

Complicaties van bevacizumab-behandeling

Complications of bevacizumab treatment

Auteurs N. Steeghs, F. van Coevorden, S.A. Luykx en A. Cats

Trefwoorden bevacizumab, complicatie, darmperforatie

Key words bevacizumab, complication, perforation

Samenvatting

Bevacizumab is een angiogeneseremmer die werkzaam is bij de palliatieve behandeling van een aantal gemetastaseerde maligniteiten, zoals colorectaal en mammacarcinoom. In deze oncologische observatie worden 3 patiënten beschreven die allen een ernstige complicatie kregen tijdens of na de behandeling met bevacizumab. Bekende bijwerkingen van bevacizumab zijn onder andere hypertensie, proteïnurie, arteriële trombo-embolieën, bloedingen, darmperforaties en vertraagde wondgenezing. Darmperforatie en vertraagde wondgenezing komen duidelijk meer voor tijdens bevacizumabbehandeling wanneer er andere ischemie-inducerende factoren zijn, zoals eerdere radiotherapie of chirurgie. Tijdens de gehele behandeling met bevacizumab moet men alert zijn op deze complicaties, die potentieel zeer ernstig kunnen verlopen.

(Ned Tijdschr Oncol 2010;7:29-36)

Summary

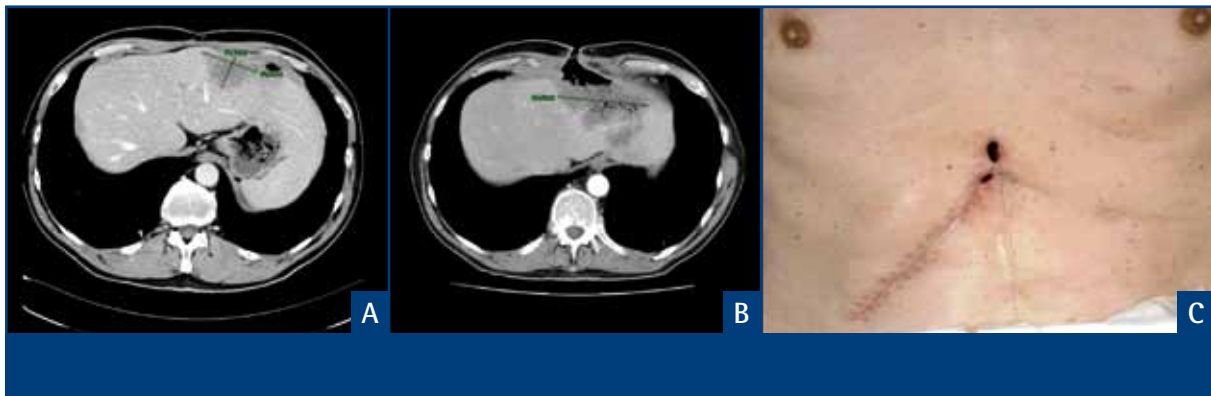
Bevacizumab is an angiogenesis inhibitor used in the palliative treatment of various advanced malignancies, like colorectal and breast cancer. In this oncological observation 3 patients, all developing a serious bevacizumab-associated complication, are described. Known side effects of bevacizumab are hypertension, proteinuria, arterial thrombo-embolisms, bleeding, gastrointestinal perforation and delayed wound healing. Gastrointestinal perforation and delayed wound healing during bevacizumab treatment are more common in combination with other ischemia inducing factors, such as previous irradiation or surgery. During the entire course of bevacizumab treatment, physicians should be aware of these potentially harmful side effects.

