

Three Cases of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Treated with Bevacizumab

Minhyung Lee, Pona Park, Daewoo Kim, and Hong-Ryul Jin

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Bevacizumab으로 치료한 유전성모세혈관확장증 3예

이민형 · 박보나 · 김대우 · 진홍률

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실, 서울특별시 보라매병원

Received August 25, 2015

Revised December 7, 2015

Accepted December 9, 2015

Address for correspondence

Hong-Ryul Jin, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Seoul Metropolitan Government

Seoul National University

Boramae Medical Center,

Seoul National University College of

Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil,

Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea

Tel +82-2-870-2441

Fax +82-2-870-3866

E-mail doctorjin@daum.net

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a hereditary, autosomal dominant, vascular dysplasia characterized by mucocutaneous telangiectasia, epistaxis, gastrointestinal bleeding, and iron deficiency anemia. Epistaxis in HHT is a recurrent and debilitating symptom, which is difficult to manage. Many methods have been tried with little success. Bevacizumab (Avastin®), a VEGF inhibitor, has been recently tried intranasally or systemically to control the recurrent epistaxis. We report three patients with HHT who were treated with intranasal bevacizumab application together with cauterization. In all three patients, recurrent epistaxis decreased considerably with improvement in quality of life. Here we describe the application methods, treatment results, and complications with literature review. We believe that this is the first report of treating epistaxis in HHT with intranasal application of bevacizumab in South Korea.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2016;59(8):613-9

Key Words Bevacizumab · Epistaxis (125) · Hereditary hemorrhagic telangiectasia.

서론

유전성모세혈관확장증(hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Rendu-Weber syndrome)은 상염색체 우성 유전 질환으로 다양한 기관을 침범하는 혈관이형성 질환이다. 1/5000~8000명의 발병률을 보이며,¹⁾ 입술, 손가락 등의 피부, 혀, 구강 등의 점막, 간, 폐, 그리고 뇌 등에 주로 나타난다. 비출혈은 가장 흔한 증상으로 50%의 환자에서 20세 이전에 시작되고, 78~96%의 환자에서 나타나 흔히 철결핍성 빈혈을 유발하게 된다.²⁾ 비출혈은 경구 철분제로 조절되는 경증에서 지속적인 수혈이 필요한 중증의 출혈까지 다양한 범위로 나타난다. 유전성모세혈관확장증 환자에서 정도의 비출혈일 경우 비강윤활제, 항생제 연고, 비강 위생 교육 등을 먼저 해볼 수 있고, 중등도에서 고도의 비출혈일 경우 다분야적인 접근

이 필요하며 국소 지혈, 혈관 결찰술, 혈관 색전술, 레이저광응고술, septodermoplasty, Young's operation 등의 다양한 방법들이 동원되고 있다.³⁾ 그러나 그 효과는 충분하지 않은 실정이다. 최근 유전성모세혈관확장증 환자에서 transcriptional growth factor beta(TGF- β)와 vascular endothelial growth factor(VEGF) 수치가 상승하는 것이 확인되었고,⁴⁾ VEGF 억제제인 bevacizumab(Avastin®, Genentech/Roche, South San Francisco, CA, USA)이 환자의 비출혈 증상 조절을 위해 사용된 사례가 보고되었다.^{5,6)} 본 저자들은 비출혈을 주증상으로 내원한 유전성모세혈관확장증 환자를 대상으로 bevacizumab의 사용법 및 치료 결과에 대해 증례 보고하고자 한다.

Table 1. Demographics, clinical findings of the patients

Case	Sex/ age	Chief complaint	P/E	FHx of HTT	Previous procedure	The number of bevacizumab treatment	Preop. ESS	Postop. ESS	Complication	F/u (m)
1	F/56	Recurrent epistaxis	Hemorrhagic telangiectasia of tongue, nasal cavity, skin	Mother, uncle, sister, brother, nephew, grandnephew	Electronic cauterization, transfusion	4	7.4	6.3	None	16
2	M/54	Recurrent epistaxis	Hemorrhagic telangiectasia of tongue, nasal cavity, lip, septal perforation (1 cm)	Grandfather, mother	Electronic cauterization, transfusion, septodermoplasty	2	9.6	2.4	None	15
3	M/54	Recurrent epistaxis	Hemorrhagic telangiectasia of nasal cavity, oral cavity, hand, septal perforation (1.5 cm)	Grandfather, father, sister, brother	Septoplasty	1	4.5	1	Chest pain	5

