

# Bevacizumabla tedavi edilen metastatik kolon kanserli hastada sadece başağrısı ile prezente olan serebral venöz tromboz: Olgu sunumu

Cerebral venous thrombosis presenting with headache as the only symptom in a patient with metastatic colon cancer treated with bevacizumab: case report

Nesrin HELVACI YILMAZ,<sup>1</sup> Osman Cem YILMAZ,<sup>2</sup> Taflan SAHLEPÇİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universal Grup Aksaray Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul;

<sup>2</sup>Universal Grup İtalyan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul;

<sup>3</sup>Universal Grup İtalyan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Bevacizumab metastatik kolon kanserli hastalarda standart kemoterapiye ek olarak kullanılan, vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlanarak etkisini gösteren monoklonal bir antikordur. Sıklıkla tolere edilebilir yan etkileri olmasına rağmen tromboemboli riskini artırdığı bilinmektedir. Bu yazıda sunulan olguda, bevacizumab tedavisi almakta iken şiddetli başağrıları ortaya çıkan hasta, yapılan incelemeler sonucunda serebral venöz tromboz tanısı aldı. Serebral venöz tromboz bu tedavinin çok nadir görülen komplikasyonudur ve nörolojik muayene bulguları normal olsa bile ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Başağrısı; bevacizumab; serebral venöz tromboz.

Bevacizumab is a monoclonal antibody exerting its effect through binding vascular endothelial growth factor and is used in addition to standard chemotherapy in patients with metastatic colon cancer. Although it usually has tolerable side effects, it is known to increase the risk of thromboembolism. The presented case had severe headache during bevacizumab therapy and according to the results of investigations, the patient was diagnosed as cerebral venous thrombosis. Cerebral venous thrombosis is a rare complication of this treatment and should certainly be kept in mind in the differential diagnosis, even in presence of normal neurological examination findings.

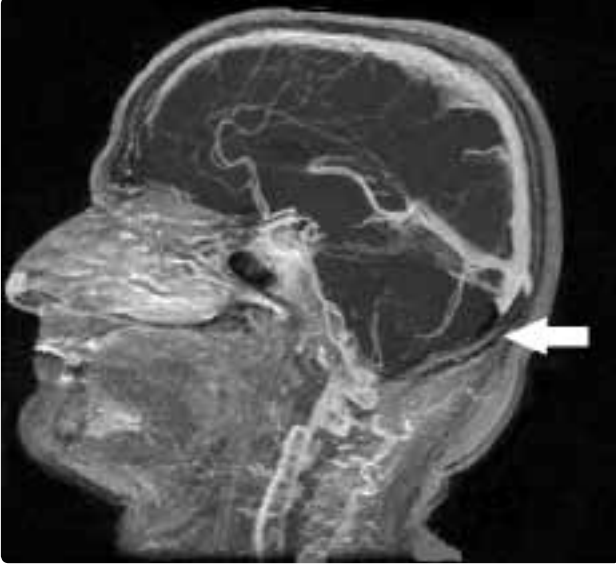
**Key words:** Headache; bevacizumab; cerebral venous thrombosis.

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş rekombinan monoklonal bir antikordur.<sup>[1]</sup> Metastatik kolon kanserinin tedavisinde FOLFIRI rejimine ek olarak uygulandığında etkinliğinin ve tolerabilitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[2,3]</sup> Ancak, gastrointestinal perforasyon, yara iyileşmesi komplikasyonu, hemoraji, arteriyel tromboemboli, hipertansif kriz, nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetersizliği gibi ciddi, ölümlü sonuçlanabilen yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.<sup>[4]</sup>

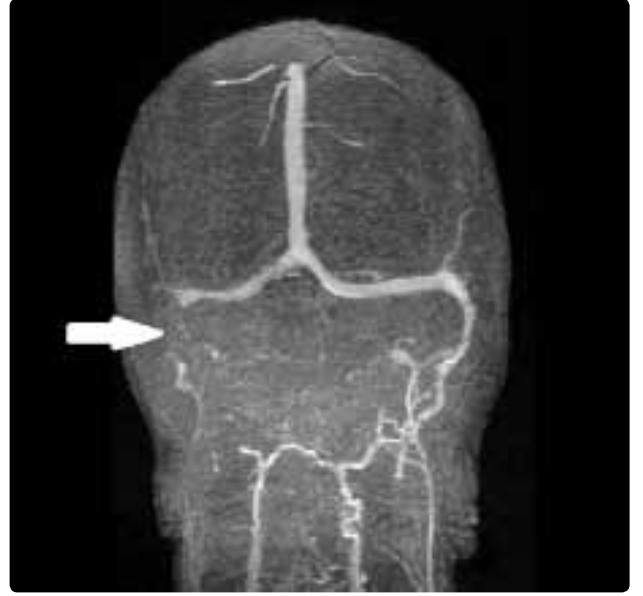
Bu yazıda sunulan olguda, bevacizumab tedavisi altında iken şiddetli başağrıları ortaya çıkmış ve ardından serebral venöz tromboz (SVT) tanısı almıştır.