Inleiding

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de 'Vascular Endothelial Growth Factor' (VEGF). De VEGF-familie behoort tot de 'Platelet-Derived Growth Factor' (PDGF)-superfamilie en bestaat uit een aantal subtypes, namelijk VEGF-A, -B, -C, -D, -E, en de 'Placental Growth Factor' (PlGF). VEGF-A, in het dagelijks gebruik VEGF genoemd, is de meest potente endotheliale groeifactor. VEGF stimuleert vooral de angiogenese, de tumorgroei en de hematogene verspreiding van tumorcellen.^{1,2} Daarnaast beschermt VEGF de endotheelcellen tegen apoptose en verzorgt het het onderhoud van het vaatsysteem.^{3,4}

Overexpressie van VEGF is veelvuldig aanwezig in solide tumoren en is geassocieerd met een slechtere prognose.⁵ Ook overexpressie en verhoogde activatie van VEGFR-2, de belangrijkste receptor waar VEGF-A op aangrijpt, is geassocieerd met een slechtere prognose in solide tumoren.^{6,7} In preklinische modellen zorgt de remming van VEGF of VEGFR voor remming van de angiogenese en van de tumorgroei.⁸

Bevacizumab wordt als angiogeneseremmer gebruikt bij de palliatieve behandeling van een aantal gemetastaseerde maligniteiten, zoals het colon- en mammacarcinoom. Bijwerkingen die worden waargenomen zijn zeer divers van aard. Naast graad 3-4 hypertensie, voorkomend bij 5-18% van de met bevacizumab



Figuur 1. A. CT-scan van patiënt A met een solitaire levermetastase vooraf aan radiofrequente ablatie (RFA)-behandeling. B. CT-scan 1 maand na de RFA-procedure met een open verbinding tussen het RFA-gebied en de voorste buikwand met lucht en necrose in het RFA-gebied, C. Wonddehiscentie van het RFA-traject meer dan 20 dagen na de RFA-procedure.

behandelde patiënten, worden proteïnurie, arteriële trombo-embolieën, bloedingen, darmperforaties en vertraagde wondgenezing gezien.⁹

De behandeling met bevacizumab kan gepaard gaan met complicaties die soms zeer ernstig kunnen verlopen. In deze oncologische observatie worden 3 patiënten beschreven die allen een ernstige complicatie kregen van de behandeling met bevacizumab. Daarna zullen darmperforaties en wondgenezingsproblemen als complicaties van bevacizumabgebruik worden besproken.

Casus 1

Een 64-jarige man onderging in juli 2004 een laparotomie in verband met een darmperforatie bij een pT4N2M0 sigmoïdcarcinoom. Na een herstelperiode van 5 maanden werd aanvullend een cytoreductie met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC)-procedure uitgevoerd met mitomycine. Hierna volgde 6 maanden adjuvante behandeling met fluoro-uracil (5FU) en folinezuur. Een maand later steeg het carcino-embryonaal antigeen en werd een levermetastase van bijna 5 cm gediagnosticeerd. Gezien de snelle progressie na de HIPEC-procedure werd afgezien van lokale chirurgische behandeling. Er werd gestart met palliatieve chemotherapie met 5FU, folinezuur, irinotecan en bevacizumab in een 2-wekelijks schema. Na 12 kuren was de solitaire levermetastase niet significant gegroeid en werd een laparotomie verricht met radiofrequente ablatie (RFA)-behandeling van de leverhaard. Dit was in april 2006, 6 weken na de laatste bevacizumabtoediening. Nadat de operatiewond in eerste instantie goed genezen was, trad 3 weken na de RFA-behandeling

wonddehiscentie op met secundaire bacteriële infectie (zie *Figuur 1*). De patiënt had forse moeheidsklachten, maar oogde niet ziek en had geen koorts. In de wondweek werden *Staphylococcus aureus* en darmflora gevonden, waarvoor flucloxacilline en clindamycine werden gegeven. Tevens werd de wond regelmatig gespoeld. De wond toonde een zeer matige genezings-tendens, maar 2 maanden later was de wond dicht. Op een CT-scan waren 3 maanden na de RFA-procedure meerdere nieuwe lever- en longmetastasen te zien. De patiënt ging op basis van tumorprogressie in korte tijd achteruit en overleed 2 maanden later.