P/E: physical examination, FHx: family history, HTT: hereditary hemorrhagic telangiectasia, preop.: pre-operative, postop.: post-operative, F/u: follow-up, m: month, ESS: epistaxis severity score

증 례

2010년 1월 1일부터 2014년 10월 30일까지 비출혈을 주 증상으로 내원한 유전성모세혈관확장증 환자 중 bevacizumab으로 치료받은 환자는 3명이었다(Table 1). 3명의 증례 모두 Curacao criteria 항목인 반복적으로 나타나는 자발적 비출혈, 입술, 구강, 코, 손가락 등에서 나타나는 다발성 모세혈관확장, 폐, 간, 뇌, 척수 등의 동정맥 기형으로 나타나는 내장 기관 이상, 그리고 가족력, 총 네 가지 중 세 가지 이상에 해당하여 명확한 유전성모세혈관확장증으로 진단되었다.⁷⁾

이들의 비강 내시경 소견 및 치료 전후 증상 정도를 검토하여 bevacizumab의 효과에 대해 조사하였다. 유전성모세혈관확장증 환자에서 비출혈 정도는 epistaxis severity score

Table 2. Epistaxis severity score

Question	Score
How often do you typically have a nose bleed? (coefficient 0.14)	
– Less than monthly	0
– Once per month	1
– Once per week	2
– Several per week	3
– Once per day	4
– Several each day	5
How long does your typical nose bleeds last? (coefficient 0.25)	
– <1 minute	0
– 1–5 minutes	1
– 6–15 minutes	2
– 16–30 minutes	3
– >30 minutes	4
How would you describe your typical nose bleeding intensity? (coefficient 0.25)	
– Not typically gushing	0
– Typically gushing or pouring	1
Have you ever sought medical attention for your nose bleeding? (coefficient 0.30)	
– No	0
– Yes	1
Are you anemic (low blood count) currently? (coefficient 0.20)	
– No	0
– Yes	1
Have you ever received a red blood cell transfusion specifically because of nose bleeding? (coefficient 0.31)	
– No	0
– Yes	1

Six questions are answered, the number of the response is multiplied by the respective coefficient, and the sum of these gives the raw epistaxis severity score⁸⁾

(ESS) for hereditary hemorrhagic telangiectasia로 표준화하고 있다.⁸⁾ 강도, 빈도, 시간, 치료의 필요 여부, 수혈 여부, 그리고 빈혈 여부, 이렇게 총 6가지의 항목으로 세분화하여 비출혈 증상에 대해 객관적인 비교가 가능하다(Table 2 and 3).⁸⁾ 시술은 수술장에서 국소 마취 하에 진행하였다. Bevacizumab과 생리식염수를 1:1로 희석하여 1 cc당 10 mg의 bevacizumab을 각 비강의 외측벽과 하비갑개 점막에 필요에 따라 1~2 cc씩 주사하였다. 그리고 각 비강에 희석한 bevacizumab 1.5 cc를 적신 흡수성 코 패킹(Nasopore[®] Forte 8 cm, Polyganics, Groningen, the Netherlands)을 10분 동안 패킹 후 제거하였다.

증 례 1

56세 여자가 수년 전부터 발생한 반복적인 비출혈을 주소로 내원하였다. 반복적인 비출혈로 외부 병원에서 여러 번의 전기 소작술 및 수혈을 받은 병력이 있었다. 내원 당시 시행한 신체 검진상 혀, 비강, 피부의 다발성 모세혈관 확장을 관찰할 수 있었으며(Fig. 1A and B), 어머니, 외삼촌, 언니, 남동생, 조카, 조카의 자녀에서 비출혈의 가족력이 있었다. 이에 2014년 3월 10일 첫 번째 bevacizumab 치료를 받았으며 2014년 4월 14일 두 번째 bevacizumab 치료를 받았다(Fig. 1C and D).