## OLGU SUNUMU

Elli beş yaşındaki erkek hastaya Kasım 2011'de yapılan kolonoskopi ve alınan biyopsi sonucunda kolon kanseri tanısı kondu. Uygulanan PET/BT çalışmasında lenf nodlarında, sol plevrada, L2 vertebra arkasında, karaciğerde ve sağ surrenaldeki lez-



Şekil 1. Kranial MR venografide sağ transvers ve sigmoid sinüslerde trombüs.



Şekil 2. Kranial MR venografide sağ transvers sinüs proksimalinde rekanalizasyon.

yonlarda malign özellikte FDG hipermetabolizması ile uyumlu bulgular elde edildi. Onkoloji merkezimize metastatik kolon kanseri tanısı ile kabul edilen hastaya ameliyat önerilmedi ve FOLFIRI/bevacizumab tedavisi başlandı. İki haftada bir kemoterapi verilen hastanın her tedaviden 2-3 gün sonra çok şiddetli baş ağrısı atakları ortaya çıkıyor ve analjeziklere yanıt vermiyordu. Başının sağ, arka kısmına lokalize olan ağrı bulantıya sebep oluyor ve 4-5 gün devam ediyordu. Geceleri daha fazla oluyor ve hastayı uykudan uyandırıyor. Kontrastlı kraniyal MRG çekilerek nöroloji polikliniğine refere edilen hastanın yapılan nörolojik muayenesi normaldi. Kranial MRG'de sağ transvers ve sigmoid sinüslerde akut trombüsü düşündüren sinyal değişiklikleri vardı ve metastaz saptanmamıştı (Şekil 1). Tam kan sayımında Hb 10.1 g/dl saptanması dışında normaldi. Karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, aPTT ve protrombin zamanı normal sınırlardaydı. Onkoloji konseyinde tartışılan hastanın bevacizumab tedavisi kesildi ve hastaya enoksaparin başlandı. İki hafta sonra çekilen kraniyal MR venografide (MRV) sağ transvers sinüs ve sigmoid sinüste, internal juguler ven proksimaline uzanan trombüs ve sağ transvers sinüs proksimalinde rekanalizasyon ile uyumlu bulgular vardı (Şekil 2). Hastanın baş ağrıları için analjezik tedavisi verildi. Kemoterapinin kesilmesinden sonra baş ağrısı şiddet ve sıklığında azalma oldu.

## TARTIŞMA

Anjiyogenezis malign tümörün büyümesinde, progresyonunda ve metastazında önemli rol oynayan bir süreçtir. VEGF anjiyogenezisin anahtar mediatörüdür ve bu nedenle anti-kanser tedavinin hedefi haline gelmiştir.<sup>[5]</sup> Bevacizumab kolon kanserli hastalarda tümör perfüzyonunu, vasküler hacmi, mikrovasküler yoğunluğu ve interstisiyel sıvı basıncını azaltarak etkisini gösteren bir anti-VEGF'dir.<sup>[6]</sup> Vasküler homeostazın VEGF yoluyla bloke edilmesi endotelial disfonksiyona ve dolayısıyla arteriyel ve venöz tromboembolik olaylarda artışa sebep olmaktadır.<sup>[7]</sup> Klinik çalışmalarda bevacizumabın derin ven trombozu, pulmoner emboli, kateterle ilişkili tromboz, serebrovasküler olay ve geçici iskemik ataklar gibi trombotik olaylara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup>

Serebral venöz tromboza eğilim en sık konnektif doku hastalıkları, granülatöz hastalıklar ve malignensilerde görülmektedir.<sup>[9]</sup> Kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise solid tümörü olan olgularda dural/kalvariye ve leptomeningeal metastaz, antiöstrojen tedavi (arimidex, tamoxifen), düşük aPTT, trombositosis, santral venöz kateter ve intratekal kemoterapi SVT nedeni olarak gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Gebelik, ilaçlar (oral kontraseptif, steroid, L-asparajinaz), koagülasyon bozuklukları