Casus 2

Een 67-jarige man onderging in januari 2003 na 5x5 Gy radiotherapie een low-anteriorresectie in verband met een pT2N0M0 rectumcarcinoom. Deze behandeling werd gecompliceerd door een naadlekkage, waarvoor een tijdelijk ontlastend dubbelloops colostoma werd aangelegd. Drie jaar tevoren was hij behandeld voor een non-hodgkinlymfoom (NHL) met 8 kuren cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (CHOP), gevolgd door 40 Gy radiotherapie op de restafwijkingen in het mesenterium. De bestralingsvelden van het rectumcarcinoom en het eerdere NHL overlaptten niet.

Zeven maanden na de bestraling en operatie van het rectumcarcinoom werd een segmentresectie verricht van een solitaire levermetastase, waarna adjuvant 8 kuren capecitabine werden gegeven. Een half jaar later werd het stoma opgeheven, nadat radiologisch en endoscopisch onderzoek van de darmnaad geen lekkage meer toonden.

Twee jaar hierna werd een longmetastase vastgesteld



Figuur 2. CT-scan van patiënt B met vocht vrij in het kleine bekken.

en chirurgisch verwijderd.

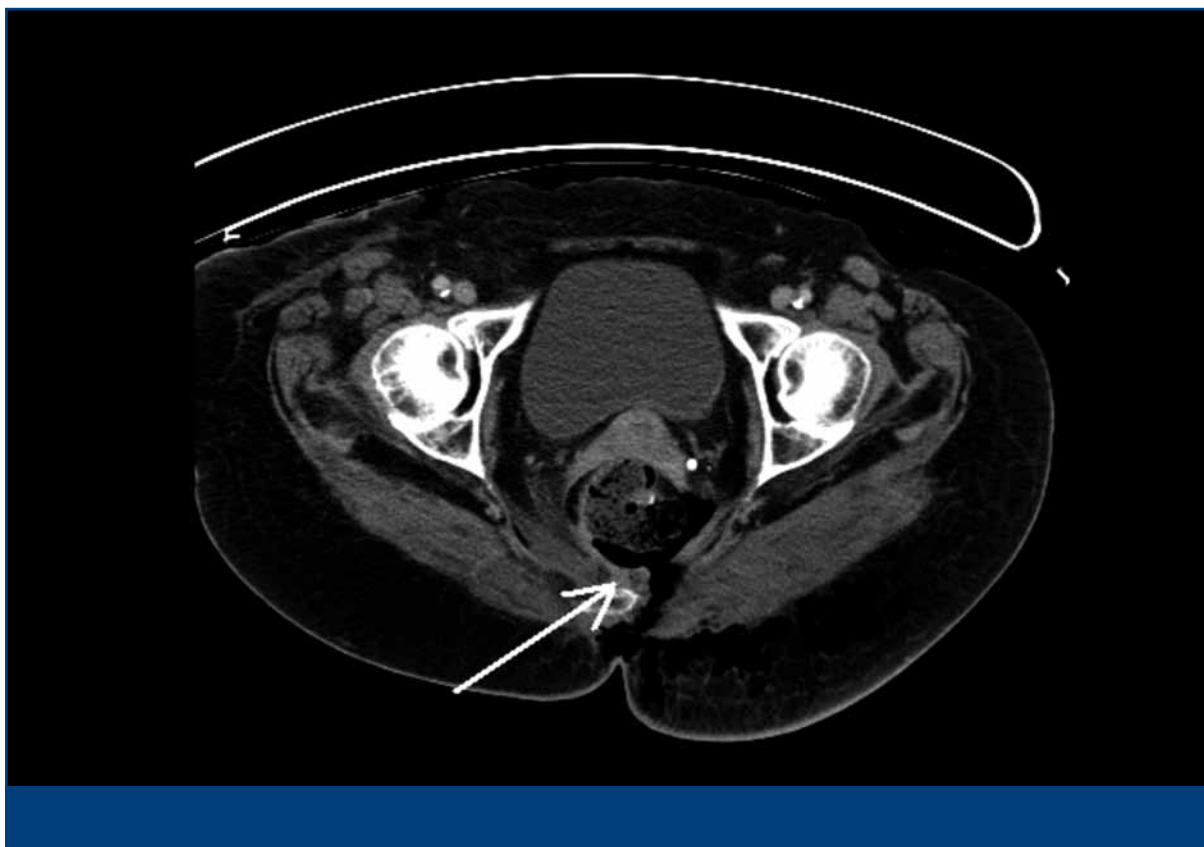
Na een jaar, 4 jaar na de initiële diagnose van het rectumcarcinoom, ontwikkelde de patiënt meerdere longmetastasen en werd palliatieve chemotherapie met capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab gestart. Na 6 kuren oxaliplatin werd de chemotherapie met capecitabine en bevacizumab voortgezet. In december 2008, na 13 kuren chemotherapie, meldde de patiënt klachten van diarree, pijn in het linkerbeen en algehele verzwakking. Een evaluatie-CT-scan toonde onveranderde metastasen en enig vrij vocht in de holte van Douglas (zie *Figuur 2*). Voordat een sigmoidoscopie kon worden uitgevoerd, werd de patiënt elders opgenomen vanwege progressie van de diarreeklachten met dehydratie. Op de CT-scan was sprake van een fistel ter hoogte van de darmnaad met daarbij een presacraal abces. Op eigen verzoek werd de patiënt conservatief behandeld. Na enkele maanden bleek er toename van de abcedering waarvoor in april 2009 operatief werd ingegrepen. Hierbij werd het abces gedraineerd en werd opnieuw een ontlastend colostoma aangelegd. Een aantal maanden waren de klachten hiermee goed onder controle. In augustus kreeg de patiënt in toenemende mate last van dyspneu op basis van progressie van de longmetastasen en decompensatio cordis. In september 2009 overleed de patiënt.