2014년 7월 31일 다시 비출혈이 발생하였고 당시 시행한 혈액소 검사상 6.6으로 철분제 및 수혈을 처방하고 전기 소작술을 시행하였다. 이후 비출혈이 지속되어 2014년 9월 22일 세 번째 bevacizumab 치료를 받았다. 주사 전 ESS 7.4에서 주사 후 한 달째 6.3으로 감소했다. 그러나 세 번째 주사 10개월째인 2015년 6월 초에 비출혈 증상이 심해져 외래로 다시 내원하였고(Fig. 1E and F), 2015년 6월 8일에 네 번째 bevacizumab 치료를 받았다. 주사 다음 날 시행한 내시경 소견상 혈관이형성 소견이 줄어들었다.

증 례 2

54세 남자가 2010년부터 발생한 반복적인 비출혈을 주소로 내원하였다. 유전성모세혈관확장증을 이전에 진단받았던 환자로, 내원 당시 시행한 신체검진상 혀, 입술, 비강의 다발성 모세혈관 확장 및 비강내시경 소견상 1 cm의 비중격천공을 관찰할 수 있었으며(Fig. 2A and B), 외할아버지, 어머니에서 유전성모세혈관확장증의 가족력이 있었다. 외부 병원에서 수차례 전기소작술 및 수혈, septodermoplasty를 시행받은 병력이 있었다. 혈액소 검사상 7.8, 폐혈관 CT와 심초음파상 폐혈관 확장 및 폐동맥고혈압, 간동맥혈관기형을 확인할 수 있었다. 이에 2011년 12월 1일과 2012년 3월 21일에 bevacizumab

Table 3. Calculation of the raw and normalized epistaxis severity score (ESS)

Question	Response	Multiplied by		Coefficient	Result
1	Less than monthly	0	×	0.14	
	Once per month	1			
	Once per week	2			
	Several per weak	3			
	Once per day	4			
	Several each day	5			
2	<1 minute	0	×	0.25	
	1–5 minutes	1			
	6–15 minutes	2			
	16–30 minutes	3			
	>30 minutes	4			
3	Not typically gushing	0	×	0.25	
	Typically gushing or pouring	1			
4	No	0	×	0.30	
	Yes	1			
5	No	0	×	0.20	
	Yes	1			
6	No	0	×	0.31	
	Yes	1			
Total					Raw score

Normalized ESS=(Raw Score/Denominator (2.71)) × 10. The responses to each of the six questions are assigned a weighted integer that is multiplied by the question's coefficient. These are added to yield the raw score. The raw score is then normalized by dividing the raw score by the maximum possible score (2.71), then multiplied by 10 to give the normalized ESS.⁸⁾ HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia

