

Over Karsinomu İle Nadir Birliktelik Gösteren Trousseau Sendromu ve Faktör V Leiden Birlikteliği / Rare Trousseau's Syndrome and Factor V Leiden Mutation With Ovary Carcinoma

Handan Mısırlı,¹ Dursun Duman,² Füsün Mayda Domaç,¹ Özge Yıldız,¹ Ayşegül Ertorun¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Rare Trousseau's Syndrome and Factor V Leiden Mutation With Ovary Carcinoma

Objective: It was aimed to discuss recurrent thromboembolic events in a case with ovary carcinoma and resistant to treatment.

Case: A 52 year-old woman with malignant ovary carcinoma had 3 attacks of ischemic stroke in spite of available antiaggregan treatment at a period with short intervals. Later, she developed arterial and venous thrombosis over the lower and upper extremities though effective doses of anticoagulant therapy has been started. The patient's diagnosis was Trousseau's syndrome and Factor V Leiden heterozygote mutation has been observed in detailed investigations.

Conclusion: Trousseau's syndrome should be considered with recurrent and unexplained thromboembolic events and the cases must be investigated for the occult malignancy.

ÖZET

Amaç: Malign olgulara eşlik eden tekrarlayıcı ve tedaviye dirençli tromboembolik olayların over karsinomlu hasta nedeniyle tartışılması amaçlandı.

Olgu: Almış olduğu düzenli ve etkin antiagregan tedaviye rağmen kısa zaman aralıkları içerisinde 3 kez iskemik inme geçiren, malign over karsinomlu 52 yaşındaki kadın hastada daha sonra etkin antikoagülasyon tedavisine geçilmiş olmasına rağmen, alt ve üst ekstremitelerde tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozlar gelişti. Trousseau sendromu tanısı alan hastada yapılan geniş tetkiklerde ayrıca Faktör V Leiden heterozigot gen mutasyonu saptandı.

Yorum: Tekrarlayan ve açıklanamayan arteriyel ve venöz trombozlarda Trousseau sendromu akla getirilmeli ve olgular malignite açısından değerlendirilmelidir.

Keywords: ovary carcinoma, Trousseau's syndrome, Factor V Leiden mutation, thromboembolism

Anahtar kelimeler: over karsinomu, Trousseau sendromu, Faktör V Leiden mutasyonu, tromboemboli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Handan Mısırlı
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Nöroloji Kliniği Tıbbiye Caddesi Üsküdar/İSTANBUL
Tel: 0216 414 45 02-1423 GSM: 0532 232 90 27
handanmisirli@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 18.02.2008

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2008

GİRİŞ

İlk olarak 1865 yılında Armand Trousseau'nun mide kanserli bir grup hastada venöz tromboz insidansının arttığını göstermesiyle, kanser ve tromboembolik hastaların birlikteliği ortaya konulmuştur.¹ Daha önceleri tekrarlayıcı venöz tromboz tanımlanmakla beraber, artık herhangi bir malignite sürecinde rutin iskemik inme tetkikleri ile açıklanamayan, etkin tedaviye rağmen rekürrens gösteren arteriyel ve venöz sistemin tromboembolik olayları Trousseau sendromu (TS) adı altında toplanmaktadır. Malign doku tarafından indüklenen ve doku faktörü (DF) salınımının artmasıyla gelişen hiperkoagülabilité durumunun inme nedeni olabileceği tarif edilmektedir.^{2,3}

Sıklıkla pankreas ve gastrointestinal sistemin müsin üreten adenokarsinomları, akciğer ve over kanserine eşlik ederler. Klinik olarak karsinomlu hastaların yaklaşık %15'lik bir bölümünde hastalığın ilerleme süreci boyunca veya hastalık henüz ortaya çıkmadan TS ortaya çıkabilmektedir ve metastaz gelişiminden sonraki 2. en önemli mortalite sebebidir.⁴ Postmortem çalışmalarda ise TS oranı çok daha yüksek (%30-50) bulunmaktadır.⁵

