勢の進行がみられ(38.3%)、全奏効率は11.7%であった。全患者において、無増悪期間の中央値は81日、生存期間の中央値は233日であった。Cetuximabに関連したグレード3から4の有害事象は全有害事象の31.7%であった。

6.5.4 頭頸部扁平上皮癌

Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受け病勢が安定したかあるいは進行した頭頸部扁平上皮癌の患者76人及びPlatinumを基にした治療で病勢が進行した患者54人に対してCetuximabとCisplatinとの併用のフェーズII試験が行われた²⁴³⁾。Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受けて病勢が安定した患者及び病勢が進行した患者のそれぞれ20%及び18%で客観的な奏功がみられた。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者においては6%で客観的な奏功がみられた。Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受けて病勢が安定した患者及び病勢が進行した患者における奏効期間の中央値はそれぞれ7.4箇月及び4.2箇月であった。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者における奏効期間の中央値は4.1箇月であった。

Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受けて病勢が安定した患者及び病勢が進行した患者における全生存期間の中央値はそれぞれ11.7箇月及び6.1箇月であった。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者における全生存期間の中央値は4.3箇月であった。

Platinumを基にした治療に不応性の再発性あるいは転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者96人の患者に対してPlatinumを基にした治療とCetuximabの併用のフェーズII試験が行われた²⁴⁴⁾。病状制御率は50%であり、奏効率は10%であった。無増悪期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ85日及び183日であった。

再発性/転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者117人に対してCisplatin±CetuximabのフェーズIII試験が行われた²⁴⁵⁾。Cisplatinにより治療を受けた患者及びCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者における無増悪生存期間の中央値はそれぞれ2.7箇月及び4.2箇月であった。Cisplatinによる治療を受けた患者に対するCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者の増悪危険率は0.78%であった。Cisplatinにより治療を受けた患者及びCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者における全生存期間の中央値はそれぞれ8.0箇月及び9.2箇月であった。Cisplatinにより治療を受けた患者及びCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者における客観的な奏効率はそれぞれ10%及び26%であった。

再発性/転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者53人に対してCisplatinあるいはCarboplatinとCetuximab, 5-FUのフェーズI/II試験が行われた²⁴⁶⁾。全奏効率は36%であった。

Platinumによる治療に対して不応性の再発性/転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者103人に対してCetuximabによる治療を行い、その中で病状が進行した患者53人についてはCetuximabとPlatinumを併用した治療が行われた²⁴⁷⁾。Cetuximab単独治療の患者における奏効率及び病状制御率はそれぞれ13%及び46%であった。無増悪期間の中央値は70日であった。CetuximabとPlatinumを併用した治療の患者における客観的な奏効率及び病状制御率はそれぞれ0%及び26%であった。全生存期間の中央値は178日であった。

6.5.5 非小細胞肺癌

過去に少なくとも1度化学療法剤による治療を受けた難治性あるいは進行性の非小細胞肺癌の患者66人に対するCetuximab単独のフェーズII試験が行われた²⁴⁸⁾。Cetuximabは1週目に400 mg/m²、続いて毎週250 mg/m²が投与され、1サイクルは4週間であった。奏効率は4.5%であり、安定した病勢を示した患者の割合は30.3%であった。無増悪期間の中央値は2.3箇月であり、生存期間の中央値は8.9箇月であった。なお、安定した病勢を示した患者の割合及び生存期間の中央値はPemetrexed, Docetaxol及びErlotinibの治療を受けた同様の患者のグループの値と同等と思われた。化学療法剤未投与のEGFR陽性ステージIVの非小細胞肺癌の患者31人に対するPaclitaxel及びCarboplatinとCetuximabを併用したフェーズI/II試験が行われた²⁴⁹⁾。Carboplatinはカルバートの式に基づきPaclitaxel (225 mg/m²)と共に3週間ごとに投与された。CetuximabはPaclitaxelとCarboplatin投与1週間前に400 mg/m²投与され、その後毎週250 mg/m²投与された。最も共通なCetuximabに関連した有害事象は発疹であり、患者の84%にみられた。そのうちグレード3は13%であった。客観的な奏効が8人の患者でみられた。無増悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ5箇月及び11箇月であった。1年及び2年の生存率はそれぞれ40%及び16%であった。

化学療法剤による治療を受けたことがなくEGF受容体陽性のステージIVの非小細胞肺癌の患者35人に対するGemcitabine及びCarboplatinとCetuximabを併用したフェーズI/II試験が行われた²⁵⁰⁾。35人の患者に3週間を1サイクルとしてCetuximab, Carboplatin, Gemcitabineが合計で264回投与された。Cetuximabは最初の週に400 mg/m²、その後毎週400 mg/m²投与された。Carboplatinはカルバートの式に基づきGemcitabineは400 mg/m²1日目に3日目に3週間ごとに投与された。Cetuximabに関連した有害事象は座瘡様発疹、感皮症、無力症及び皮膚疾患、粘膜炎/口内炎、発熱/悪寒、悪心/嘔吐であり、そのほとんどは軽度から中程度であった。10人が部分寛解(28.6%)、21人が安定した症状を示した。無増悪期間の中央値は165日であり、生存期間の中央値は310日

であった。

6.5.6 腺癌

未治療の胃あるいは胃食道接合部腺癌の患者38人について Irinotecan 及び LFA と Cetiximab を併用したフェーズII試験が行われた²⁵¹⁾。完全奏功率は44.1%であった。無増悪期間の中央値は8箇月であり、11箇月後には55.3%の患者が生存していた。

6.6 Matuzumab

Matuzumabはヒト化抗EGFRモノクローナル抗体である。ステージIII BあるいはIVのEGFR陽性非小細胞肺癌患者18人に対するMatuzumabをPaclitaxelと併用したフェーズI試験が行われた²⁵²⁾。その18人には化学療法剤を未投与が9人、過去に投与が9人含まれている。Matuzumabは100, 200, 400あるいは800 mg, 続いてPaclitaxelは250 mg/m²が3週間ごとに投与された。800 mgでは最大の耐容量に達しなかった。800 mgの投与では3人の患者のうちの1人にグレード4の好中球減少が起こったが1週間以内に回復した。800 mg投与したその他の患者5人では投与量に依存した有害事象はみられなかった。グレード1/2の座瘡様発疹が14人の患者でみられ、最も頻繁にみられるMatuzumabに関連した有害事象であった。グレード2の有害事象には掻痒症、気管支痙攣、亀裂、腹痛、顔面紅潮が含まれた。奏功が18人の患者のうちの8人にみられ、1人は完全寛解した。化学療法剤による治療を受けたことがない進行性膵臓癌患者17人に対するMatuzumabとGemcitabineの併用のフェーズI試験が行われた²⁵³⁾。評価した12人の患者のうち8人で部分寛解あるいは病勢の安定がみられた。

6.7 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対する抗体

Vitaxin 及び MEDI-522 は $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対する抗体である。ステージIVの進行性癌患者14人に対して Vitaxin の臨床研究が行われた²⁵⁴⁾。1人の患者が部分寛解を示し、7人の患者で病勢が安定した。転移性の癌患者に対する Vitaxin のフェーズIの臨床試験が行われた²⁵⁵⁾。客観的な抗腫瘍反応はみられなかったが、3人の患者で病勢が安定した。各種の転移性患者に対する MEDI-522 のフェーズIの臨床試験が行われた²⁵⁶⁾。十分な耐容性を示し、目立った有害事象はみられなかった。腫瘍

における血流の改善を示唆する結果が得られた。転移性腎臓癌の患者で病勢の安定期間が延長された。一方、完全及び部分寛解はみられなかった。

6.8 EMD 121974

EMD 121974 は $\alpha_v\beta_3$ インテグリン及び $\alpha_v\beta_5$ インテグリンを阻害する環状ヌクレオチドである。EMD 121974 はフェーズI臨床試験で30から1600 mg/m² 週に2度投与された²⁵⁷⁾。その結果、投与量に限定された有害事象は示されなかった。切除不能な膵臓癌の患者89人に対するEMD 121974とGemcitabineを併用したフェーズII試験が行われた²⁵⁸⁾。EMD 121974は4週間を1サイクルとして週に2回600 mg/m²が投与された。Gemcitabine (600 mg/m²) は週に1回3週間投与された。この治療は十分耐容性で有害事象はみられなかったが、Gemcitabine単独と比較すると有効性は示されなかった。

6.9 Angiostatin

組換えヒト Angiostatin 単独のフェーズI臨床試験が行われた。組換えヒト Angiostatin (7.5~30 mg/m²) が癌患者24人に28日連続皮下注射された²⁵⁹⁾。6箇月における腫瘍径の増大が25%以下であるということにより示されるような長期間における病勢の安定性は24人の患者のうち6人でみられた。有害事象はほとんどなく、主にグレード1あるいは2の投与部位反応であった。中枢神経系転移における出血が2人の患者で起き、深部静脈血栓症が2人の患者でみられた。長期間投与(5人の患者で1年以上)ではそれ以上治療に関連した有害事象はなかった。

非小細胞肺癌の患者において Paclitaxel 及び Carboplatin と組換えヒト Angiostatin を併用したフェーズIIの試験が行われた²⁶⁰⁾。Carboplatin はカルバートの式に基づき Paclitaxel (175 mg/m²) と共に1日目に投与された。組換えヒト Angiostatin は15 mg あるいは30 mg で1日に2回投与された。サイクルは3週間ごとに繰り返され最大6箇月行われた。グレード3/4の有害事象には、倦怠感、好中球減少、呼吸困難、感染が含まれた。完全奏功率は39.1%であり、39.1%が病勢の安定を示し21.7%で病勢が進行した。無増悪期間の中央値は144日で、1年の生存率は45.8%であった。23名のうち部分寛解が39%、安定期間が39%であった。

6.10 Endostatin

組換えヒト Endostatin のフェーズ I 臨床試験では、組換えヒト Endostatin が 28 日を 1 サイクルとして 15~600 mg/m² で、進行性の固形腫瘍の患者 25 人に毎日投与された²⁶¹⁾。2 人の患者に抗腫瘍活性を示す知見が得られたが、寛解はみられなかった。他の組換えヒト Endostatin のフェーズ I 臨床試験では、組換えヒト Endostatin が 28 日を 1 サイクルとして 30~600 mg/m² で進行性固形腫瘍の患者 21 人に毎日投与された²⁶²⁾。処置は十分耐容性であり、投与量に限定された有害事象はみられなかった。また、寛解はみられなかった。

進行性神経内分泌腫瘍の患者 42 人において組換えヒト Endostatin のフェーズ II 臨床試験が行われた²⁶³⁾。組換えヒト Endostatin は 1 日当たり 60~90 mg/m² 投与された。最小限の有害事象しかみられなかった。また、部分寛解はみられなかった。進行性癌の患者 32 人に対して組換えヒト Endostatin のフェーズ I 臨床試験が行われた²⁶³⁾。客観的な寛解はみられなかったが、2 人の患者で病勢の安定が長期間みられた。