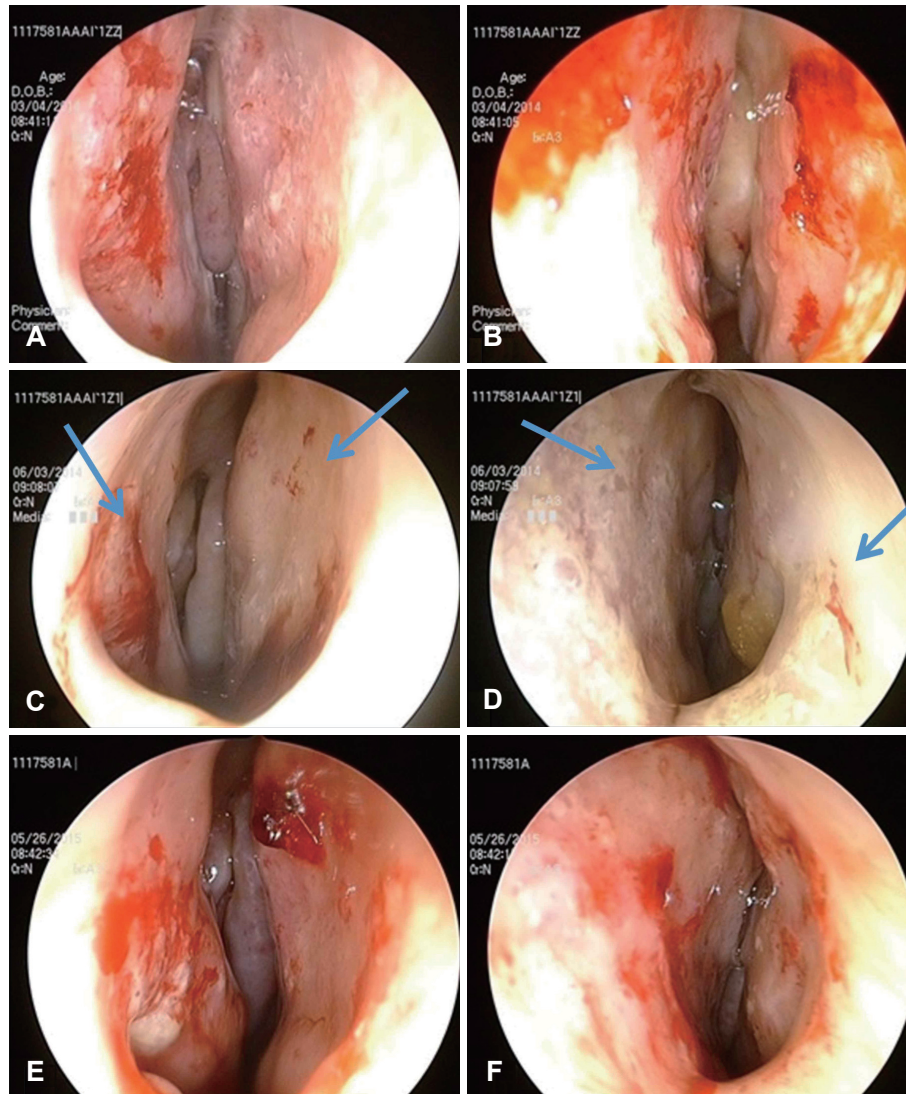


Fig. 1. Nasal endoscopic finding of case 1 patient. Before 1st bevacizumab treatment, right (A), left (B). One month after 2nd bevacizumab treatment (arrow indicates area of decreased vascularity), right (C), left (D). 9 months after 3rd bevacizumab treatment, right (E), left (F).

치료 2회를 받았다(Fig. 2C and D). 주사 전 ESS 9.6에서 주사 후 한 달째 2.4로 감소했다.

중단하였다. 치료 전후 내시경 사진이 남아 있지 않아 육안적 비교는 불가능하였다.

증 례 3

54세 남자가 2000년부터 발생한 반복적인 비출혈을 주소로 내원하였다. 유전성모세혈관확장증을 이전에 진단받았던 환자로, 내원 당시 시행한 신체검진상 비강, 구강, 손의 다발성 모세혈관 확장 및 비강내시경 소견상 1.5 cm의 비중격천공을 관찰할 수 있었으며 영상 검사상 간, 췌장, 복부동맥의 동정맥 기형, 그리고 할아버지, 아버지, 형제자매에서 유전성모세혈관확장증의 가족력이 있었다. 외부 병원에서 1995년도에 비중격 교정술을 받은 병력이 있었다. 2011년 10월 13일 bevacizumab 치료를 1회 받았다. 주사 전 ESS 4.5에서 주사 후 두 달째 1.0으로 감소했다. 주사 후 20일째부터 밤마다 5~10분 지속되는 흉통이 두 달간 있었고 추가적인 시술은

고 찰

유전성모세혈관확장증에서 혈관내피성장인자의 증가가 확인되면서,⁴⁾ bevacizumab을 이용하는 치료 사례들이 최근 많이 보고되고 있다.⁹⁾ Bevacizumab은 혈관내피성장인자에 결합하여 억제하는 재조합 인간화 단 클론 항체로서, 종양의 신생혈관발생을 막아 종양의 성장을 지연시키면서 암의 진행을 억제하는 효과가 있다. 2004년 Food and Drug Administration에서 전이성 대장암 환자에서 투여가 승인된 이후, 진행성 혹은 전이성 대장암 환자에서 항암화학요법과의 병용 치료로 사용되고 있다.¹⁰⁾