Bu sunumda, over karsinomu tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan, antiagregan ve antikoagülan tedaviye rağmen, tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboembolik olaylarla seyreden, beraberinde Faktör V Leiden (FVL) heterozigot gen mutasyonu da saptanan Trousseau sendromlu nadir görülen olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU

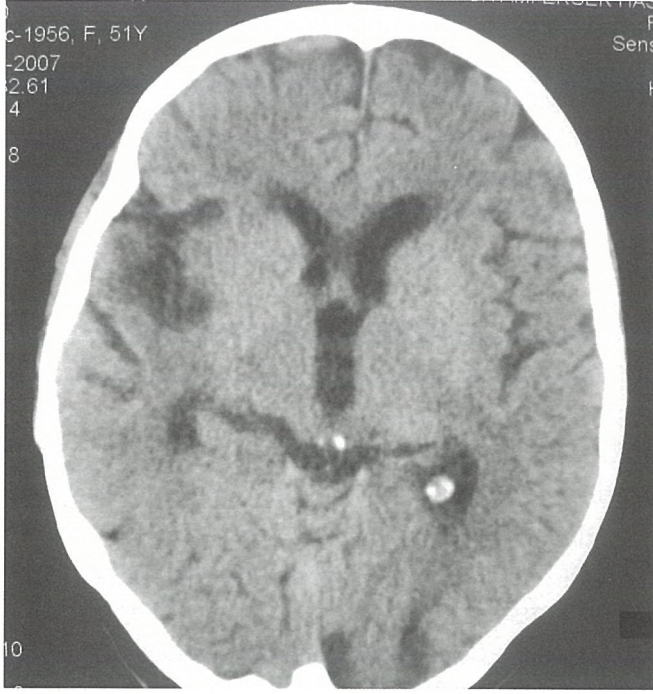
Vajinal kanama nedeniyle total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi operasyonu uygulanan 52 yaşındaki kadın hasta yoğun bakım ünitesinde 6 saat takip edildikten sonra şuur bulanıklığı ve konuşma bozukluğu gelişmesi üzerine operasyondan sonraki gün hastanemize sevk edilmiştir. Çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) sonucunda iskemik inme ön tanısıyla I. nöroloji kliniğine yatırılmıştır.

İlk nörolojik muayenede şuur uykuya meyilli, kısmen koopere, dezoryente olan hastanın kas gücü sağ üst ekstremitede 1/5, sağ alt ekstremitede 4/5 olup taban cildi refleksi (TCR) sağda ekstansör idi. Rutin kan tetkiklerinde anemi saptanması nedeniyle (Hgb: 5.0 g/dl, Htc: 14.9) dahiliye konsültasyonu istendi ve hastaya eritrosit süspansiyonu verildi. BBT'de sol sentrum semiovalede infarkt (Şekil 1) saptanan hastaya kontrendike olmadığı belirlendikten sonra antiagregan tedavi olarak asetil salisilik asit (ASA) 300 mg başlandı. On bir günlük tedavi sonrasında kan değerleri yükselen (Hgb: 9.8 g/dl, Htc: 28.9) hasta şuur açık, kas gücü sağ üstte 2/5, sağ altta -5/5 olarak kısmen düzelme ile taburcu edildi (NIHSS:4).



Şekil 1. Kraniyal BBT (1. yatış). Aksiyel incelemede hipodens lezyon

İlacını düzenli kullanan hasta taburcu olduktan 12 gün sonra sol tarafta kuvvetsizlik ve ağızda kayma şikâyeti ile tekrar acil servise başvurdu. Şuur açık, koopere, oryante, sol homonim hemianopsi olan hastanın kas gücü muayenesinde sol üstte früst parezi saptanmış olup sol alt ekstremitede tamdı. Sağda sekel olarak kas gücü üstte 4/5 olup alt ekstremitede kuvvet kaybı yoktu. Tekrar yatırılan hastada İmpedans Agregametre ile yapılan ASA intolerans testinde 1489 AUC/min değerinin tespit edilmesi üzerine (dirençli üst sınırı 1361 AUC/min) ASA intoleransı tanısı