6.11 ABT-510

ABT-510 は TSP-1 の抗血管新生活性を模倣した非ペプチド類似化合物である。ABT-510 のフェーズ I 臨床試験について三つの報告がある。1 番目の報告では、進行性固形腫瘍の患者 39 人に 28 日を 1 サイクルとして ABT-510 が持続注入 (100 mg/時間) 及びボーラス注入 (1 日 1 回 100~260 mg, 1 日 2 回 50, 100 mg) により皮下に投与された²⁶⁴⁾。2 番目の報告では、進行性固形腫瘍の患者 12 人に 5-FU+LV と ABT-510 の併用で行われた²⁶⁵⁾。1 日当たり 5-FU は 90 mg/m², LV は 425 mg/m² が 4 週間ごとに 5 日間投与された。ABT-510 は 2 日目から 1 日に 2 回投与された。この併用は十分耐容性であり、毒性のプロフィールは 5-FU と LV の組み合わせと同等であった。3 番目の報告では進行性固形腫瘍の患者 13 人に Gemcitabine+Cisplatin と ABT-510 の併用で行われた²⁶⁶⁾。3 週間を 1 サイクルとして Gemcitabine (425 mg/m²) は 1 日と 8 日目, Cisplatin (425 mg/m²) は 1 日目, ABT-510 は 50 mg あるいは 100 mg で 1 日に 2 回投与された。この併用における毒性のプロフィールは Gemcitabine+Cisplatin+5-FU の併用と同等であった。部

分寛解がそれぞれ 1 人ずつ頭頸部癌, メラノーマ, 非小細胞肺癌でみられた。

6.12 VEGF-Trap

VEGF-Trap の癌に対する臨床試験の結果はまだ報告されていないので、その他の血管新生亢進により生じる疾患の治療結果について述べる。VEGF-Trap のフェーズ I 試験が黄斑変性症による脈絡膜血管新生の患者 25 人に対して行われた²⁶⁷⁾。VEGF-Trap は 0.3, 1.0, あるいは 3.0 mg/kg を単回投与後 4 週間経過観察し、その 2 週間後 3 回投与した。主要な有害事象は軽度から中程度の重症化であった。過度の網膜厚は投与量に依存して低下し、1 mg/kg の単回及び複数回投与で 40% になった。なお、視力は変化しなかった。

6.13 Aplidine

Aplidine のフェーズ I 試験が二つ報告されている。1 番目では進行性悪性腫瘍の患者 67 人に 2 週間ごとに 0.2 から 8 mg/m² で投与された²⁶⁸⁾。用量を制限する筋毒性が 6 mg/m² 投与した患者 6 人のうち 2 人でみられ、それにはグレード 2 から 3 のクレアチン・ホスホキナーゼの上昇及びグレード 1 から 2 の筋痛症、筋衰弱であった。心臓に対する有害事象はみられず、ミオシンの太いフィラメントが消失した。グレード 3 の筋肉に対する有害事象が推奨投与量である 8 mg/m² で 14 人の患者のうち 3 人でみられたが、カルニチン 1 g/kg の経口投与で容易に回復した。他の有害事象は吐き気、嘔吐、下痢、無力症そして弱い血液毒性を伴うトランスアミナーゼの上昇であった。弱い奏功及び腫瘍の安定の延長が甲状腺腫瘍の患者でみられた。2 番目では難治性固形腫瘍の患者 37 人に 3 週間ごとに 5 日間 80~1500 µg/m² が投与された²⁶⁹⁾。1350 µg/m² 及び 1500 µg/m² で用量を制限する有害事象がみられ、それには吐き気、嘔吐、筋痛症、倦怠感、皮膚発疹、下痢が含まれた。複数のサイクル投与した患者において軽度から中程度の筋肉痛、筋衰弱が見られたが、有意な神経毒性はみられなかった。試験時において病勢が進行した 9 人の患者で病勢が安定化し、非小細胞肺癌及び結腸直腸癌の患者それぞれ 1 人でやや寛解がみられた。

7. 今後の課題

7.1 抗血管新生治療薬が最大の治療効果をもたらす最適なタイミング

抗血管新生治療薬のデリバリーに伴い血管の正常化が起きる。しかし、その治療期間が短ければ治療効果が低く、逆に長ければ有害事象が発現する。したがって、最適な治療期間が存在することに注意する必要がある。VEGFR2に対する抗体を評価するマウスの研究で、血管の正常化が起きる最適な期間は約6日間続き、腫瘍の酸化及び血管周皮細胞の被覆の増加が特徴であった²⁷⁰⁾。この考えを裏付けるように、VEGF及びbFGFのシグナルをブロックする薬剤であるThalidomideで動物をその最適な期間に処理すると、腫瘍の酸化及びマウス繊維肉腫の放射線に対する反応性が増加することが示された²⁷¹⁾。このように最大限の治療効果を得るため、将来の研究は化学療法剤あるいは放射線と共に抗血管新生治療薬を投与する最適なタイミングの特定に焦点を合わせる必要がある。

7.2 抗VEGF療法における潜在的な落とし穴

VEGFを分子標的とする臨床における成功から、この治療はヒト癌の治療において有効であることが立証されている。しかし、広範囲のヒト癌に対してこの戦略が一般的に適用できるかどうかについては問題が残る。難治性乳癌におけるBevacizumab治療の有効性を調べるフェーズIII臨床試験²⁷²⁾、VEGFRチロシンキナーゼインヒビターであるSU 516の臨床試験^{273,274)}で見られるように、VEGFを標的とすることはすべてのタイプの癌について十分な治療効果を得るといふ観点では単純に満足できるものではないかもしれない。

VEGFはヒト癌の約60%で発現するかアップレギュレートされている。しかし、残りの約40%のVEGFを発現していない場合では抗VEGF療法は有効ではない²⁷⁵⁾。癌はbFGF、PDGF、EGFのようなVEGF以外の血管新生促進因子を発現して血管新生を促進する場合もある。更に、ほとんどのタイプの癌は1種類以上の血管新生促進因子を発現し、腫瘍の進行の過程においてこれら血管新生促進因子の発現が変化する²¹²⁾。VEGFを分子標的として成功している場合はあるが、抗腫瘍療法及び単独の抗VEGF療法を用いる場合には先に述べたような血管新生促進因子のうちのどれが癌において発現が充

進しているかを考慮に入れる必要がある。

7.3 抗血管新生療法の有効性を増加させる戦略

先に述べたことと関連するが、血管新生は多くの分子が関与する複雑なプロセスである。更に、そのプロセスには複数の分子が関与する可能性があり、血管が発達する間に様々な因子が異なった時間で作用する。腫瘍の血管新生におけるVEGFの重要性から、最近の治療はVEGFのブロックに主に焦点が合わされてきた。しかし、今後は他の血管新生経路も標的にすることを考える必要がある。例えば、抗HER2抗体であるTrastuzumabは複数の血管新生経路をブロックすることが最近示された²⁷⁶⁾。また、単一の増殖因子のみを標的として治療した患者では腫瘍内に変異が生じ、他の血管新生たん白質の活性化を導く。その結果、治療に対して抵抗性が生じる²⁷⁵⁾。したがって、複数の血管新生メディエーターの機能を同時に標的とする戦略が必要である。

化学療法剤による抗腫瘍効果を増大させる方法としてメトロノーム療法が注目されている。この療法は腫瘍内皮細胞に対する感受性を高めるために、化学療法剤をメトロノームのようにあるいは少量を再度にわたって投与すると、抗血管新生効果が増強されるというものである²⁷⁷⁾。このようなより治療効果の高い化学療法と抗血管新生治療薬の組み合わせにより、有害事象を最小限にした状態で最大限の治療効果が得られる可能性がある²⁷⁸⁾。

7.4 抗血管新生療法に対する抵抗性の獲得

内皮細胞は腫瘍細胞よりも遺伝的に安定であり変異が少ないため、抗血管新生療法ではこれまでの細胞傷害性化学療法を悩ませてきた遺伝子変異による抵抗性は起こりにくい。しかし、他の機構により抵抗性が起こりうる²⁷⁹⁾。これに関連して興味深い知見は、p53たん白質の変異がヒト癌の50%で観察され²⁸⁰⁾、その変異により癌が抗血管新生治療に対して抵抗性を示すようになることである²⁸¹⁾。いくつかの非臨床試験から、一つの抗血管新生治療薬よりも異なった機構を有する抗血管新生治療薬の組み合わせのほうがより効果的であり、抵抗性を抑制あるいは無効にできることが示唆されている²⁷⁹⁾。

7.5 抗血管新生治療薬の有害事象の低減

今後化学療法と抗血管新生治療薬のより治療効果の高い組み合わせが開発されると思われる。その際、安全性上の懸念（例、創傷治癒の遅延、腎臓、甲状腺

腺、肺、脳及び心臓における有害事象）が生じない程度に血管新生をブロックすることが重要となる。これまでに述べたように腫瘍における血管新生のプロセスは非常に複雑であることから、複数の経路を標的として抗血管新生治療薬を投与することが有効と思われる。また、その投与スケジュール及び投与量等については慎重に設定することにより、有害作用を誘導しないで最適な治療効果を得ることが可能になると思われる。

抗血管新生治療の最適な投薬量は将来の研究において重要な問題である。最大耐量を用いるという概念は先に述べた治療法には適用できないことが非臨床のデータから示唆されている。ある研究では、VEGF活性を抑制すると複数の器官における正常血管に有害作用が及ぼされる²⁸²⁻²⁸⁵。VEGFブロックの初期の用量漸増臨床試験では用量の増加により抗血管新生活性に直接関連する有害事象が増加する場合のあることが示唆されている^{8,9}。

7.6 適切なエンドポイントの設定

これまでの抗血管新生臨床試験において成功に導く妨げとなっている原因の一つは、投薬及び有効性を評価できる信頼性の高いエンドポイントが不足していることである。

化学療法剤の場合とは異なり生体由来の抗血管新生治療薬では投与量を制限するような毒性はほとんどみられず、その最適な有効投与量はそれまでに検討した最大投与量よりも低い可能性がある²⁸⁶。血管新生阻害により増殖を抑制しても短期間では腫瘍のサイズは低下しない。病勢の安定及び無増悪期間は適切なエンドポイントであるが、このようなエンドポイントは長いインターバルでは示されても初期の臨床試験では示すことはできない。したがって生体由来の抗血管新生治療薬において推定される生物学至適用量はフェーズIで決定され、有効性は無増悪期間及び生存に関するデータが得られる前にフェーズII/III試験で示される。そこで有効性の指標となるサロゲートマーカーが必要となるが、そのようなサロゲートマーカーに関する検討が最近行われている。

抗血管新生治療薬の投与前及び投与後組織におけるバイオマーカーの発現を調べることで抗血管新生治療薬の有効性を調べることが可能である。レーザースキニングサイトメトリー

“Laser scanning cytometry” (LSC) は研究治療薬の標的である特定のたん白質の発現、アポトーシスを受けた内皮細胞の割合、腫瘍血管密度などの血管新生に関連した組織バイオマーカーの定量的な評価に用いられる。LSCを用いたEndostatinのフェーズI臨床試験で、中間の投与レベルで治療した患者において内皮細胞死及び微小血管密度の統計的に有意な変化が起り、その中の2人は軽微な抗腫瘍反応を示した^{261,287}。しかし、繰り返しの生検を行う場合、生検を腫瘍から採取することは必ずしも容易ではないこと、生検に固有のリスクが患者にあることから非侵襲性の方法を考案する必要性が指摘されるようになった。