Bevacizumab을 유전성모세혈관확장증에 사용한 첫 보고

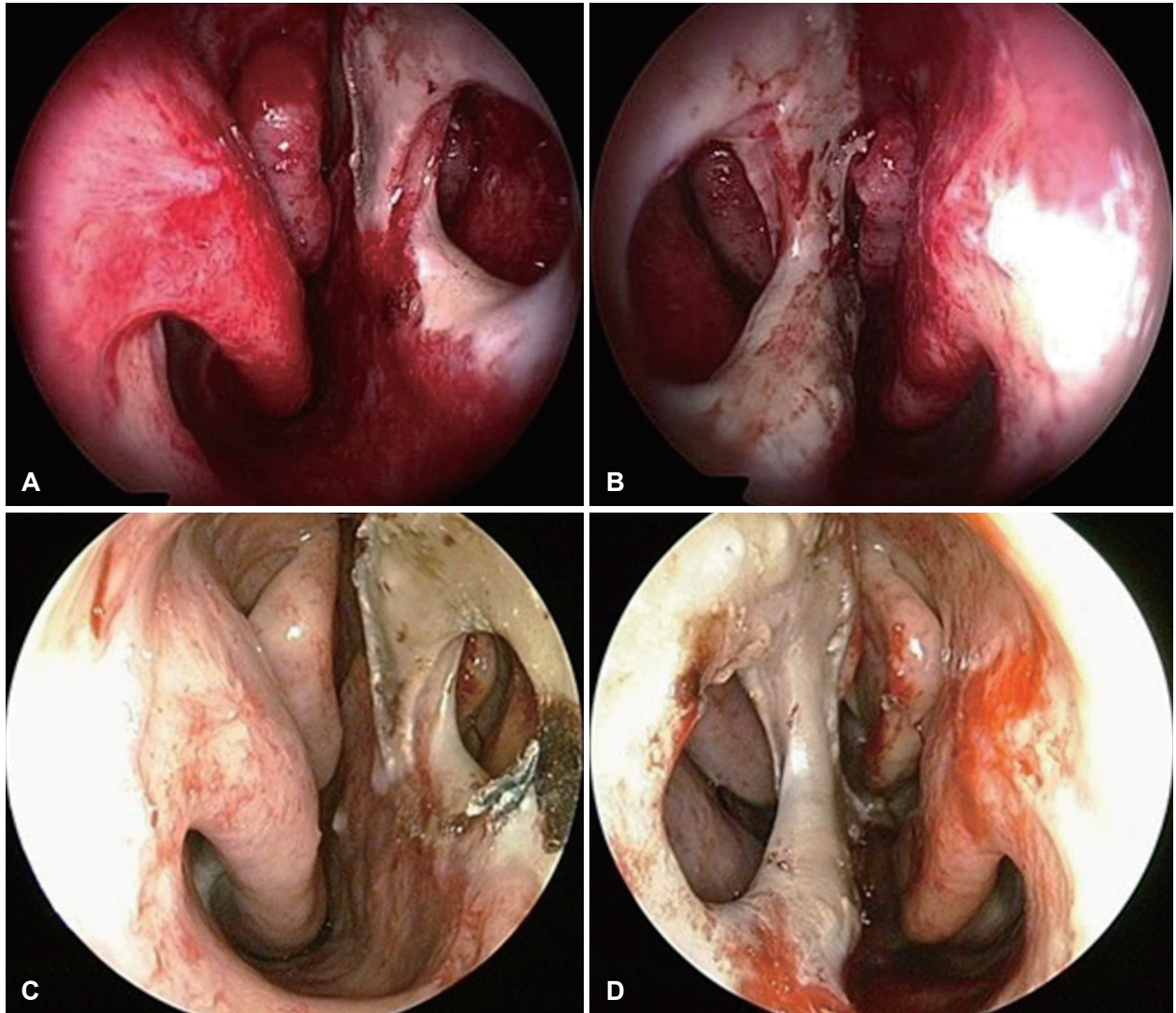


Fig. 2. Nasal endoscopic finding of the case 2 patient. Before 1st bevacizumab treatment, right (A), left (B). 7 days after 1st bevacizumab treatment, right (C), left (D).

는 2006년에 나왔다. 유전성모세혈관확장증 환자의 악성종괴성 치료에 항암화학요법을 병용하여 bevacizumab을 정맥 주사했으며, 이후 수혈 빈도의 감소 및 혈색소 수치 호전을 확인할 수 있었다.⁵⁾ Simonds 등⁶⁾은 bevacizumab의 비강내 점막하 주사 치료를 처음으로 보고하였다. 100 mg의 bevacizumab을 10 mL의 생리식염수로 희석하여 2/3의 용량을 비강 앞쪽에, 1/3의 용량은 비강의 뒤쪽 점막에 주사하였다. 처음에는 연골성 비중격 점막 부분에 주사를 했었고, 비중격 천공의 합병증이 확인되어 이후로는 비중격 점막을 제외한 비강 점막 내에 주사를 했다. 12개월의 추적 관찰 동안 수혈, 응급실 방문, 철분제의 경구 또는 정주 투여 여부 항목에서 통계적으로 유의미한 호전을 보이지는 않았지만 비출혈의 빈도 항목에서 KTP 레이저 치료만 시행한 군에 비해 bevacizumab 병용 치료가 통계적으로 유의미한 호전을 보였다.⁶⁾