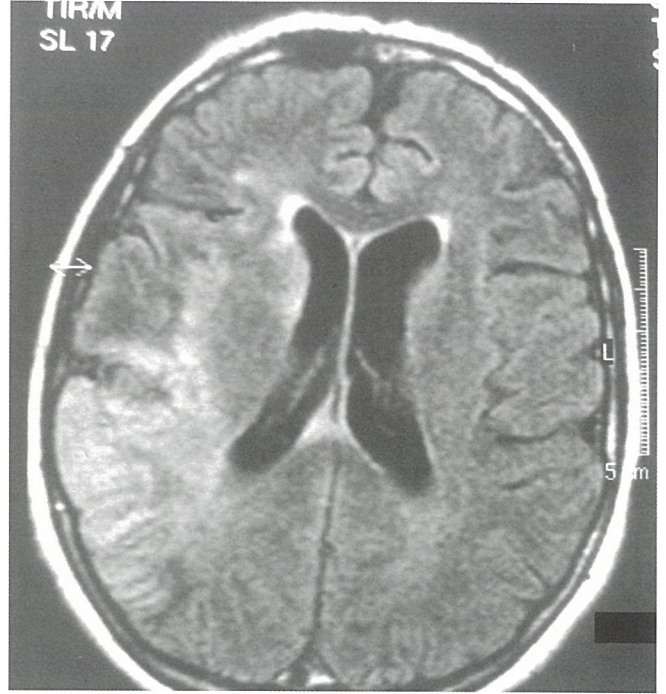
Şekil 2. Kraniyal BT (2. yatış). Aksiyel incelemede hipodens lezyon

konularak klopidogrel tedavisine geçildi. Kraniyal BBT'de sağ ön serebral arter ve orta serebral arter (OSA) ara bölgede kortikosubkortikal yerleşimli infarkt mevcut idi (Şekil 2). Dokuz günlük yatışın sonunda hastada kas gücünün sağ üstte tama yakın düzelmesi dışında diğer nörolojik bulguların aynı şekilde sebat etmesi haliyle hasta taburcu edildi (NIHSS:4).

Hastanın taburcu olduktan 5 gün sonra servisimize 3. başvuru nedeni baş ağrısı ve sol tarafında kuvvetsizlik idi. Hastanın yatış ve çıkış tarihleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Nörolojik muayenede şuur açık, koopere, oryante, gözler ve baş spontan sağa bakmaya eğilimli, sağdaki kas gücü bir önceki yatışıyla aynı, fakat sol üst ve altta 1/5 (NIHSS:8) ve TCR bilateral ekstansör saptandı. Kraniyal MRG'de sağ OSA sulama alanında akut infarkt saptandı (Şekil 3). Hipertansiyon, diabet, dislipidemi, sigara ve alkol kullanımı gibi herhangi bir risk faktörü bulunmayan, rutin kan tetkikleri normal olan hastada CA-125 düzeyi >4986 bulundu. Protein

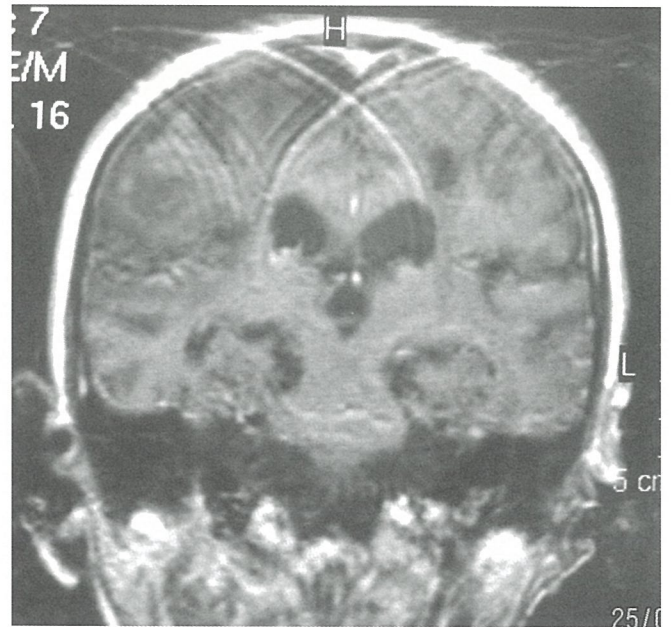
Tablo 1. Hastanın serviste yatış ve çıkış tarihleri