血管新生促進因子は癌患者の血清、血漿及び尿において検出可能であり、抗血管新生治療における血管新生促進因子の発現の変化は有効性を示す指標となる可能性がある。しかし、3例のEndostatinのフェーズI試験では、血漿あるいは尿におけるELISAを用いたVEGF、bFGF、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)あるいはE-selectinの測定値と治療効果の推移とは関連しなかった^{261,262,287,288}。血漿VEGFにおける有意な低下が転移性腎臓癌のIM862のフェーズII試験で示されたが、奏功とは相関しなかった²⁸⁹。したがって、現時点ではこれらサロゲートマーカーにより治療効果を判定することは妥当ではないように思われる。これは血管新生の不均一性によるもので、腫瘍により血管新生促進たん白質の依存度が異なり、血管新生が起こる系及びその能力も異なる。腫瘍の血管新生状態を正確に把握するには、このような個別のマーカーよりもむしろ血管新生に関与する一連のメディエーターを測定する必要がある。これは全たん白質のプロファイルが分析できるようなプロテオミクスを用いたアプローチが進歩すれば達成可能と思われる²⁹⁰。

これに関連し、血清プロテオミクスの変化によりAngiostatin, Carboplatin, Paclitaxelを用いた非小細胞肺癌の治療効果を予測する試みとして、“Surface Enhanced Laser-Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry” (SELDI-TOF MS) の有用性が報告されている²⁹¹。また、同様なプロテオーム研究で、“a disintegrin and metalloproteinase 12” (ADAM-12) のようなMMP

のレベルと疾患の程度との間に直接的な相関があり²⁹²⁾、尿中のMMPを治療の有効性のモニタリングに用いることができることが示された²⁹³⁾。

VEGFにより誘導される血液循環内皮前駆細胞の動員は腫瘍の新しい血管形成に重要な役割を果たしている^{20,294,295)}。血管新生の阻害剤は血液循環内皮前駆細胞の数を減少させ、傷害を受けた腫瘍内皮の脱落により遊離される血液循環内皮細胞を増加させる²⁹⁶⁾。これら細胞型のフローサイトメーターを用いた測定により抗血管新生治療薬の有効性が示されるかもしれない。EndostatinのフェーズII試験において、7人の患者のうち6人で、最初の2箇月以内に血液循環内皮細胞が2倍以上に増加し、そのうち5人で病勢が安定化し1人で軽微な奏功を示した。このように、進行中の生体由来の抗血管新生治療薬の試験において血液循環内皮前駆細胞及び血液循環内皮細胞数の増減が有効性の指標として有用であることが示されている。放射断層撮影法“positron emission tomography” (PET)、動的造影増強磁気共鳴イメージング“dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging” (DCE-MRI)、三次元超音波のような非侵襲的なイメージング技術により腫瘍の血流、血管の透過性の変化が解析できる。また、PETにより代謝の変化の解析ができる。フェーズI試験においてDCE-MRI及びPETによりCA4Pの抗血管新生活性が確認できた^{297,298)}。PETはEndostatinのフェーズI試験において腫瘍の血流及び腫瘍の代謝の変化の測定にも用いられたが、その有用性について統一的な見解は得られていない^{262,287,288)}。

症状の安定、無増悪期間、最終的には患者の生存のような根拠のある結果とバイオマーカーの比較によりこれら予備的な知見を確認し、バイオマーカーの候補の妥当性を綿密に評価する努力が今後も更に必要である。

おわりに

腫瘍の成長と進行において血管新生が重要な役割を果たしていることはよく知られている。それに基づいて抗血管新生治療に関する多くの非臨床及び臨床研究が行われてきた。そのなかでもBevacizumabと化学療法の組み合わせによる結腸直腸癌患者の生存の延長は典型的な成功例である。また、そ

他の血管新生阻害剤についても一部は臨床上の有効性が認められており、また、非臨床研究から多くの抗血管新生治療薬の候補が見つかった。これら抗血管新生治療薬の候補は薬剤抵抗性をほとんど誘導しないで一般的に低毒性であることから、抗血管新生治療は長期にわたる治療法として理想的なものの一つであると考えられる。今後の課題としては、異なる血管新生の阻害剤及びアプローチを組み合わせた治療法の確立、適切なエンドポイントの設定などがあげられる。これらの点が解決されれば、癌を末期の病気というよりは慢性的の病気と考えることも可能になると思われる。今後の抗血管新生治療の発展に期待したい。

謝 辞

本研究の一部は厚生科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業(H18-医薬-002)として実施されたものである。

文 献

- 1) Folkman, J.: *N Engl J Med*, 285(21), 1182-6 (1971).
- 2) Gullino, P. M.: *J Natl Cancer Inst*, 61(3), 639-43 (1978).
- 3) Fayette, J., Soria, J. C. and Armand, J. P.: *Eur J Cancer*, 41(8), 1109-16 (2005).
- 4) Rhee, J. and Hoff, P. M.: *Expert Opin Pharmacother*, 6(10), 1701-11 (2005).
- 5) Gasparini, G., Longo, R., Toi, M. and Ferrara, N.: *Nat Clin Pract Oncol*, 2(11), 562-77 (2005).
- 6) Zakarija, A. and Soff, G.: *Curr Opin Oncol*, 17(6), 578-83 (2005).
- 7) Quesada, A. R., Munoz-Chapuli, R. and Medina, M. A.: *Med Res Rev*, 26(4), 483-530 (2006).
- 8) Cobleigh, M. A., Langmuir, V. K., Sledge, G. W., Miller, K. D., Haney, L., Novotny, W. F., Reimann, J. D. and Vassel, A.: *Semin Oncol*, 30(5 Suppl 16), 117-24 (2003).
- 9) Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., Steinberg, S. M., Chen, H. X. and Rosenberg, S. A.: *N Engl J Med*, 349(5), 427-34 (2003).
- 10) Mayer, R. J.: *N Engl J Med*, 350(23), 2406-8 (2004).

- 11) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R. and Kabbinavar, F.: *N Engl J Med*, **350**(23), 2335-42 (2004).
- 12) Hudis, C. A.: *Oncology (Williston Park)*, **19**(4 Suppl 3), 26-31 (2005).
- 13) Lenz, H. J.: *Oncology (Williston Park)*, **19**(4 Suppl 3), 17-25 (2005).
- 14) Jain, R. K.: *Oncology (Williston Park)*, **19**(4 Suppl 3), 7-16 (2005).
- 15) Benouchan, M. and Colombo, B. M.: *Int J Oncol*, **27**(2), 563-71 (2005).
- 16) Harper, J. and Moses, M. A.: *Exs*, (96), 223-68 (2006).
- 17) Milkiewicz, M., Ispanovic, E., Doyle, J. L. and Haas, T. L.: *Int J Biochem Cell Biol*, **38**(3), 333-57 (2006).
- 18) Folkman, J. and Kalluri, R.: *Nature*, **427**(6977), 787 (2004).
- 19) Hanahan, D. and Folkman, J.: *Cell*, **86**(3), 353-64 (1996).
- 20) Asahara, T., Masuda, H., Takahashi, T., Kalka, C., Pastore, C., Silver, M., Kearne, M., Magner, M. and Isner, J. M.: *Circ Res*, **85**(3), 221-8 (1999).
- 21) Lyden, D., Hattori, K., Dias, S., Costa, C., Blaikie, P., Butros, L., Chadburn, A., Heissig, B., Marks, W., Witte, L., Wu, Y., Hicklin, D., Zhu, Z., Hackett, N. R., Crystal, R. G., et al.: *Nat Med*, **7**(11), 1194-201 (2001).
- 22) Rak, J., Filmus, J. and Kerbel, R. S.: *Eur J Cancer*, **32A**(14), 2438-50 (1996).
- 23) Brooks, P. C., Stromblad, S., Klemke, R., Visscher, D., Sarkar, F. H. and Chersesh, D. A.: *J Clin Invest*, **96**(4), 1815-22 (1995).
- 24) Skobe, M., Rockwell, P., Goldstein, N., Vosseler, S. and Fusenig, N. E.: *Nat Med*, **3**(11), 1222-7 (1997).
- 25) Folkman, J.: *Adv Cancer Res*, **43**, 175-203 (1985).
- 26) Cavallaro, U. and Christofori, G.: *J Neurooncol*, **50**(1-2), 63-70 (2000).
- 27) Fidler, I. J.: *J Natl Cancer Inst Monogr*, (28), 10-4 (2001).
- 28) Hasan, J., Byers, R. and Jayson, G. C.: *Br J Cancer*, **86**(10), 1566-77 (2002).
- 29) Dvorak, H. F.: *J Clin Oncol*, **20**(21), 4368-80 (2002).
- 30) Patan, S., Munn, L. L. and Jain, R. K.: *Microvasc Res*, **51**(2), 260-72 (1996).
- 31) Patan, S., Tanda, S., Roberge, S., Jones, R. C., Jain, R. K. and Munn, L. L.: *Circ Res*, **89**(8), 732-9 (2001).
- 32) Patan, S., Munn, L. L., Tanda, S., Roberge, S., Jain, R. K. and Jones, R. C.: *Circ Res*, **89**(8), 723-31 (2001).
- 33) 新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 野間誠司, 川西 徹, 早川堯夫: *医薬品研究*, **37**(10), 641-670 (2006).
- 34) Jain, R. K.: *Nat Med*, **7**(9), 987-9 (2001).
- 35) Carmeliet, P.: *Nat Med*, **6**(4), 389-95 (2000).
- 36) Jain, R. K., Schlenger, K., Hockel, M. and Yuan, F.: *Nat Med*, **3**(11), 1203-8 (1997).
- 37) Jain, R. K.: *Nat Med*, **9**(6), 685-93 (2003).
- 38) Isner, J. M.: *Nature*, **415**(6868), 234-9 (2002).
- 39) Rafii, S., Lyden, D., Benezra, R., Hattori, K. and Heissig, B.: *Nat Rev Cancer*, **2**(11), 826-35 (2002).
- 40) Duda, D. G., Cohen, K. S., Scadden, D. T. and Jain, R. K.: *Nat Protoc*, **2**(4), 805-10 (2007).
- 41) Stoll, B. R., Migliorini, C., Kadambi, A., Munn, L. L. and Jain, R. K.: *Blood*, **102**(7), 2555-61 (2003).
- 42) Jain, R. K.: *Science*, **307**(5706), 58-62 (2005).
- 43) Jain, R. K.: *Sci Am*, **271**(1), 58-65 (1994).
- 44) Bottaro, D. P. and Liotta, L. A.: *Nature*, **423**(6940), 593-5 (2003).
- 45) Semenza, G. L.: *Nat Rev Cancer*, **3**(10), 721-32 (2003).
- 46) Ferrara, N.: *Oncologist*, **9**, Suppl 1, 2-10 (2004).
- 47) Padro, T., Bieker, R., Ruiz, S., Steins, M., Retzlaff, S., Burger, H., Buchner, T., Kessler, T., Herrera, F., Kienast, J., Muller-Tidow, C., Serve, H., Berdel, W. E. and Mesters, R. M.: *Leukemia*, **16**(7), 1302-10 (2002).
- 48) Yoshiji, H., Gomez, D. E., Shibuya, M. and Thorgeirsson, U. P.: *Cancer Res*, **56**(9), 2013-6 (1996).
- 49) Guidi, A. J., Abu-Jawdeh, G., Tognazzi, K., Dvorak, H. F. and Brown, L. F.: *Cancer*, **78**(3), 454-60 (1996).
- 50) Harada, Y., Ogata, Y. and Shirouzu, K.: *Int J Clin Oncol*, **6**(5), 221-8 (2001).
- 51) Fontanini, G., Faviana, P., Lucchi, M., Boldrini, L., Mussi, A., Camacci, T., Mariani, M. A., Angeletti, C. A., Basolo, F. and Pingitore,