Casus 3

Een 61-jarige vrouw werd in 2003 behandeld in verband met een pT3N0M0 rectumcarcinoom met preoperatieve radiotherapie gevolgd door een low-anteriorresectie. Vijf jaar later ontwikkelde de patiënte lever- en botmetastasen. Zij werd palliatief bestraald met eenmalig 8 Gy op de pijnlijke botmetastasen ter plaatse van thoracale wervel 11, het acetabulum en het femur rechts. Aangezien dit onvoldoende pijnstillende werking gaf, werd de bestraling met 8 Gy 1 maand later herhaald. Dit had goed effect. Enkele weken later startte de patiënte met palliatieve chemotherapie in de vorm van capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab. Na 2 chemokuren ontstonden er echter problemen met koorts, lage bloeddruk, pijn en zwelling van de linkerbil. Bij verdere analyse werd een beeld van een grote rectumperforatie ter hoogte van de low-anteriornaad gezien (zie *Figuur 3*, pagina 32). De patiënte ontwikkelde kort hierna een sepsis. Zij zag af van operatief ingrijpen en overleed korte tijd later.

Discussie

De ziektegeschiedenissen van deze patiënten kenmerken zich door forse toxiciteit die tijdens de toediening van bevacizumab tot uiting komt. Bij de eerste



Figuur 3. CT-scan van patiënt C met een grote rectumperforatie net boven de low-anteriornaad met zowel feces als lucht in de perirectale ruimte zichtbaar, waarbij de lucht zich via een smal kanaal links naast het os coccygis uitbreide tot in de weke delen van de linkerbil.