	Yatış Tarihi	Yatış Süresi	Çıkış Tarihi
1. Yatış	01.11.2007	11 gün	12.11.2007
2. Yatış	25.11.2007	9 gün	04.12.2007
3. Yatış	09.12.2007	64 gün	11.02.2008



Şekil 3. Kraniyal MRI (3. yatış). 1.5 Tesla MRG aksiyel T2 FLAIR incelemede hiperintens lezyon

C, protein S, antitrombin III, antikardiyolipin antikor, anti ds DNA, p-ANCA, VDRL, homosistein, fibrinojen düzeyleri normal iken D-dimer düzeyi 2835 olarak yüksek bulundu ve takibinde 4893'e kadar yükseldi. Ayrıca hastada FVL heterozigot gen mutasyonu saptandı. Karotis ve arteryel Doppler ultrasonografide



Şekil 4. Kraniyal MRI (3. yatış). 1.5 Tesla MRG koronal T1 kontrastlı incelemede kontrast tutulumu göstermeyen hipointens lezyon

(USG) sağ internal karotis arter (IKA) proksimalinde 12x1.7 mm boyutunda fibrofatty plak formasyonu izlendi. Elektrokardiyografisinde normal sinüs ritmi yanında V4, V5, V6'da T negatifliği gözlemlendi. Transtorasik ekokardiyografide (TTE) orta derecede mitral yetersizliği, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu %60 idi. Kontrastlı kraniyal MRI'da metastaz lehine kontrast tutulumu görülmedi (Şekil 4).

Üçüncü yatışında, geçirmiş olduğu operasyonun patoloji sonucu alındı ve hastanın overin berrak hücreli karsinomu olduğu öğrenildi. Hasta antiagregan tedavisi altında inme rekürrensi gösterdiği için antikoagülan tedaviye geçildi. Onkoloji konsültasyonu sonucunda kemoterapi planlandı ancak hastanın genel durumu bu arada gelişen enfeksiyonlar nedeniyle kötüleşince kemoterapi tedavisi ertelendi. Yapılan transözefageal ekokardiyografide (TEE) mitral kapakta hafif fibröz yapı, 1(+) regürjitan akım alındı, kitle veya vejetasyon saptanmadı. Üçüncü yatışının 10. gününde sağ alt ekstremitede ödem gelişmesi üzerine yapılan venöz sistem renkli Doppler USG'de sağ ana femoral ven distali, yüzeysel femoral ven, derin femoral ven (DFV), popliteal ven ve derin dallarında akut trombüs saptandı. Bu esnada 5 mg/gün warfarin kullanımı ile INR 2.2 idi. INR hedefi 3'e çıkartıldı ve tedaviye enoxaparin Na 40

mg 2x1 ilave edildi. Bu düzeydeki kullanım altında hastada 15 gün sonra sol bacakta dolaşım bozukluğu başladı, sol ayak mediali ile 2. ve 3. parmaklarda siyanoz gelişti. Kalp ve damar cerrahisi önerisiyle rheomakrodex solüsyon içinde 500 mg pentoksifilin 15 gün verildi ve enoxaparin Na 60 mg 2x1'e yükseltildi. Sol alt ekstremitte venöz Doppler USG'de sol iliak venler ve distalinde akut trombüs bulguları, sol alt ekstremitte arteryel sistem Doppler USG'de yüzeysel femoral arter ve popliteal arterde oklüzyona bağlı sol ekstremitte distal akım yokluğu görüldü. On gün sonra sağ bacakta ödemin artması üzerine tekrarlanan venöz Doppler USG'de bulgularda değişiklik görülmedi, fakat arteryel Doppler USG'de sağ arteria dorsalis pedis hafif iskemi paterni ve sağ arteria tibialis posterior baldır orta kesimde hafif stenoz ile uyumlu akım görüldü. Hastanın 3. yatışında görülen arteryel ve venöz trombozlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastanın 3. yatışında gelişen arteryel ve venöz trombozlar