- R.: *Br J Cancer*, **86**(4), 558-63 (2002).
- 52) Yuan, A., Yu, C. J., Kuo, S. H., Chen, W. J., Lin, F. Y., Luh, K. T., Yang, P. C. and Lee, Y. C.: *J Clin Oncol*, **19**(2), 432-41 (2001).
- 53) Bando, H., Weich, H. A., Brokelmann, M., Horiguchi, S., Funata, N., Ogawa, T. and Toi, M.: *Br J Cancer*, **92**(3), 553-61 (2005).
- 54) Tanigawa, N., Amaya, H., Matsumura, M. and Shimomatsuya, T.: *J Clin Oncol*, **15**(2), 826-32 (1997).
- 55) Fine, B. A., Valente, P. T., Feinstein, G. I. and Dey, T.: *Gynecol Oncol*, **76**(1), 33-9 (2000).
- 56) Kim, K. J., Li, B., Winer, J., Armanini, M., Gillett, N., Phillips, H. S. and Ferrara, N.: *Nature*, **362**(6423), 841-4 (1993).
- 57) Gerber, H. P. and Ferrara, N.: *Cancer Res*, **65**(3), 671-80 (2005).
- 58) Warren, R. S., Yuan, H., Matli, M. R., Gillett, N. A. and Ferrara, N.: *J Clin Invest*, **95**(4), 1789-97 (1995).
- 59) Ignoffo, R. J.: *Am J Health Syst Pharm*, **61**(21 Suppl 5), S21-6 (2004).
- 60) Borgstrom, P., Gold, D. P., Hillan, K. J. and Ferrara, N.: *Anticancer Res*, **19**(5B), 4203-14 (1999).
- 61) Presta, L. G., Chen, H., O'Connor, S. J., Chisholm, V., Meng, Y. G., Krummen, L., Winkler, M. and Ferrara, N.: *Cancer Res*, **57**(20), 4593-9 (1997).
- 62) Fernando, N. H. and Hurwitz, H. I.: *Semin Oncol*, **30**(3 Suppl 6), 39-50 (2003).
- 63) Holash, J., Davis, S., Papadopoulos, N., Croll, S. D., Ho, L., Russell, M., Boland, P., Leidich, R., Hylton, D., Burova, E., Ioffe, E., Huang, T., Radziejewski, C., Bailey, K., Fandl, J. P., et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**(17), 11393-8 (2002).
- 64) Konner, J. and Dupont, J.: *Clin Colorectal Cancer*, **4**, Suppl 2, S81-5 (2004).
- 65) Kim, E. S., Serur, A., Huang, J., Manley, C. A., McCrudden, K. W., Frischer, J. S., Soffer, S. Z., Ring, L., New, T., Zabski, S., Rudge, J. S., Holash, J., Yancopoulos, G. D., Kandel, J. J. and Yamashiro, D. J.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**(17), 11399-404 (2002).
- 66) Huang, J., Frischer, J. S., Serur, A., Kadenhe, A., Yokoi, A., McCrudden, K. W., New, T., O'Toole, K., Zabski, S., Rudge, J. S., Holash, J., Yancopoulos, G. D., Yamashiro, D. J. and Kandel, J. J.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**(13), 7785-90 (2003).
- 67) Byrne, A. T., Ross, L., Holash, J., Nakanishi, M., Hu, L., Hofmann, J. I., Yancopoulos, G. D. and Jaffe, R. B.: *Clin Cancer Res*, **9**(15), 5721-8 (2003).
- 68) Fukasawa, M. and Korc, M.: *Clin Cancer Res*, **10**(10), 3327-32 (2004).
- 69) Inai, T., Mancuso, M., Hashizume, H., Baffert, F., Haskell, A., Baluk, P., Hu-Lowe, D. D., Shalinsky, D. R., Thurston, G., Yancopoulos, G. D. and McDonald, D. M.: *Am J Pathol*, **165**(1), 35-52 (2004).
- 70) Frischer, J. S., Huang, J., Serur, A., Kadenhe-Chiweshe, A., McCrudden, K. W., O'Toole, K., Holash, J., Yancopoulos, G. D., Yamashiro, D. J. and Kandel, J. J.: *Int J Oncol*, **25**(3), 549-53 (2004).
- 71) Lin, P., Polverini, P., Dewhirst, M., Shan, S., Rao, P. S. and Peters, K.: *J Clin Invest*, **100**(8), 2072-8 (1997).
- 72) Lin, P., Sankar, S., Shan, S., Dewhirst, M. W., Polverini, P. J., Quinn, T. Q. and Peters, K. G.: *Cell Growth Differ*, **9**(1), 49-58 (1998).
- 73) Wang, E. S., Teruya-Feldstein, J., Wu, Y., Zhu, Z., Hicklin, D. J. and Moore, M. A.: *Blood*, **104**(9), 2893-902 (2004).
- 74) Prewett, M., Huber, J., Li, Y., Santiago, A., O'Connor, W., King, K., Overholser, J., Hooper, A., Pytowski, B., Witte, L., Bohlen, P. and Hicklin, D. J.: *Cancer Res*, **59**(20), 5209-18 (1999).
- 75) Zhu, Z., Rockwell, P., Lu, D., Kotanides, H., Pytowski, B., Hicklin, D. J., Bohlen, P. and Witte, L.: *Cancer Res*, **58**(15), 3209-14 (1998).
- 76) Lu, D., Shen, J., Vil, M. D., Zhang, H., Jimenez, X., Bohlen, P., Witte, L. and Zhu, Z.: *J Biol Chem*, **278**(44), 43496-507 (2003).
- 77) Zhu, Z., Hattori, K., Zhang, H., Jimenez, X., Ludwig, D. L., Dias, S., Kussie, P., Koo, H., Kim, H. J., Lu, D., Liu, M., Tejada, R., Friedrich, M., Bohlen, P., Witte, L., et al.: *Leukemia*, **17**(3), 604-11 (2003).
- 78) Jimenez, X., Lu, D., Brennan, L., Persaud, K., Liu, M., Miao, H., Witte, L. and Zhu, Z.: *Mol Cancer Ther*, **4**(3), 427-34 (2005).
- 79) Brekken, R. A., Overholser, J. P., Stastny, V. A., Waltenberger, J., Minna, J. D. and Thorpe, P. E.: *Cancer Res*, **60**(18), 5117-24 (2000).

- 80) Kunkel, P., Ulbricht, U., Bohlen, P., Brockmann, M. A., Fillbrandt, R., Stavrou, D., Westphal, M. and Lamszus, K.: *Cancer Res*, **61**(18), 6624-8 (2001).
- 81) Hicklin, D. J., Witte, L., Zhu, Z., Liao, F., Wu, Y., Li, Y. and Bohlen, P.: *Drug Discov Today*, **6**(10), 517-528 (2001).
- 82) Zhu, Z., Bohlen, P. and Witte, L.: *Curr Cancer Drug Targets*, **2**(2), 135-56 (2002).
- 83) Arora, N., Masood, R., Zheng, T., Cai, J., Smith, D. L. and Gill, P. S.: *Cancer Res*, **59**(1), 183-8 (1999).
- 84) Veenendaal, L. M., Jin, H., Ran, S., Cheung, L., Navone, N., Marks, J. W., Waltenberger, J., Thorpe, P. and Rosenblum, M. G.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**(12), 7866-71 (2002).
- 85) Frankel, A. E.: *Clin Cancer Res*, **8**(4), 942-4 (2002).
- 86) O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M., Lane, W. S., Cao, Y., Sage, E. H. and Folkman, J.: *Cell*, **79**(2), 315-28 (1994).
- 87) Holmgren, L., O'Reilly, M. S. and Folkman, J.: *Nat Med*, **1**(2), 149-53 (1995).
- 88) Claesson-Welsh, L., Welsh, M., Ito, N., Anand-Apte, B., Soker, S., Zetter, B., O'Reilly, M. and Folkman, J.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **95**(10), 5579-83 (1998).
- 89) Lucas, R., Holmgren, L., Garcia, I., Jimenez, B., Mandriota, S. J., Borlat, F., Sim, B. K., Wu, Z., Grau, G. E., Shing, Y., Soff, G. A., Bouck, N. and Pepper, M. S.: *Blood*, **92**(12), 4730-41 (1998).
- 90) Parsons-Wingenter, P., Lwai, B., Yang, M. C., Elliott, K. E., Milaninia, A., Redlitz, A., Clark, J. I. and Sage, E. H.: *Microvasc Res*, **55**(3), 201-14 (1998).
- 91) Moser, T. L., Stack, M. S., Asplin, I., Enghild, J. J., Hojrup, P., Everitt, L., Hubchak, S., Schnaper, H. W. and Pizzo, S. V.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**(6), 2811-6 (1999).
- 92) Moser, T. L., Kenan, D. J., Ashley, T. A., Roy, J. A., Goodman, M. D., Misra, U. K., Cheek, D. J. and Pizzo, S. V.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**(12), 6656-61 (2001).
- 93) Tarui, T., Miles, L. A. and Takada, Y.: *J Biol Chem*, **276**(43), 39562-8 (2001).
- 94) Troyanovsky, B., Levchenko, T., Mansson, G., Matvijenko, O. and Holmgren, L.: *J Cell Biol*, **152**(6), 1247-54 (2001).
- 95) Griscelli, F., Li, H., Bennaceur-Griscelli, A., Soria, J., Opolon, P., Soria, C., Perricaudet, M., Yeh, P. and Lu, H.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **95**(11), 6367-72 (1998).
- 96) Wajih, N. and Sane, D. C.: *Blood*, **101**(5), 1857-63 (2003).
- 97) O'Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., Flynn, E., Birkhead, J. R., Olsen, B. R. and Folkman, J.: *Cell*, **88**(2), 277-85 (1997).
- 98) Shichiri, M. and Hirata, Y.: *Faseb J*, **15**(6), 1044-53 (2001).
- 99) Dhanabal, M., Ramchandran, R., Waterman, M. J., Lu, H., Knebelmann, B., Segal, M. and Sukhatme, V. P.: *J Biol Chem*, **274**(17), 11721-6 (1999).
- 100) Yamaguchi, N., Anand-Apte, B., Lee, M., Sasaki, T., Fukai, N., Shapiro, R., Que, I., Lowik, C., Timpl, R. and Olsen, B. R.: *Embo J*, **18**(16), 4414-23 (1999).
- 101) Kim, Y. M., Hwang, S., Kim, Y. M., Pyun, B. J., Kim, T. Y., Lee, S. T., Gho, Y. S. and Kwon, Y. G.: *J Biol Chem*, **277**(31), 27872-9 (2002).
- 102) Bergers, G., Javaherian, K., Lo, K. M., Folkman, J. and Hanahan, D.: *Science*, **284**(5415), 808-12 (1999).
- 103) Boehm, T., Folkman, J., Browder, T. and O'Reilly, M. S.: *Nature*, **390**(6658), 404-7 (1997).
- 104) Dixelius, J., Cross, M. J., Matsumoto, T. and Claesson-Welsh, L.: *Cancer Lett*, **196**(1), 1-12 (2003).
- 105) Kim, Y. M., Jang, J. W., Lee, O. H., Yeon, J., Choi, E. Y., Kim, K. W., Lee, S. T. and Kwon, Y. G.: *Cancer Res*, **60**(19), 5410-3 (2000).
- 106) Lee, S. J., Jang, J. W., Kim, Y. M., Lee, H. I., Jeon, J. Y., Kwon, Y. G. and Lee, S. T.: *FEBS Lett*, **519**(1-3), 147-52 (2002).
- 107) Abdollahi, A., Hahnfeldt, P., Maercker, C., Grone, H. J., Debus, J., Ansoerge, W., Folkman, J., Hlatky, L. and Huber, P. E.: *Mol Cell*, **13**(5), 649-63 (2004).
- 108) Eriksson, K., Magnusson, P., Dixelius, J., Claesson-Welsh, L. and Cross, M. J.: *FEBS Lett*, **536**(1-3), 19-24 (2003).
- 109) Schuch, G., Heymach, J. V., Nomi, M., Machluf, M., Force, J., Atala, A., Eder, J. P.,