patiënt was er sprake van wonddehiscentie na een peroperatieve RFA-procedure, waarbij de genezing tevens vertraagd werd door een secundair infect. De tweede patiënt ontwikkelde tijdens de behandeling met bevacizumab een fistel met abcedering ter hoogte van een darmnaad die eerder bestraald was en waar naadlekkage had plaatsgevonden. Bij patiënt 3 werd de bevacizumabbehandeling gecompliceerd door een perforatie ter hoogte van de oorspronkelijke darmnaad, ook weer in een eerder bestraald gebied, waarbij de initiële darmnaad goed genezen was en zich 5 jaar geen tekenen van dehiscentie of ontsteking hadden voorgedaan. Bij zowel patiënt 2 als patiënt 3 werd geen hernieuwde scopie verricht. Bij beide patiënten kon de aanwezigheid van een eventueel lokaal recidief niet worden uitgesloten, alhoewel de meerdere momenten van beeldvorming hiervoor geen enkele aanwijzing gaven.

De laatste jaren breiden de indicaties voor bevacizumab steeds meer uit. Van de registratie bij gemetastaseerd coloncarcinoom heeft dit zich uitgebreid tot het gemetastaseerd mammacarcinoom, het niet-kleincellig

longcarcinoom en het niercelcarcinoom. Het aantal patiënten dat behandeld wordt met bevacizumab zal in de komende jaren waarschijnlijk alleen maar groter worden. Dit zal zeker het geval zijn indien bevacizumab in de adjuvante setting werkzaam zou blijken te zijn, maar hiervoor zijn tot dusver geen aanwijzingen.¹⁰ Gezien het frequente gebruik van bevacizumab en een toekomstperspectief met mogelijk gebruik in curatieve setting, is het zeer belangrijk dat behandelende artsen goed op de hoogte zijn van alle bijwerkingen en de eventuele korte- en langetermijncomplicaties van bevacizumab.

Hieronder worden darmperforaties en wondgenezingsproblemen als complicaties van bevacizumabgebruik besproken. Daarnaast wordt ingegaan op het mogelijke ontstaansmechanisme van deze bevacizumabgeassocieerde bijwerkingen en op de adviezen voor de klinische praktijk.

Darmperforatie en vertraagde wondgenezing komen duidelijk meer voor tijdens bevacizumabbehandeling wanneer er andere ischemie-inducerende factoren

zijn, zoals eerdere radiotherapie of chirurgie.¹¹ De beschadigde vaten in bestraalde of geopereerde delen van het gastro-intestinale traject zijn extra gevoelig voor additionele endotheelschade. Dat darmoperaties en -bestraling ook jaren later nog het risico op wondgenezingsproblemen en darmperforatie kunnen verhogen tijdens behandeling met bevacizumab, wordt gedemonstreerd aan de hand van bovengenoemde casus.

Gastro-intestinale toxiciteit

Darmperforatie/dehiscentie

Recentelijk is een meta-analyse naar het risico op darmperforatie bij het gebruik van bevacizumab bij patiënten met kanker verschenen.¹² Van 12.294 patiënten die behandeld zijn in 17 gerandomiseerde studies werd bij 0,9% van de patiënten een darmperforatie gezien. Dit was significant verhoogd ten opzichte van de controlemedicatiegroep met een relatief risico (RR) van 2,14 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,19-3,85; $p=0,011$). Van de patiënten die een darmperforatie ontwikkelden, overleed 21,7%. De incidentie van darmperforaties lijkt afhankelijk te zijn van de bevacizumabdosis en is hoger bij een dosis van 5 mg/kg/week vergeleken met een dosis van 2,5 mg/kg/week (RR 2,67 versus 1,61).