Davidson 등¹¹⁾은 bevacizumab의 비강내 분무 치료를 처음으로 보고하였다. 반복적인 비출혈로 내원한 45세 유전성모세혈관확장증 남자 환자에서 50 mg의 bevacizumab을 5 mL의 생리식염수에 희석하여 2주간 고장성 식염수로 코 세척을 한 후 0.1 mL의 희석된 bevacizumab을 하루에 두 번씩 비강에 분무하였다. 4개월 후 다시 치료 전과 비슷한 정도로 비출혈이 발생하여 이번에는 희석하지 않고 원액 그대로 스프레이 통에 담아 30분마다 0.1 mL씩 분무하여 총 25 mg(1 mL)을 분무하였다. 이후 2.5개월 동안 최소한의 비출혈만 있었다고 보고하였다.¹¹⁾ Riss 등¹²⁾은 bevacizumab의 비강내 점막하 주사군과 placebo군 간의 무작위 이중맹검 대조군 연구를 처음 보고하였다. 총 15명의 유전성모세혈관확장증 환자에서 bevacizumab 100 mg을 10 mL의 생리식염수에 희석하여 5 mL씩 양측 코 안에 점막하 주사하였으며, placebo군에서는

생리식염수만을 주사하였다. 치료 후 3개월간의 daily visual analogue scale(VAS)과 ESS를 분석한 결과 통계학적으로 유의미한 감소는 확인되지 않았으나, 비출혈의 VAS와 ESS가 감소하는 추세를 보인다고 보고하였다.¹²⁾

Bevacizumab 정주 치료의 가장 심각하고 위험한 부작용으로는 위장관계천공, 상처 치유의 지연, 출혈, 동맥관 혈색전증, 고혈압 위기, 신증후군, 울혈성심부전, 호중구감소증으로 인한 패혈증 등이 있다. 가장 흔한 부작용으로는 무기력증, 흉통, 복통, 두통, 고혈압, 설사, 구역, 구토, 식욕 부진, 구내염, 변비, 상기도 감염, 비출혈, 호흡곤란, 단백뇨, 박탈성 피부염 등이 있다.¹³⁾ Dupuis-Girod 등¹⁴⁾의 연구에 따르면 21명의 유전성 모세혈관확장증 환자에서 bevacizumab의 정주 치료 후 90일 이내에 89번의 부작용을 확인하였다. 두통(52), 구역구토(12), 무기력증(9), 복통(4), 근육통(4), 설사(6), 홍반(1), 고혈압(1)을 관찰할 수 있었으며, 혈전생성, 출혈, 위장관 천공 등의 심각한 합병증은 보이지 않았다. 그리고 Chen 등¹⁵⁾은 25~100 mg의 bevacizumab을 점막하 주사하거나 50~100 mg을 국소 스프레이도포 치료하였으며, 정주와는 달리 특이할 만한 부작용 또는 기존의 위장관계출혈 및 고혈압 등의 증상의 변화가 관찰되지 않았다. 다만 연골성비중경 영역에 주사하였을 때 비중경천공의 합병증을 확인할 수 있었다.

본 저자들의 경우 bevacizumab 10~20 mg을 점막하 주사하고 15 mg을 흡수성 코패킹을 통해 도포하여 Chen 등¹⁵⁾의 연구와 비교하여 최소 용량에 해당하는 bevacizumab을 사용하였다. 그러나 3번 환자에서 치료 후에 흉통이 발생하였고 이에 심초음파 및 CT를 시행하였다. 검사상 우심방과 우심실 비대증, 폐동맥 확장, 폐동맥고혈압 등의 소견이 있어 추가적인 치료를 중단하였고, 이후 2주 이내에 주관적인 증상의 호전을 보였으며 이후 추가적인 검사를 시행하지는 않았다. 이 환자의 심초음파 및 CT에서 발견된 동정맥기형은 유전성 모세혈관확장증에서 관찰할 수 있는 소견으로 본 증례로 bevacizumab의 국소 치료와의 연관성을 알기는 어려우나 국소 치료 시에도 흉통과 같은 전신적인 증상의 발생에 주의를

기울이는 것이 필요하다. Bevacizumab의 국소 주사는 국소 마취로 시행할 수 있는 치료이지만, 주사시에 통증도 상당하고, 출혈이 심할 경우 소작 등도 같이 필요하며, 약물의 전신적인 합병증의 위험성이 있어 심전도, 혈압, 산소포화도 등의 모니터링과 함께 수술장에서 시행하는 것이 보다 바람직할 것으로 판단된다.