- Jr., Folkman, J. and Soker, S.: *Cancer Res*, **63**(23), 8345-50 (2003).
- 110) Taddei, L., Chiarugi, P., Brogelli, L., Cirri, P., Magnelli, L., Raugei, G., Ziche, M., Granger, H. J., Chiarugi, V. and Ramponi, G.: *Biochem Biophys Res Commun*, **263**(2), 340-5 (1999).
- 111) Furumatsu, T., Yamaguchi, N., Nishida, K., Kawai, A., Kunisada, T., Namba, M., Inoue, H. and Ninomiya, Y.: *J Biochem (Tokyo)*, **131**(4), 619-26 (2002).
- 112) Olsson, A. K., Johansson, I., Akerud, H., Einarsson, B., Christofferson, R., Sasaki, T., Timpl, R. and Claesson-Welsh, L.: *Cancer Res*, **64**(24), 9012-7 (2004).
- 113) Wickstrom, S. A., Alitalo, K. and Keski-Oja, J.: *Cancer Res*, **62**(19), 5580-9 (2002).
- 114) Karumanchi, S. A., Jha, V., Ramchandran, R., Karihaloo, A., Tsiokas, L., Chan, B., Dhanabal, M., Hanai, J. I., Venkataraman, G., Shriver, Z., Keiser, N., Kalluri, R., Zeng, H., Mukhopadhyay, D., Chen, R. L., et al.: *Mol Cell*, **7**(4), 811-22 (2001).
- 115) Lawler, J. W., Slayter, H. S. and Coligan, J. E.: *J Biol Chem*, **253**(23), 8609-16 (1978).
- 116) Rastinejad, F., Polverini, P. J. and Bouck, N. P.: *Cell*, **56**(3), 345-55 (1989).
- 117) Good, D. J., Polverini, P. J., Rastinejad, F., Le Beau, M. M., Lemons, R. S., Frazier, W. A. and Bouck, N. P.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **87**(17), 6624-8 (1990).
- 118) Lawler, J.: *J Cell Mol Med*, **6**(1), 1-12 (2002).
- 119) Taraboletti, G., Roberts, D., Liotta, L. A. and Giavazzi, R.: *J Cell Biol*, **111**(2), 765-72 (1990).
- 120) Bagavandoss, P. and Wilks, J. W.: *Biochem Biophys Res Commun*, **170**(2), 867-72 (1990).
- 121) Taraboletti, G., Belotti, D. and Giavazzi, R.: *Exs*, **61**, 210-3 (1992).
- 122) Tolsma, S. S., Volpert, O. V., Good, D. J., Frazier, W. A., Polverini, P. J. and Bouck, N.: *J Cell Biol*, **122**(2), 497-511 (1993).
- 123) Jimenez, B., Volpert, O. V., Crawford, S. E., Febbraio, M., Silverstein, R. L. and Bouck, N.: *Nat Med*, **6**(1), 41-8 (2000).
- 124) Nor, J. E., Mitra, R. S., Sutorik, M. M., Mooney, D. J., Castle, V. P. and Polverini, P. J.: *J Vasc Res*, **37**(3), 209-18 (2000).
- 125) Asch, A. S., Liu, I., Briccetti, F. M., Barnwell, J. W., Kwakye-Berko, F., Dokun, A., Goldberger, J. and Pernambuco, M.: *Science*, **262**(5138), 1436-40 (1993).
- 126) Dawson, D. W., Pearce, S. F., Zhong, R., Silverstein, R. L., Frazier, W. A. and Bouck, N. P.: *J Cell Biol*, **138**(3), 707-17 (1997).
- 127) Lawler, J., Weinstein, R. and Hynes, R. O.: *J Cell Biol*, **107**(6 Pt 1), 2351-61 (1988).
- 128) Ashton, A. W., Cheng, Y., Helisch, A. and Ware, J. A.: *Circ Res*, **94**(6), 735-42 (2004).
- 129) Gao, A. G., Lindberg, F. P., Finn, M. B., Blystone, S. D., Brown, E. J. and Frazier, W. A.: *J Biol Chem*, **271**(1), 21-4 (1996).
- 130) Freyberg, M. A., Kaiser, D., Graf, R., Vischer, P. and Friedl, P.: *Biochem Biophys Res Commun*, **271**(3), 584-8 (2000).
- 131) Lawler, J., Miao, W. M., Duquette, M., Bouck, N., Bronson, R. T. and Hynes, R. O.: *Am J Pathol*, **159**(5), 1949-56 (2001).
- 132) Rodriguez-Manzaneque, J. C., Lane, T. F., Ortega, M. A., Hynes, R. O., Lawler, J. and Iruela-Arispe, M. L.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**(22), 12485-90 (2001).
- 133) Bergers, G., Brekken, R., McMahon, G., Vu, T. H., Itoh, T., Tamaki, K., Tanzawa, K., Thorpe, P., Itohara, S., Werb, Z. and Hanahan, D.: *Nat Cell Biol*, **2**(10), 737-44 (2000).
- 134) Haviv, F., Bradley, M. F., Kalvin, D. M., Schneider, A. J., Davidson, D. J., Majest, S. M., McKay, L. M., Haskell, C. J., Bell, R. L., Nguyen, B., Marsh, K. C., Surber, B. W., Uchic, J. T., Ferrero, J., Wang, Y. C., et al.: *J Med Chem*, **48**(8), 2838-46 (2005).
- 135) Maeshima, Y., Manfredi, M., Reimer, C., Holthaus, K. A., Hopfer, H., Chandamuri, B. R., Kharbanda, S. and Kalluri, R.: *J Biol Chem*, **276**(18), 15240-8 (2001).
- 136) Hamano, Y., Zeisberg, M., Sugimoto, H., Lively, J. C., Maeshima, Y., Yang, C., Hynes, R. O., Werb, Z., Sudhakar, A. and Kalluri, R.: *Cancer Cell*, **3**(6), 589-601 (2003).
- 137) Maeshima, Y., Sudhakar, A., Lively, J. C., Ueki, K., Kharbanda, S., Kahn, C. R., Sonenberg, N., Hynes, R. O. and Kalluri, R.: *Science*, **295**(5552), 140-3 (2002).
- 138) Sudhakar, A., Sugimoto, H., Yang, C., Lively, J., Zeisberg, M. and Kalluri, R.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**(8), 4766-71 (2003).
- 139) Moses, M. A., Wiederschain, D., Wu, I., Fernandez, C. A., Ghazizadeh, V., Lane, W.