10. gün	Sağ alt ekstremitede derin venöz tromboz
25. gün	Sol alt ekstremitede arteryel ve venöz derin tromboz
35. gün	Sağ alt ekstremitede arteryel tromboz
39. gün	Sol üst ekstremitede derin ven trombozu

Zaman zaman akut solunum sıkıntısı yaşayan hastada pulmoner emboli ve metastaz araştırmak amaçlı yapılan kontrastlı toraks BT'de sol alt superior segmentte retikülonodüler infiltratif alan saptandı,



Şekil 5. Tekrarlayan arteryel ve venöz trombozlar sonrası sol alt ekstremitte görünümü

Tablo 3. Trousseau sendromu ile ilişkili tromboembolik olaylar

Arteriyel ve venöz trombozlar
Gezici tromboflebit
Pulmoner emboli
Nonbakteriyel trombotik endokardit
Akut veya kronik dissemine intravasküler koagülasyon
Periferik vasküler hastalık
İskemik kalp hastalığı

Tablo 4. Trousseau sendromunun görüldüğü kanserler

Akciğer	%25.6
Pankreas	%17.4
Mide	%16.8
Kolon	%15.2
Prostat	%6.5
Over-uterus	%6.3

pulmoner emboli görünümü yoktu. Kontrastlı üst ve alt batin BT'de over operasyon lojunda nüks ve birkaç adet metastatik lenfadenopati görüldü. Ayrıca batin ön duvarı iliak kanadında 22x12 mm ve karaciğerde 13x8 mm boyutlarında metastatik kitle lezyonları vardı. Sağ bacadan 4 gün sonra sol üst ekstremitede de ödem başladı ve venöz tromboz rekürrensi düşünüldü. Yirmi bir gün içerisinde sol ayakta tüm parmaklarda siyanoz gelişti (Şekil 5). Hasta yakınlarının amputasyona izin vermemesi ve genel durum bozukluğunun artması üzerine mevcut nörolojik tablo ile dahiliye servisine nakil edildi.

TARTIŞMA

Çeşitli klinik ve postmortem çalışmalara göre malignite seyrinde görülen ve etkili antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlaması açıklanamayan arteriyel ve venöz sistemin tromboembolik olayları Trousseau sendromu (TS) adı altında toplanmıştır^{1,5,6} (Tablo 3). Son zamanlarda TS tromboembolik inmelerin patogenezinde yer almaya başlamıştır, ancak kanserin erken manifestasyonu olarak görülmesi oldukça nadirdir. Ayrıca TOAST kriterlerine göre kardiyembolizm ve infektif endokardit tanıları ekarte edilmelidir. Literatürde en erken tromboz gelişimi operasyon sonrası 3 ay olmasına karşın bizim olgumuzda ertesi gün iskemik inme gelişmiştir. Fakat bunda aşırı kanama neticesi anemi gelişmesi gibi hemodinamik faktörler yanında, FVL mutasyonu gibi herediter faktörleri de bir arada düşünmek gerekir. Nonbakteriyel trombotik endokardit ise TTT ve TEE'de gösterilememesine rağmen reddedilemeyen bir durum olarak görülmektedir, çünkü birçok vakada ancak otopside tanı konulmuştur.

Bu sendromun görüldüğü malign durumlar sıklık sırasına göre Tablo 4'te gösterilmiştir.⁷ Bizim olgumuzdaki over'in berrak hücreli karsinomu en nadir sebepler arasındadır.^{8,9,10} Öte yandan TS, metastazdan sonraki en sık 2. ölüm nedeni olarak karşımıza çıkabildiği gibi, tekrarlayıcı tromboz araştırmalarında malignensinin ilk belirtisi olabilmektedir.^{4,11} Öncesinde malignite öyküsü olmayan DVT ve pulmoner emboli geçiren olguların yaklaşık %5'i 1 yıl, %20'si 2 yıl içinde kanser tanısı almaktadır.^{4,12,13} Ancak malignensi için invaziv bir araştırma genelde önerilmemekte; araştırma, sorgulama ve dikkatli fizik muayene ile tamamlanmalıdır. Literatürde belirtilen insidansa rağmen ülkemizde bu sendromun fazla akla getirilmediğini ve postmortem çalışma yapmanın kısıtlı olması nedeniyle de tanı koymada bir problem olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle malign hastalarda, rekürrens gösteren inme ve derin ven trombozlarında (DVT) bu tanının doğru konması ve tedavi edilmesiyle malign olguların yaşam süreleri uzatılabilir.