1번 환자의 경우 여러 차례의 bevacizumab 치료에도 주관적인 증상 호전의 정도가 크지 않았는데 이는 노출된 혈관이 비교적 굵고 그 정도가 매우 심하여 bevacizumab이 아주 효과적이지는 않았다고 생각된다. 1번 환자는 여러 번의 소작술, bevacizumab의 투여에도 지속적인 출혈이 심하여 수술적 치료가 필요하리라고 판단된다. 2번 및 3번 환자의 경우 bevacizumab 치료에 극적인 증상 호전을 확인할 수 있었으며, 비강 내시경 검진상 비강 점막의 혈관성 역시 감소하는 양상을 확인할 수 있었다(Table 4).

본 저자들은 bevacizumab의 효율적인 국소 침투를 위해, 또한 약물의 합병증을 예방하기 위해 비강내 점막하 주사 및 흡수성 코패킹을 이용하였다. 이러한 방법은 bevacizumab의 정주 치료보다는 국소적으로 작용하여 약물의 전신적인 합병증을 줄일 수 있는 장점이 있다. 흡수성 코패킹을 이용한 bevacizumab 치료에 대한 보고는 없으나 처음 시도된다는 것에 의의가 있으며 국소 스프레이 도포보다는 좀 더 정확한 용량의 약물 도포가 가능하고, 코패킹 자체의 지혈 효과도 도움이 될 것으로 생각된다. Bevacizumab의 치료 방법과 그 효과에 대한 객관적 증거를 얻기 위해 더 많은 환자군에 대해 시도가 필요할 것으로 생각된다.

본 저자들은 유전성모세혈관확장증 환자에서 반복적인 비출혈의 치료를 위해 bevacizumab을 비강내 점막하주사 및 국소도포를 시도한 결과를 국내 최초로 보고한다. 증상의 추적 관찰 및 비강내시경 검진 결과 bevacizumab이 비출혈을 완전히 조절하지는 못하지만 주관적 증상을 개선하고 객관적인 소견을 향상시키는 데 도움을 주었다. 따라서 단독 치료보다는 레이저나 전기 소작술 등과 병행하였을 때 치료

Table 4. The raw and normalized epistaxis severity score (ESS)

Question	Case 1		Case 2		Case 3	
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.
1	5	3	4	1	3	2
2	1	1	4	2	1	0
3	1	1	1	0	1	0
4	1	1	1	0	1	0
5	1	1	1	0	0	0
6	1	0	1	0	0	0
Normalized ESS	7.4	6.3	9.6	2.4	4.5	1

preop.: pre-operative, postop.: post-operative

의 효과를 상승시킬 수 있는 하나의 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17(7):860-71.
- 2) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48(2):73-87.
- 3) Syed I, Sunkaraneni VS. Evidence-based management of epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 2015; 129(5):410-5.
- 4) Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hörmann K, Hafner M, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica* 2005;90(6):818-28.
- 5) Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol* 2006;85(9):631-2.
- 6) Simonds J, Miller F, Mandel J, Davidson TM. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2009;119(5):988-92.
- 7) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91(1):66-7.
- 8) Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010;120(4):838-43.
- 9) McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med* 2011;13(7):607-16.
- 10) Lee HN, Lee MA, Kim SW, Lim Y, Lee H, Lee HM, et al. A case of severe bevacizumab-induced ischemic pancolitis, treated with conservative management. *Korean J Gastroenterol* 2011;58(1):42-6.
- 11) Davidson TM, Olitsky SE, Wei JL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia/avastin. *Laryngoscope* 2010;120(2):432-5.
- 12) Riss D, Burian M, Wolf A, Kranebitter V, Kaider A, Arnoldner C. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck* 2015;37(6):783-7.
- 13) Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007;12(6):713-8.
- 14) Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307(9):948-55.
- 15) Chen S 4th, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope* 2011;121(3):644-6.