- S., Flynn, E., Sytkowski, A., Tao, T. and Langer, R.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96** (6), 2645-50 (1999).
- 140) Feldman, L. and Rouleau, C.: *Microvasc Res*, **63**(1), 41-9 (2002).
- 141) Kern, B. E., Balcom, J. H., Antoniu, B. A., Warshaw, A. L. and Fernandez-del Castillo, C.: *J Gastrointest Surg*, **7**(8), 961-8; discussion 969 (2003).
- 142) Egeblad, M. and Werb, Z.: *Nat Rev Cancer*, **2**(3), 161-74 (2002).
- 143) Fang, J., Shing, Y., Wiederschain, D., Yan, L., Butterfield, C., Jackson, G., Harper, J., Tamvakopoulos, G. and Moses, M. A.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**(8), 3884-9 (2000).
- 144) Heissig, B., Hattori, K., Friedrich, M., Rafii, S. and Werb, Z.: *Curr Opin Hematol*, **10**(2), 136-41 (2003).
- 145) Mook, O. R., Frederiks, W. M. and Van Noorden, C. J.: *Biochim Biophys Acta*, **1705** (2), 69-89 (2004).
- 146) Nelson, A. R., Fingleton, B., Rothenberg, M. L. and Matrisian, L. M.: *J Clin Oncol*, **18**(5), 1135-49 (2000).
- 147) Moses, M. A., Sudhalter, J. and Langer, R.: *Science*, **248**(4961), 1408-10 (1990).
- 148) Moses, M. A. and Langer, R.: *J Cell Biochem*, **47**(3), 230-5 (1991).
- 149) Moses, M. A.: *Stem Cells*, **15**(3), 180-9 (1997).
- 150) Takigawa, M., Nishida, Y., Suzuki, F., Kishi, J., Yamashita, K. and Hayakawa, T.: *Biochem Biophys Res Commun*, **171**(3), 1264-71 (1990).
- 151) Hayakawa, T., Yamashita, K., Tanzawa, K., Uchijima, E. and Iwata, K.: *FEBS Lett*, **298** (1), 29-32 (1992).
- 152) Murphy, A. N., Unsworth, E. J. and Stetler-Stevenson, W. G.: *J Cell Physiol*, **157**(2), 351-8 (1993).
- 153) Stetler-Stevenson, W. G. and Seo, D. W.: *Trends Mol Med*, **11**(3), 97-103 (2005).
- 154) Seo, D. W., Li, H., Guedez, L., Wingfield, P. T., Diaz, T., Salloum, R., Wei, B. Y. and Stetler-Stevenson, W. G.: *Cell*, **114**(2), 171-80 (2003).
- 155) Murphy, G., Houbrechts, A., Cockett, M. I., Williamson, R. A., O'Shea, M. and Docherty, A. J.: *Biochemistry*, **30**(33), 8097-102 (1991).
- 156) Muskett, F. W., Frenkiel, T. A., Feeney, J., Freedman, R. B., Carr, M. D. and Williamson, R. A.: *J Biol Chem*, **273**(34), 21736-43 (1998).
- 157) Fernandez, C. A., Butterfield, C., Jackson, G. and Moses, M. A.: *J Biol Chem*, **278**(42), 40989-95 (2003).
- 158) O'Reilly, M. S., Wiederschain, D., Stetler-Stevenson, W. G., Folkman, J. and Moses, M. A.: *J Biol Chem*, **274**(41), 29568-71 (1999).
- 159) Zucker, S., Cao, J. and Chen, W. T.: *Oncogene*, **19**(56), 6642-50 (2000).
- 160) Coussens, L. M., Fingleton, B. and Matrisian, L. M.: *Science*, **295**(5564), 2387-92 (2002).
- 161) Wen, W., Moses, M. A., Wiederschain, D., Arbiser, J. L. and Folkman, J.: *Cancer Res*, **59**(24), 6052-6 (1999).
- 162) Levi, E., Fridman, R., Miao, H. Q., Ma, Y. S., Yayon, A. and Vlodavsky, I.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**(14), 7069-74 (1996).
- 163) Frater-Schroder, M., Risau, W., Hallmann, R., Gautschi, P. and Bohlen, P.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **84**(15), 5277-81 (1987).
- 164) Gearing, A. J., Beckett, P., Christodoulou, M., Churchill, M., Clements, J., Davidson, A. H., Drummond, A. H., Galloway, W. A., Gilbert, R., Gordon, J. L. and et al.: *Nature*, **370**(6490), 555-7 (1994).
- 165) Brooks, P. C., Silletti, S., von Schalscha, T. L., Friedlander, M. and Cheresch, D. A.: *Cell*, **92**(3), 391-400 (1998).
- 166) Silletti, S., Kessler, T., Goldberg, J., Boger, D. L. and Cheresch, D. A.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**(1), 119-24 (2001).
- 167) Ciardiello, F. and Tortora, G.: *Clin Cancer Res*, **7**(10), 2958-70 (2001).
- 168) Kim, E. S., Khuri, F. R. and Herbst, R. S.: *Curr Opin Oncol*, **13**(6), 506-13 (2001).
- 169) Mendelsohn, J.: *J Clin Oncol*, **20**(18 Suppl), 1S-13S (2002).
- 170) Wu, X., Rubin, M., Fan, Z., DeBlasio, T., Soos, T., Koff, A. and Mendelsohn, J.: *Oncogene*, **12**(7), 1397-403 (1996).
- 171) Mandal, M., Adam, L., Mendelsohn, J. and Kumar, R.: *Oncogene*, **17**(8), 999-1007 (1998).
- 172) Petit, A. M., Rak, J., Hung, M. C., Rockwell, P., Goldstein, N., Fendly, B. and Kerbel, R. S.: *Am J Pathol*, **151**(6), 1523-30 (1997).

- 173) Prewett, M. C., Hooper, A. T., Bassi, R., Ellis, L. M., Waksal, H. W. and Hicklin, D. J.: *Clin Cancer Res*, 8(5), 994-1003 (2002).
- 174) Brooks, P. C., Montgomery, A. M., Rosenfeld, M., Reisfeld, R. A., Hu, T., Klier, G. and Cheresch, D. A.: *Cell*, 79(7), 1157-64 (1994).
- 175) Kim, S., Bell, K., Mousa, S. A. and Varner, J. A.: *Am J Pathol*, 156(4), 1345-62 (2000).
- 176) Sipkins, D. A., Cheresch, D. A., Kazemi, M. R., Nevin, L. M., Bednarski, M. D. and Li, K. C.: *Nat Med*, 4(5), 623-6 (1998).
- 177) Senger, D. R., Perruzzi, C. A., Streit, M., Koteliansky, V. E., de Fougères, A. R. and Detmar, M.: *Am J Pathol*, 160(1), 195-204 (2002).
- 178) Mitjans, F., Meyer, T., Fittschen, C., Goodman, S., Jonczyk, A., Marshall, J. F., Reyes, G. and Piulats, J.: *Int J Cancer*, 87(5), 716-23 (2000).
- 179) Matsumoto, K. and Nakamura, T.: *Cancer Sci*, 94(4), 321-7 (2003).
- 180) Cao, D. J., Guo, Y. L. and Colman, R. W.: *Circ Res*, 94(9), 1227-34 (2004).
- 181) Colman, R. W., Jameson, B. A., Lin, Y., Johnson, D. and Mousa, S. A.: *Blood*, 95(2), 543-50 (2000).
- 182) Zhang, J. C., Claffey, K., Sakthivel, R., Darzynkiewicz, Z., Shaw, D. E., Leal, J., Wang, Y. C., Lu, F. M. and McCrae, K. R.: *Faseb J*, 14(15), 2589-600 (2000).
- 183) Colman, R. W., Pixley, R. A., Sainz, I. M., Song, J. S., Isordia-Salas, I., Muhamed, S. N., Powell, J. A., Jr. and Mousa, S. A.: *J Thromb Haemost*, 1(1), 164-70 (2003).
- 184) Espinola, R. G., Uknis, A., Sainz, I. M., Isordia-Salas, I., Pixley, R., DeLa Cadena, R., Long, W., Agelan, A., Gaughan, J., Adam, A. and Colman, R. W.: *Am J Pathol*, 165(3), 969-76 (2004).
- 185) Stewart, J. M.: *Peptides*, 25(3), 527-32 (2004).
- 186) Wohlfart, P., Dedio, J., Wirth, K., Scholkens, B. A. and Wiemer, G.: *J Pharmacol Exp Ther*, 280(2), 1109-16 (1997).
- 187) Figueroa, C. D., Marchant, A., Novoa, U., Forstermann, U., Jarnagin, K., Scholkens, B. and Muller-Esterl, W.: *Hypertension*, 37(1), 110-120 (2001).
- 188) Watanabe, K., Hasegawa, Y., Yamashita, H., Shimizu, K., Ding, Y., Abe, M., Ohta, H., Imagawa, K., Hojo, K., Maki, H., Sonoda, H. and Sato, Y.: *J Clin Invest*, 114(7), 898-907 (2004).
- 189) Broggin, M., Marchini, S. V., Galliera, E., Borsotti, P., Taraboletti, G., Erba, E., Sironi, M., Jimeno, J., Faircloth, G. T., Giavazzi, R. and D'Incalci, M.: *Leukemia*, 17(1), 52-9 (2003).
- 190) Taraboletti, G., Poli, M., Dossi, R., Manenti, L., Borsotti, P., Faircloth, G. T., Broggin, M., D'Incalci, M., Ribatti, D. and Giavazzi, R.: *Br J Cancer*, 90(12), 2418-24 (2004).
- 191) Gordon, M. S., Margolin, K., Talpaz, M., Sledge, G. W., Jr., Holmgren, E., Benjamin, R., Stalter, S., Shak, S. and Adelman, D.: *J Clin Oncol*, 19(3), 843-50 (2001).
- 192) Margolin, K., Gordon, M. S., Holmgren, E., Gaudreault, J., Novotny, W., Fyfe, G., Adelman, D., Stalter, S. and Breed, J.: *J Clin Oncol*, 19(3), 851-6 (2001).
- 193) Takahashi, Y., Kitadai, Y., Bucana, C. D., Cleary, K. R. and Ellis, L. M.: *Cancer Res*, 55(18), 3964-8 (1995).
- 194) Takahashi, Y., Tucker, S. L., Kitadai, Y., Koura, A. N., Bucana, C. D., Cleary, K. R. and Ellis, L. M.: *Arch Surg*, 132(5), 541-6 (1997).
- 195) Kabbinnavar, F., Hurwitz, H. I., Fehrenbacher, L., Meropol, N. J., Novotny, W. F., Lieberman, G., Griffing, S. and Bergsland, E.: *J Clin Oncol*, 21(1), 60-5 (2003).
- 196) Saltz, L. B., Cox, J. V., Blanke, C., Rosen, L. S., Fehrenbacher, L., Moore, M. J., Maroun, J. A., Ackland, S. P., Locker, P. K., Pirog, N., Elfring, G. L. and Miller, L. L.: *N Engl J Med*, 343(13), 905-14 (2000).
- 197) Kabbinnavar, F. F., Schulz, J., McCleod, M., Patel, T., Hamm, J. T., Hecht, J. R., Mass, R., Perron, B., Nelson, B. and Novotny, W. F.: *J Clin Oncol*, 23(16), 3697-705 (2005).
- 198) Kabbinnavar, F. F., Hambleton, J., Mass, R. D., Hurwitz, H. I., Bergsland, E. and Sarkar, S.: *J Clin Oncol*, 23(16), 3706-12 (2005).
- 199) de Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., et al.: *J Clin Oncol*, 18(16), 2938-47 (2000).
- 200) Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R.