Maligniteye bağlı hiperkoagülopati endotel hasarı ve kan akımı değişikliği sonucu gelişir. Malign hücrelerden salgılanan DF gibi prokoagülan maddelerin ve tümör nekroz faktör ve interlökin gibi bazı sitokinlerin koagülasyonu aktive etmesi ve malign hücrelerin endotele zarar vermesiyle tromboz gelişir.^{2,7,14} DF, tromboplastin ve CD142 olarak da bilinir ve koagülasyon sisteminin temel başlatıcısıdır. Prokoagülan DF kanda eser miktarda bulunan Faktör VIIa kompleksi ile karşılaşarak Faktör IXa ve Faktör Xa dönüşümünü sağlar, trombin üretimi ile fibrin formasyonuna yol açar. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü nedeniyle plazma fibrinojeni ekstrasvasküler alana sızar ve fibrin oluşumu ile

anjyogenez stimüle edilir, bu da hem trombozu hem de tümör metastazını kolaylaştırır. Diğer bir hipoteze göre ise, kırmızı hücre agregasyonu ve bozulmuş kan akımı ile hücreler protrombotik hale gelir ve mikrosirkülasyonda hipoksi gelişerek tromboza meyil artar ve malign hücre proliferasyonu ile metastaz oluşumu kolaylaşır.^{15,16} Birçok karsinomda olduğu gibi, over karsinomunda da koagülasyon kaskadının aktivasyon nedeni bilinmemekle birlikte son yıllarda yapılan bir çalışmada tümörle ilişkili aktive monosit ve makrofaj ile endotel hücrelerinin kendileri trombin (faktör II) oluşumu ve fibrin degradasyonundan sorumlu bulunmuştur.^{4,6,14}

Malign hastalarda halen devam eden fibrin formasyonunun ölçülmesinde yararlı bir parametre olan D-dimer tümör metastazlarında da artmakta olup kötü prognoz göstergesidir.^{10,17-19} Ivensen ve arkadaşları solid tümörlü hastalardaki yüksek D-dimer düzeylerini DF salınımı ve Faktör X aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul etmişlerdir.²⁰ Bizim olgumuzdaki D-dimer düzeyinin hayli yüksek seyretmesi, hem tromboz hem de metastaz açısından anlamlı görülmektedir.

Açıklanamayan tekrarlayıcı trombozların en sık herediter nedeni FVL olup genel popülasyonda görülme oranı %4.8'dir.²¹⁻²⁴ Heterozigot hastaların hayat boyunca %10 tromboz geçirme riski vardır ve DVT ile pulmoner emboli beraberliğine izole pulmoner emboliden daha sık rastlanır. Süperfisiyal venöz tromboz ile serebral, visseral, aksiller ven trombozları ise nadirdir.^{21,22} Bizim vakamızdaki arteriyel trombozlarda FVL gen taşıyıcılığının TS gelişimini arttırıcı bir risk faktörü olup olmadığını tam olarak söyleyemiyoruz, çünkü hayat boyu hiç trombotik atak geçirmeyen vakalar olduğu için tek başına kalıtsal faktörler tromboz gelişimi için yeterli değildir. Edinsel bir risk faktörü olan malignitenin eklenmesiyle tromboz gelişme riskinin arttığını düşünmekteyiz. Fakat FVL- malignite birlikteliği ile ilişkili risk oranlarına, vaka sayısının azlığı nedeniyle literatürde henüz rastlanmamaktadır. Maliyetin yüksek olmasına rağmen ailede tromboz öyküsü ve