Het onderliggende mechanisme wat de darmperforaties veroorzaakt, is waarschijnlijk vasculair gerelateerd. Door de veranderde structuur en functie van de gastro-intestinale vascularisatie kan ischemie optreden en daardoor perforaties. Daarnaast kan ditzelfde mechanisme ervoor zorgen dat ulcera, diverticulitis of chemotherapiegeassocieerde colitis minder goed kunnen genezen, hetgeen de kans op een perforatie verhoogt. Het risico op perforatie blijkt hoger indien de primaire colontumor nog in situ is, er recentelijk (<1 maand te voren) een coloscopie is verricht en/of er eerder radiotherapie is gegeven.¹³

Darmperforaties komen bij circa 7% van de patiënten voor bij behandeling met bevacizumab bij het recidief ovariumcarcinoom. Het aandeel van bevacizumab in het ontstaan van darmperforaties bij deze patiëntengroep is niet geheel duidelijk. Onlangs werd retrospectief aangetoond dat bij deze groep patiënten het aantal darmperforaties niet hoger is bij patiënten die naast chemotherapie ook met bevacizumab worden behandeld.^{14,15}

Het grootste deel van de darmperforaties treedt op in de eerste 3-6 maanden van de bevacizumab-behandeling. Oplettendheid blijft echter geboden, want een enkele keer kunnen de darmperforaties nog tot >12 maanden na het starten van de bevacizumab-

behandeling optreden. Wanneer een darmperforatie is vastgesteld, moet zo snel mogelijk een operatieve ingreep worden overwogen, met daarbij alle ondersteunende maatregelen zoals intraveneuze vochttoediening, niets per os, en start van antibiotica. Bij herstel van de patiënt is er in principe een contra-indicatie voor herstart met bevacizumab. Bij voorbaat uitsluiten van bepaalde patiëntengroepen van behandeling met bevacizumab is niet nodig. Dit omdat de incidentie van perforaties, ook in de groepen die hierboven genoemd zijn, nog steeds laag is.

Bloeding

Door een aantal patiënten met ernstige bloedingscomplicaties in de eerste studies met bevacizumab, is men erg alert geworden. In de eerste studies was het percentage graad ≥ 3 -bloedingen namelijk 1,2-4,6%. Deze ernstige bloedingen werden voornamelijk gezien bij patiënten met longkanker. In de grote postregistratiestudies bij longkanker, ARIES en AVAIL, wordt mogelijk toch geen verhoogde kans op ernstige bloedingen gezien.^{16,17} Daarentegen werd in de BRiTE (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety)- en First-BEAT (Bevacizumab Expanded Access Trial)-studies wel een verhoogde kans op bloedingen gezien bij colorectaalcarcinoompatiënten.^{18,19} Dit behelst een kans van ongeveer 3% op graad 3-5 ernstige bloedingscomplicaties. Tevens blijft er een verhoogd risico, tot ongeveer 35%, op milde mucosale bloedingen zoals epistaxis.

Fisteling en intra-abdominale abcedering

Tijdens het gebruik van bevacizumab is er een verhoogd risico op het ontstaan van fistels en de daarbij voorkomende infectieuze complicaties.²⁰ Het is heel gebruikelijk om bij coloscopie inflammatie en granulatiweefsel te vinden bij de darmnaad, zelfs nog maanden na de operatie. Dit is nog meer het geval indien ook radiotherapie gegeven is.²¹ Occulte darmlekkage kan soms maanden of zelfs jaren bestaan zonder dat dit evidente symptomen geeft.^{22,23} Het angiogeneseremmende en ischemie-inducerende effect van bevacizumab zou kunnen interfereren met het genezingsproces en de integriteit van de anastomose en zodoende fisteling kunnen veroorzaken. Vergelijkbaar is er tevens een verhoogd risico op het ontwikkelen van een tracheo-oesofageale fistel bij longkankerpatiënten die radiotherapie krijgen en gelijktijdig of achtereenvolgend chemotherapie in combinatie met bevacizumab.²⁴