- F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R. K., Williamson, S. K., Findlay, B. P., Pitot, H. C. and Alberts, S. R.: *J Clin Oncol*, **22**(1), 23-30 (2004).
- 201) Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., O'Dwyer, P. J., Mitchell, E. P., Alberts, S. R., Schwartz, M. A. and Benson, A. B., 3rd: *J Clin Oncol*, **25**(12), 1539-44 (2007).
- 202) Emmanouilides, C., Sfakiotaki, G., Androulakis, N., Kalbakis, K., Christophylakis, C., Kalykaki, A., Vamvakas, L., Kotsakis, A., Agelaki, S., Diamandidou, E., Touroutoglou, N., Chatzidakis, A., Georgoulis, V., Mavroudis, D. and Souglakos, J.: *BMC Cancer*, **7**, 91 (2007).
- 203) Scappaticci, F. A., Fehrenbacher, L., Cartwright, T., Hainsworth, J. D., Heim, W., Berlin, J., Kabbinavar, F., Novotny, W., Sarkar, S. and Hurwitz, H.: *J Surg Oncol*, **91**(3), 173-80 (2005).
- 204) Chen, H. X., Mooney, M., Boron, M., Vena, D., Mosby, K., Grochow, L., Jaffe, C., Rubinstein, L., Zwiebel, J. and Kaplan, R. S.: *J Clin Oncol*, **24**(21), 3354-60 (2006).
- 205) Giantonio, B. J., Levy, D. E., O'Dwyer P. J., Meropol, N. J., Catalano, P. J. and Benson, A. B., 3rd: *Ann Oncol*, **17**(9), 1399-403 (2006).
- 206) Lonser, R. R., Glenn, G. M., Walther, M., Chew, E. Y., Libutti, S. K., Linehan, W. M. and Oldfield, E. H.: *Lancet*, **361**(9374), 2059-67 (2003).
- 207) Rini, B. I. and Small, E. J.: *J Clin Oncol*, **23**(5), 1028-43 (2005).
- 208) Shuin, T., Kondo, K., Torigoe, S., Kishida, T., Kubota, Y., Hosaka, M., Nagashima, Y., Kitamura, H., Latif, F., Zbar, B., et al.: *Cancer Res*, **54**(11), 2852-5 (1994).
- 209) Rini, B. I., Halabi, S., Taylor, J., Small, E. J. and Schilsky, R. L.: *Clin Cancer Res*, **10**(8), 2584-6 (2004).
- 210) Hainsworth, J. D., Sosman, J. A., Spigel, D. R., Edwards, D. L., Baughman, C. and Greco, A.: *J Clin Oncol*, **23**(31), 7889-96 (2005).
- 211) Brown, L. F., Berse, B., Jackman, R. W., Tognazzi, K., Guidi, A. J., Dvorak, H. F., Senger, D. R., Connolly, J. L. and Schnitt, S. J.: *Hum Pathol*, **26**(1), 86-91 (1995).
- 212) Relf, M., LeJeune, S., Scott, P. A., Fox, S., Smith, K., Leek, R., Moghaddam, A., Whitehouse, R., Bicknell, R. and Harris, A. L.: *Cancer Res*, **57**(5), 963-9 (1997).
- 213) Sledge, G. W., Jr.: *Semin Oncol*, **29**(3 Suppl 11), 104-10 (2002).
- 214) Foekens, J. A., Peters, H. A., Grebenchtchikov, N., Look, M. P., Meijer-van Gelder, M. E., Geurts-Moespot, A., van der Kwast, T. H., Sweep, C. G. and Klijn, J. G.: *Cancer Res*, **61**(14), 5407-14 (2001).
- 215) Miller, K. D., Chap, L. I., Holmes, F. A., Cobleigh, M. A., Marcom, P. K., Fehrenbacher, L., Dickler, M., Overmoyer, B. A., Reimann, J. D., Sing, A. P., Langmuir, V. and Rugo, H. S.: *J Clin Oncol*, **23**(4), 792-9 (2005).
- 216) Scott, L. J.: *Drugs*, **67**(12), 1793-9 (2007).
- 217) Ramaswamy, B., Elias, A. D., Kelbick, N. T., Dodley, A., Morrow, M., Hauger, M., Allen, J., Rhoades, C., Kendra, K., Chen, H. X., Eckhardt, S. G. and Shapiro, C. L.: *Clin Cancer Res*, **12**(10), 3124-9 (2006).
- 218) Rugo, H. S.: *Oncologist*, **9**, Suppl 1, 43-9 (2004).
- 219) Johnson, D. H., Fehrenbacher, L., Novotny, W. F., Herbst, R. S., Nemunaitis, J. J., Jablons, D. M., Langer, C. J., DeVore, R. F., 3rd, Gaudreault, J., Damico, L. A., Holmgren, E. and Kabbinavar, F.: *J Clin Oncol*, **22**(11), 2184-91 (2004).
- 220) Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., Lilienbaum, R. and Johnson, D. H.: *N Engl J Med*, **355**(24), 2542-50 (2006).
- 221) Herbst, R. S. and Sandler, A. B.: *Oncologist*, **9**, Suppl 1, 19-26 (2004).
- 222) Herbst, R. S., Johnson, D. H., Mininberg, E., Carbone, D. P., Henderson, T., Kim, E. S., Blumenschein, G., Jr., Lee, J. J., Liu, D. D., Truong, M. T., Hong, W. K., Tran, H., Tsao, A., Xie, D., Ramies, D. A., et al.: *J Clin Oncol*, **23**(11), 2544-55 (2005).
- 223) Itakura, J., Ishiwata, T., Shen, B., Kornmann, M. and Korc, M.: *Int J Cancer*, **85**(1), 27-34 (2000).
- 224) Seo, Y., Baba, H., Fukuda, T., Takashima, M. and Sugimachi, K.: *Cancer*, **88**(10), 2239-45 (2000).
- 225) Kindler, H. L., Friberg, G., Singh, D. A., Locker, G., Nattam, S., Kozloff, M., Taber, D. A., Karrison, T., Dachman, A., Stadler,

- W. M. and Vokes, E. E.: *J Clin Oncol*, **23** (31), 8033-40 (2005).
- 226) Monk, B. J., Han, E., Josephs-Cowan, C. A., Pugmire, G. and Burger, R. A.: *Gynecol Oncol*, **102**(2), 140-4 (2006).
- 227) Wright, J. D., Viviano, D., Powell, M. A., Gibb, R. K., Mutch, D. G., Grigsby, P. W. and Rader, J. S.: *Gynecol Oncol*, **103**(2), 489-93 (2006).
- 228) Zhu, A. X., Blaszkowsky, L. S., Ryan, D. P., Clark, J. W., Muzikansky, A., Horgan, K., Sheehan, S., Hale, K. E., Enzinger, P. C., Bhargava, P. and Stuart, K.: *J Clin Oncol*, **24**(12), 1898-903 (2006).
- 229) Shah, M. A., Ramanathan, R. K., Ilson, D. H., Levnor, A., D'Adamo, D., O'Reilly, E., Tse, A., Trocola, R., Schwartz, L., Capanu, M., Schwartz, G. K. and Kelsen, D. P.: *J Clin Oncol*, **24**(33), 5201-6 (2006).
- 230) Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., Herndon, J. E., 2nd, Dowell, J. M., Reardon, D. A., Quinn, J. A., Rich, J. N., Sathornsumetee, S., Gururangan, S., Wagner, M., Bigner, D. D., Friedman, A. H. and Friedman, H. S.: *Clin Cancer Res*, **13**(4), 1253-9 (2007).
- 231) Hainsworth, J. D., Spigel, D. R., Farley, C., Thompson, D. S., Shipley, D. L. and Greco, F. A.: *J Clin Oncol*, **25**(13), 1747-52 (2007).
- 232) Posey, J. A., Ng, T. C., Yang, B., Khazaeli, M. B., Carpenter, M. D., Fox, F., Needle, M., Waksal, H. and LoBuglio, A. F.: *Clin Cancer Res*, **9**(4), 1323-32 (2003).
- 233) Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., Khayat, D., Bleiberg, H., Santoro, A., Bets, D., Mueser, M., Harstrick, A., Verslype, C., Chau, I. and Van Cutsem, E.: *N Engl J Med*, **351**(4), 337-45 (2004).
- 234) Saltz, L. B., Meropol, N. J., Loehrer, P. J., Sr., Needle, M. N., Kopit, J. and Mayer, R. J.: *J Clin Oncol*, **22**(7), 1201-8 (2004).
- 235) Folprecht, G., Lutz, M. P., Schoffski, P., Seufferlein, T., Nolting, A., Pollert, P. and Kohne, C. H.: *Ann Oncol*, **17**(3), 450-6 (2006).
- 236) Vincenzi, B., Santini, D., Rabitti, C., Coppola, R., Beomonte Zobel, B., Trodella, L. and Tonini, G.: *Br J Cancer*, **94**(6), 792-7 (2006).
- 237) Gebbia, V., Del Prete, S., Borsellino, N., Ferrau, F., Tralongo, P., Verderame, F., Leonardi, V., Capasso, E., Maiello, E., Bordonaro, R., Stinco, S., Agostara, B. and Barone, C.: *Clin Colorectal Cancer*, **5**(6), 422-8 (2006).
- 238) Meyerhardt, J. A., Heseltine, D., Ogino, S., Clark, J. W., Enzinger, P. C., Ryan, D. P., Earle, C. C., Zhu, A. X. and Fuchs, C. S.: *Clin Colorectal Cancer*, **6**(1), 59-65 (2006).
- 239) Lenz, H. J., Van Cutsem, E., Khambata-Ford, S., Mayer, R. J., Gold, P., Stella, P., Mirtsching, B., Cohn, A. L., Pippas, A. W., Azarnia, N., Tsuchihashi, Z., Mauro, D. J. and Rowinsky, E. K.: *J Clin Oncol*, **24**(30), 4914-21 (2006).
- 240) Souglakos, J., Kalykaki, A., Vamvakas, L., Androulakis, N., Kalbakis, K., Agelaki, S., Vardakis, N., Tzardi, M., Kotsakis, A. P., Gioulbasanis, J., Tsetis, D., Sfakiotaki, G., Chatzidaki, D., Mavroudis, D. and Georgoulas, V.: *Ann Oncol*, **18**(2), 305-10 (2007).
- 241) Xiong, H. Q., Rosenberg, A., LoBuglio, A., Schmidt, W., Wolff, R. A., Deutsch, J., Needle, M. and Abbruzzese, J. L.: *J Clin Oncol*, **22**(13), 2610-6 (2004).
- 242) Chan, A. T., Hsu, M. M., Goh, B. C., Hui, E. P., Liu, T. W., Millward, M. J., Hong, R. L., Whang-Peng, J., Ma, B. B., To, K. F., Mueser, M., Amellal, N., Lin, X. and Chang, A. Y.: *J Clin Oncol*, **23**(15), 3568-76 (2005).
- 243) Herbst, R. S., Arquette, M., Shin, D. M., Dicke, K., Vokes, E. E., Azarnia, N., Hong, W. K. and Kies, M. S.: *J Clin Oncol*, **23**(24), 5578-87 (2005).
- 244) Baselga, J., Trigo, J. M., Bourhis, J., Tortochaux, J., Cortes-Funes, H., Hitt, R., Gascon, P., Amellal, N., Harstrick, A. and Eckardt, A.: *J Clin Oncol*, **23**(24), 5568-77 (2005).
- 245) Burtness, B., Goldwasser, M. A., Flood, W., Mattar, B. and Forastiere, A. A.: *J Clin Oncol*, **23**(34), 8646-54 (2005).
- 246) Bourhis, J., Rivera, F., Mesia, R., Awada, A., Geoffrois, L., Borel, C., Humblet, Y., Lopez-Pousa, A., Hitt, R., Vega Villegas, M. E., Duck, L., Rosine, D., Amellal, N., Schueler, A. and Harstrick, A.: *J Clin Oncol*, **24**(18), 2866-72 (2006).
- 247) Vermorken, J. B., Trigo, J., Hitt, R., Koralewski, P., Diaz-Rubio, E., Rolland, F., Knecht, R., Amellal, N., Schueler, A. and Basel-