(antitrombin III eksikliği, protein C ve S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu), dehidratasyon, kafa travması, enfeksiyonlar gibi daha birçok sebep de SVT oluşumunu kolaylaştırmaktadır.<sup>[11]</sup> En sık görülen semptomun baş ağrısı olduğu, nöbetler, nörolojik defisit ve bilinç durumu değişikliklerinin de sıklıkla baş ağrısına eşlik ettiği bilinmektedir.<sup>[12,13]</sup> Nadiren de olsa bizim hastamızda olduğu gibi tek şikayeti baş ağrısı olan ve nörolojik muayene bulgularının normal olduğu gösterilen olgular mevcuttur.<sup>[14]</sup> Serebral venöz tromboz tedavisinde subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin veya aPTT en az iki katına çıkana kadar intravenöz heparin tedavisi verilmesi önerilmektedir. Komplike olmamış olguların tedavisinde düşük moleküler ağırlıklı heparinin etkinliğinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[15]</sup>

Bevacizumab tedavisi sonucu SVT bildirilen az sayıda olgu vardır. Daha önce metastatik kolon kanseri nedeni ile bevacizumab tedavisi alan ve hemen ardından bilinci kapanarak SVT tanısı alan bir hasta<sup>[16]</sup> ve anaplastik astrositoma nedeni ile tedavi alırken baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri olunca çekilen MRV'de superior sagittal ve iki taraflı transvers sinüslerde tromboz saptanan bir hasta<sup>[17]</sup> bildirilmiştir. Her iki hasta da SVT tedavisine oldukça iyi yanıt vermiştir. Bizim olgumuzun bevacizumab tedavisi alırken şiddetli baş ağrıları ortaya çıkmış ve yapılan nörolojik muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Uygulanan düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinden olumlu yanıt alınmış, baş ağrıları azalmış ve MRV'de rekanalizasyonun olduğu görülmüştür.

Bu üç olgudan ikisinin ülkemizden bildirilmesi dikkat çekicidir. Serebral venöz trombozlu hastalarda sıklıkla birden çok risk faktörü birlikte bulunmaktadır. Eğer tek bir risk faktörü saptanmışsa (ilaç kullanımı veya enfeksiyon) beraberinde kalıtsal veya edinsel trombofili gibi ek risk faktörlerinin de araştırılması önerilmektedir.<sup>[18]</sup> Olgumuzda SVT gelişimini kolaylaştırdığı düşünülen genetik inceleme planlanmış ancak sosyoekonomik kısıtlılıklar nedeni ile yapılamamıştır. Bu olgu bevacizumab tedavisi alırken baş ağrısı ortaya çıkanlarda SVT ayırıcı tanısına vurgu yapmak amacı ile sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Wilkes GM. Therapeutic options in the management of colon cancer: 2005 update. *Clin J Oncol Nurs* 2005;9(1):31-44. [CrossRef](#)
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42. [CrossRef](#)
3. López R, Salgado M, Reboredo M, Grande C, Méndez JC, Jorge M, et al. A retrospective observational study on the safety and efficacy of first-line treatment with bevacizumab combined with FOLFIRI in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;103(10):1536-41.
4. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist* 2007;12(3):356-61. [CrossRef](#)
5. Krämer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(1):1-14.
6. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10(2):145-7. [CrossRef](#)
7. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8(1):102-13.
8. Zakarija A, Soff G. Update on angiogenesis inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2005;17(6):578-83. [CrossRef](#)
9. Allroggen H, Abbott RJ. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J* 2000;76(891):12-5. [CrossRef](#)
10. Raizer JJ, DeAngelis LM. Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. *Neurology* 2000;54(6):1222-6. [CrossRef](#)
11. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. [Article in English, Spanish] *Neurologia* 2011;26(8):488-98. [Abstract]
12. de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):105-8. [CrossRef](#)
13. Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in Cerebral Venous Thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain* 2010;11(2):137-9. [CrossRef](#)
14. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cere-

- bral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(8):1084-7. [CrossRef](#)
15. Einhüpl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1229-35. [CrossRef](#)
16. Ozen A, Cicin I, Sezer A, Uzunoglu S, Saynak M, Gençellac H, et al. Dural sinus vein thrombosis in a patient with colon cancer treated with FOLFIRI/bevacizumab. *J Cancer Res Ther* 2009;5(2):130-2. [CrossRef](#)
17. Vargo JA, Snelling BM, Ghareeb ER, John K, Frame JN, Schmidt JH, et al. Dural venous sinus thrombosis in anaplastic astrocytoma following concurrent temozolomide and focal brain radiotherapy plus bevacizumab. *J Neurooncol* 2011;104(2):595-8. [CrossRef](#)
18. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35(3):664-70. [CrossRef](#)