Waarschijnlijk is het niet noodzakelijk om bij alle

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bevacizumab kan de wondgenezing vertragen. Het advies is dan ook bevacizumab ten minste 28 dagen rondom een operatie niet te geven.
2. Meestal treden darmperforaties op in de eerste 3-6 maanden van de bevacizumabbehandeling, maar zeldzaam nog tot >12 maanden na het starten van de bevacizumabbehandeling. Het is belangrijk gedurende de gehele behandeling met bevacizumab alert te zijn op (voorboden) van complicaties.
3. Wanneer een darmperforatie is vastgesteld, moet zo snel mogelijk operatieve ingreep worden overwogen, met daarbij alle ondersteunende maatregelen zoals intraveneuze vochttoediening, niets per os, en start van antibiotica. Bij herstel van de patiënt is er in principe een contra-indicatie voor herstart met bevacizumab.
4. (Eerdere) radiotherapie doet het risico op perforaties mogelijk toenemen.
5. 'Rarefaction', een vermindering van het aantal capillairen in de weefsels, is mogelijk het onderliggende mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van vertraagde wondgenezing en darmperforaties.

geopereerde coloncarcinoompatiënten voorafgaand aan het starten van de bevacizumabbehandeling de darmnaad te controleren met een scopie. Dit omdat er regelmatig inflammatie en granulatiweefsel te vinden is bij de darmnaad zonder dat hier later een perforatie optreedt. Daarnaast kunnen perforaties optreden bij een voorheen niet afwijkende darmnaad. Er zullen dus geen consequenties verbonden worden aan de scopie ten aanzien van het wel of niet starten van de behandeling.

Vertraagde wondgenezing

Al in preklinisch onderzoek werd duidelijk dat bevacizumab de wondgenezing vertraagt. Deze bevinding, in combinatie met de halfwaardetijd van bevacizumab van ongeveer 22 dagen, heeft in klinische studies geleid tot het advies een interval van ten minste 28 dagen tussen een operatie en bevacizumabtoediening te hanteren. Dit wordt ondersteund door de duidelijke toename van het aantal wondgenezingsproblemen wanneer niet 28 dagen wordt gewacht met de bevacizumab na operatie, maar de bevacizumab wordt doorgegeven rondom de operatie. Vergeleken met een controlegroep zonder bevacizumab stijgt de incidentie van wondproblemen bij beperkte chirurgie van 0,5 naar 1,3% in de groep patiënten bij wie 28-60 dagen met bevacizumabtoediening wordt gewacht na de

operatie. Voor majeure chirurgische ingrepen stijgt dit van 3,4 naar 13%.²⁵ Om deze reden blijft het advies om bevacizumab ten minste 28 dagen rondom een operatie niet te geven, gehandhaafd.

De beschreven patiënten ontwikkelden allen een complicatie die kan worden toegeschreven aan de toediening van bevacizumab. Patiënt 1 ontwikkelde een wondgenezingsprobleem na een lokale RFA-behandeling van een leverhaard. Recent onderzoek naar hypertensie bij bevacizumab laat zien dat bevacizumab een vermindering van het aantal capillairen in de weefsels veroorzaakt, in het Engels 'rarefaction' genoemd.^{26,27} Deze 'rarefaction', waarbij het aantal geperfundeerde capillairen en kleine vaatjes sterk vermindert, is mogelijk belangrijk in het ontstaan van de verminderde doorbloeding, ischemie en verminderde wondgenezing. Ditzelfde principe kan zorgen voor darmperforaties zoals beschreven bij patiënt 2 en 3. Beide patiënten waren bovendien eerder bestraald en geopereerd, waarna ze later in ditzelfde gebied bij de darmnaad een perforatie ontwikkelden. Bij beide patiënten ontstond deze perforatie zelfs pas zo'n 5 jaar na de bestraling en chirurgie. Dit past bij het bekende risicoprofiel waarbij patiënten die eerder ischemie-inducerende lokale darmchirurgie en/of bestraling hebben ondergaan, meer kans hebben op het ontwikkelen

van perforaties tijdens behandeling met bevacizumab.¹¹ Bij patiënt 2 was wel opvallend dat de perforatie pas ruim een half jaar na het starten van de bevacizumab-behandeling optrad.