- ga, J.: *J Clin Oncol*, 25(16), 2171-7 (2007).
- 248) Hanna, N., Lilienbaum, R., Ansari, R., Lynch, T., Govindan, R., Janne, P. A. and Bonomi, P.: *J Clin Oncol*, 24(33), 5253-8 (2006).
- 249) Thienelt, C. D., Bunn, P. A., Jr., Hanna, N., Rosenberg, A., Needle, M. N., Long, M. E., Gustafson, D. L. and Kelly, K.: *J Clin Oncol*, 23(34), 8786-93 (2005).
- 250) Robert, F., Blumenschein, G., Herbst, R. S., Fossella, F. V., Tseng, J., Saleh, M. N. and Needle, M.: *J Clin Oncol*, 23(36), 9089-96 (2005).
- 251) Pinto, C., Di Fabio, F., Siena, S., Cascinu, S., Rojas Llimpe, F. L., Ceccarelli, C., Mutri, V., Giannetta, L., Giaquinta, S., Funaioli, C., Berardi, R., Longobardi, C., Piana, E. and Martoni, A. A.: *Ann Oncol*, 18(3), 510-7 (2007).
- 252) Kollmannsberger, C., Schittenhelm, M., Honecker, F., Tillner, J., Weber, D., Oechsle, K., Kanz, L. and Bokemeyer, C.: *Ann Oncol*, 17(6), 1007-13 (2006).
- 253) Graeven, U., Kremer, B., Sudhoff, T., Killing, B., Rojo, F., Weber, D., Tillner, J., Unal, C. and Schmiegel, W.: *Br J Cancer*, 94(9), 1293-9 (2006).
- 254) Gutheil, J. C., Campbell, T. N., Pierce, P. R., Watkins, J. D., Huse, W. D., Bodkin, D. J. and Cheresch, D. A.: *Clin Cancer Res*, 6(8), 3056-61 (2000).
- 255) Posey, J. A., Khazaeli, M. B., DelGrosso, A., Saleh, M. N., Lin, C. Y., Huse, W. and LoBuglio, A. F.: *Cancer Biother Radiopharm*, 16(2), 125-32 (2001).
- 256) McNeel, D. G., Eickhoff, J., Lee, F. T., King, D. M., Alberti, D., Thomas, J. P., Friedl, A., Kolesar, J., Marnocha, R., Volkman, J., Zhang, J., Hammershaimb, L., Zwiebel, J. A. and Wilding, G.: *Clin Cancer Res*, 11(21), 7851-60 (2005).
- 257) Eskens, F. A., Dumez, H., Hoekstra, R., Perschl, A., Brindley, C., Bottcher, S., Wynendaale, W., Dreves, J., Verweij, J. and van Oosterom, A. T.: *Eur J Cancer*, 39(7), 917-26 (2003).
- 258) Friess, H., Langrehr, J. M., Oettle, H., Raedle, J., Niedergethmann, M., Dittrich, C., Hossfeld, D. K., Stoger, H., Neyns, B., Herzog, P., Piedbois, P., Dobrowolski, F., Scheithauer, W., Hawkins, R., Katz, F., et al.: *BMC Cancer*, 6, 285 (2006).
- 259) Beerepoot, L. V., Witteveen, E. O., Groenewegen, G., Fogler, W. E., Sim, B. K., Sidor, C., Zonnenberg, B. A., Schramel, F., Gebbink, M. F. and Voest, E. E.: *Clin Cancer Res*, 9(11), 4025-33 (2003).
- 260) Kurup, A., Lin, C. W., Murry, D. J., Dobrolecki, L., Estes, D., Yiannoutsos, C. T., Mariano, L., Sidor, C., Hickey, R. and Hanna, N.: *Ann Oncol*, 17(1), 97-103 (2006).
- 261) Herbst, R. S., Hess, K. R., Tran, H. T., Tseng, J. E., Mullani, N. A., Charnsangavej, C., Madden, T., Davis, D. W., McConkey, D. J., O'Reilly, M. S., Ellis, L. M., Pluda, J., Hong, W. K. and Abbruzzese, J. L.: *J Clin Oncol*, 20(18), 3792-803 (2002).
- 262) Thomas, J. P., Arzooonian, R. Z., Alberti, D., Marnocha, R., Lee, F., Friedl, A., Tutsch, K., Dresen, A., Geiger, P., Pluda, J., Fogler, W., Schiller, J. H. and Wilding, G.: *J Clin Oncol*, 21(2), 223-31 (2003).
- 263) Kulke, M. H., Bergsland, E. K., Ryan, D. P., Enzinger, P. C., Lynch, T. J., Zhu, A. X., Meyerhardt, J. A., Heymach, J. V., Fogler, W. E., Sidor, C., Michelini, A., Kinsella, K., Venook, A. P. and Fuchs, C. S.: *J Clin Oncol*, 24(22), 3555-61 (2006).
- 264) Hoekstra, R., de Vos, F. Y., Eskens, F. A., Gietema, J. A., van der Gaast, A., Groen, H. J., Knight, R. A., Carr, R. A., Humerickhouse, R. A., Verweij, J. and de Vries, E. G.: *J Clin Oncol*, 23(22), 5188-97 (2005).
- 265) Hoekstra, R., de Vos, F. Y., Eskens, F. A., de Vries, E. G., Uges, D. R., Knight, R., Carr, R. A., Humerickhouse, R., Verweij, J. and Gietema, J. A.: *Eur J Cancer*, 42(4), 467-72 (2006).
- 266) Gietema, J. A., Hoekstra, R., de Vos, F. Y., Uges, D. R., van der Gaast, A., Groen, H. J., Loos, W. J., Knight, R. A., Carr, R. A., Humerickhouse, R. A. and Eskens, F. A.: *Ann Oncol*, 17(8), 1320-7 (2006).
- 267) Nguyen, Q. D., Shah, S. M., Hafiz, G., Quinlan, E., Sung, J., Chu, K., Cedarbaum, J. M. and Campochiaro, P. A.: *Ophthalmology*, 113(9), 1522 e1-1522 e14 (2006).
- 268) Faivre, S., Chieze, S., Delbaldo, C., Ady-Vago, N., Guzman, C., Lopez-Lazaro, L., Lozahic, S., Jimeno, J., Pico, F., Armand, J. P., Martin, J. A. and Raymond, E.: *J Clin*

- Oncol*, 23(31), 7871-80 (2005).
- 269) Maroun, J. A., Belanger, K., Seymour, L., Matthews, S., Roach, J., Dionne, J., Soulieres, D., Stewart, D., Goel, R., Charpentier, D., Goss, G., Tomiak, E., Yau, J., Jimeno, J. and Chiritescu, G.: *Ann Oncol*, 17(9), 1371-8 (2006).
- 270) Winkler, F., Kozin, S. V., Tong, R. T., Chae, S. S., Booth, M. F., Garkavtsev, I., Xu, L., Hicklin, D. J., Fukumura, D., di Tomaso, E., Munn, L. L. and Jain, R. K.: *Cancer Cell*, 6(6), 553-63 (2004).
- 271) Ansiaux, R., Baudelet, C., Jordan, B. F., Beghein, N., Sonveaux, P., De Wever, J., Martinive, P., Gregoire, V., Feron, O. and Gallez, B.: *Clin Cancer Res*, 11(2 Pt 1), 743-50 (2005).
- 272) Miller, K. D.: *Breast Cancer Res Treat*, 75, Suppl 1, S45-50; discussion S57-8 (2002).
- 273) Garber, K.: *Nat Biotechnol*, 20(11), 1067-8 (2002).
- 274) Stadler, W. M., Cao, D., Vogelzang, N. J., Ryan, C. W., Hoving, K., Wright, R., Karison, T. and Vokes, E. E.: *Clin Cancer Res*, 10(10), 3365-70 (2004).
- 275) Folkman, J.: *Apmis*, 112(7-8), 496-507 (2004).
- 276) Izumi, Y., Xu, L., di Tomaso, E., Fukumura, D. and Jain, R. K.: *Nature*, 416(6878), 279-80 (2002).
- 277) Kerbel, R. S. and Kamen, B. A.: *Nat Rev Cancer*, 4(6), 423-36 (2004).
- 278) Bergsland, E. and Dickler, M. N.: *Oncologist*, 9, Suppl 1, 36-42 (2004).
- 279) Bergers, G. and Benjamin, L. E.: *Nat Rev Cancer*, 3(6), 401-10 (2003).
- 280) de Fraipont, F., Nicholson, A. C., Feige, J. J. and Van Meir, E. G.: *Trends Mol Med*, 7(9), 401-7 (2001).
- 281) Yu, J. L., Rak, J. W., Coomber, B. L., Hicklin, D. J. and Kerbel, R. S.: *Science*, 295(5559), 1526-8 (2002).
- 282) Sugimoto, H., Hamano, Y., Charytan, D., Cosgrove, D., Kieran, M., Sudhakar, A. and Kalluri, R.: *J Biol Chem*, 278(15), 12605-8 (2003).
- 283) Kasahara, Y., Tuder, R. M., Taraseviciene-Stewart, L., Le Cras, T. D., Abman, S., Hirth, P. K., Waltenberger, J. and Voelkel, N. F.: *J Clin Invest*, 106(11), 1311-9 (2000).
- 284) Baffert, F., Thurston, G., Rochon-Duck, M., Le, T., Brekken, R. and McDonald, D. M.: *Circ Res*, 94(7), 984-92 (2004).
- 285) Zelzer, E., Mamluk, R., Ferrara, N., Johnson, R. S., Schipani, E. and Olsen, B. R.: *Development*, 131(9), 2161-71 (2004).
- 286) Brewer, G. J., Dick, R. D., Grover, D. K., LeClaire, V., Tseng, M., Wicha, M., Pienta, K., Redman, B. G., Jahan, T., Sondak, V. K., Strawderman, M., LeCarpentier, G. and Merajver, S. D.: *Clin Cancer Res*, 6(1), 1-10 (2000).
- 287) Herbst, R. S., Mullani, N. A., Davis, D. W., Hess, K. R., McConkey, D. J., Charnsangavej, C., O'Reilly, M. S., Kim, H. W., Baker, C., Roach, J., Ellis, L. M., Rashid, A., Pluda, J., Bucana, C., Madden, T. L., et al.: *J Clin Oncol*, 20(18), 3804-14 (2002).
- 288) Eder, J. P., Jr., Supko, J. G., Clark, J. W., Puchalski, T. A., Garcia-Carbonero, R., Ryan, D. P., Shulman, L. N., Proper, J., Kirvan, M., Rattner, B., Connors, S., Keogan, M. T., Janicek, M. J., Fogler, W. E., Schnipper, L., et al.: *J Clin Oncol*, 20(18), 3772-84 (2002).
- 289) Deplanque, G., Madhusudan, S., Jones, P. H., Wellmann, S., Christodoulos, K., Talbot, D. C., Ganesan, T. S., Blann, A. and Harris, A. L.: *Br J Cancer*, 91(9), 1645-50 (2004).
- 290) Wulfkuhle, J., Espina, V., Liotta, L. and Petricoin, E.: *Eur J Cancer*, 40(17), 2623-32 (2004).
- 291) Aubert, B., Barate, R., Boutigny, D., Couderc, F., Gaillard, J. M., Hicheur, A., Karyotakis, Y., Lees, J. P., Tisserand, V., Zghiche, A., Palano, A., Pompili, A., Chen, J. C., Qi, N. D., Rong, G., et al.: *Phys Rev Lett*, 92(22), 221803 (2004).
- 292) Roy, R., Wewer, U. M., Zurakowski, D., Pories, S. E. and Moses, M. A.: *J Biol Chem*, 279(49), 51323-30 (2004).
- 293) Chan, L. W., Moses, M. A., Goley, E., Sproull, M., Muanza, T., Coleman, C. N., Figg, W. D., Albert, P. S., Menard, C. and Camphausen, K.: *J Clin Oncol*, 22(3), 499-506 (2004).
- 294) Yamashita, J., Itoh, H., Hirashima, M., Ogawa, M., Nishikawa, S., Yurugi, T., Naito, M., Nakao, K. and Nishikawa, S.: *Nature*, 408(6808), 92-6 (2000).