Deze 3 beschreven patiënten demonstreren dat complicaties tijdens behandeling met bevacizumab regelmatig optreden en soms zeer ernstig kunnen verlopen.

Conclusie

Tijdens behandeling met bevacizumab treden regelmatig complicaties op. Deze kunnen soms zeer ernstig verlopen. Het is dan ook zeer belangrijk om tijdens en gedurende lange tijd na beëindigen van de bevacizumabbehandeling alert te blijven.

Referenties

1. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-80.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011-27.
3. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
4. Zogakis TG, Libutti SK. General aspects of anti-angiogenesis and cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:253-75.
5. Raben D, Helfrich B. Angiogenesis inhibitors: a rational strategy for radiosensitization in the treatment of non-small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer* 2004;6:48-57.
6. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Turley H, Sivridis E, Harris AL, Gatter KC. Phosphorylated KDR expression in endometrial cancer cells relates to HIF1alpha/VEGF pathway and unfavourable prognosis. *Mod Pathol* 2006;19:701-7.
7. Xia G, Kumar SR, Hawes D, Cai J, Hassanieh L, Groshen S, et al. Expression and significance of vascular endothelial growth factor receptor 2 in bladder cancer. *J Urol* 2006;175:1245-52.
8. Amino N, Ideyama Y, Yamano M, Kuromitsu S, Tajinda K, Samizu K, et al. YM-359445, an orally bioavailable vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor, has highly potent antitumor activity against established tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12:1630-8.
9. Genentech. Bevacizumab prescribing information. Herzien juli 2009. Te raadplegen op: www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf (bekeken op 22 januari 2010).
10. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385-90.
11. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendlers A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1295-8.
12. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:559-68.
13. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1860-9.
14. Wright JD, Secord AA, Numnum TM, Rocconi RP, Powell MA, Berchuck A, et al. A multi-institutional evaluation of factors predictive of toxicity and efficacy of bevacizumab for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:400-6.
15. Sfakianos GP, Numnum TM, Halverson CB, Panjeti D, Kendrick JE, Straughn JM Jr. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2009;114:424-6.
16. Lynch TJ, Brahmer J, Fischbach N. Preliminary treatment patterns and safety outcomes for non-small cell lung cancer (NSCLC) from ARIES, a bevacizumab treatment observational cohort study (OCS). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 8077.
17. Hirsch V, Ramlau R, Von Pawel J. Final safety results of B017740 (AVALIL): a phase III randomized study of first-line bevacizumab and cisplatin/gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):abstr 8039.
18. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326-34.
19. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-7.
20. August DA, Serrano D, Poplin E. "Spontaneous," delayed colon and rectal anastomotic complications associated with bevacizumab therapy. *J Surg Oncol* 2008;97:180-5.
21. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother Oncol* 1997;42:99-106.
22. Lim M, Akhtar S, Sasapu K, Harris K, Burke D, Sagar P, et al. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1611-9.
23. DuBrow RA, David CL, Curley SA. Anastomotic leaks after

low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:567-71.

24. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010;28:43-8.

25. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-80.

26. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008;19:927-34.

27. Steeghs N, Rabelink TJ, Op 't Roodt J, Batman E, Cluitmans FH, Weijl NI, et al. Reversibility of capillary density after discontinuation of bevacizumab treatment. *Ann Oncol* 2009; epub ahead of print.

Ontvangen 22 november 2009, geaccepteerd 21 januari 2010.

Correspondentieadres

Mw. drs. N. Steeghs, internist-oncoloog
Dhr. dr. F. van Coevorden, chirurg
Mw. dr. A. Cats, maag-darm-leverarts

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek
Ziekenhuis
Postbus 90203
1006 BE Amsterdam
Tel.: 020 512 25 70
E-mailadres: n.steeghs@nki.nl

Mw. drs. S.A. Luykx, internist-oncoloog

Tergooiziekenhuizen, locatie Hilversum
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 10016
1201 DA Hilversum

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.