FVL mutasyonu taşıyıcılarına genetik inceleme yapılması önerilmektedir.^{22,24,25}

Altta yatan malignite devam ettikçe tromboz eğilimi süreceği için tedavinin temeli tümörün uzaklaştırılmasıdır.^{7,26} Tromboembolik olayların tedavisine intravenöz heparin ile başlanıp takibinde oral antikoagülanlara geçilmesi önerilmektedir. Ancak TS'nin önemli bir özelliği de terapötik INR düzeyine (INR: 2-4.5) rağmen rekürrenslerin gelişmesidir.⁸ Ayrıca malign olaylardaki beslenme yetersizliği sonucu K vitamini eksikliği warfarin toksisitesine neden olmakta ve kanama eğilimi artmaktadır. Heparin tedavisinin kesilmesinden sonra sık rekürrens görülmesi uzun süreli heparin tedavisini gerekli kılmış ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılması gündeme gelmiştir.^{2,6,27} On iki saatte bir 1 mg/kg veya günde bir kez 1.5 mg/kg enoxaparin sodyum kullanımı tavsiye edilmektedir. Biz hastamızda yüksek doz enoxaparin Na ile warfarini birlikte kullanmamıza rağmen arteriyel ve venöz alanda rekürrensler sık aralıklarla devam etti. Bu sendromun diğer bir özelliği, hem akut faz reaktanı proteinler nedeniyle heparin direncinin gelişmesi hem de warfarinin yetersiz kalmasıdır. Hastamızda INR düzeyini yüksek tutmamıza rağmen günlük hematüri geçişleri haricinde, takipte büyük kanamalar görülmedi. Bu tür malign hastalarda hemorajik yan etkileri nedeniyle fibrinolitik ilaçların kullanımı da masif pulmoner emboli haricinde önerilmemektedir. Öte yandan, heparin, warfarin ve özellikle DMAH preparatlarının kullanımının hastaların yaşam süreleri üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bunun mekanizmaları arasında tümör anjyogenezinin inhibisyonu, metastatik hastalıklardan korunma, tümör gelişiminin engellenmesi ve fatal tromboembolizmlerin önlenmesi sayılabilir.²⁸

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, Trousseau sendromu malign olgularda rastlanabilen bir durumdur ve hatta henüz ortaya konmamış bir malignite işareti olabilir. Özellikle tekrarlayan tromboz olgularında, tedaviye direncin görüldüğü durumlarda akla

getirilmelidir. Faktör V Leiden mutasyonunun tromboembolik olaylara neden olabileceği düşünülse de over karsinomu tanısı alan hastaya uygulanan aspirin, clopidogrel, heparin ve warfarin tedavisine rağmen tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboemboli gelişmesi ön planda Trousseau sendromunu desteklemektedir. Trousseau sendromu ile ilgili hala birçok karanlık nokta bulunmaktadır. Özellikle optimal tedavisini belirlemede araştırılması gereken alanlar geniştir.

KAYNAKLAR

1. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14-31.
2. Varki Ajit. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-1729.
3. Kwon HM, Kang BS, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;258:80-83.
4. Evangelista A, Hemady N, Rose EA. Trousseau's syndrome in a woman with undetected underlying malignancy. *Resident Staff Physician* 2007;53:1-6.
5. Ogren M, Bergquist D, Wohlander K, et al. Trousseau's syndrome-what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95:541-545.
6. Walsh- Memonagie D, Green D. Low molecular weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* 1997;80:649-655.
7. Wang X, Fu S, Freedmann RS, Kavanagh JJ. Venous thromboembolism syndrome gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):458-471.
8. Evans TRJ, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. *Cancer* 1996;77:2544-2549.
9. Arjana A, Esterbrooks DJ, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis with recurrent events as manifestation of ovarian neoplasm. *J Gen Intern Med* 2006;21(12):12-15.
10. Von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77:456-461.
11. Adamson DJA, Currie JM. Occult malignancy is associated with venous thrombosis unresponsive to adequate anticoagulation. *BJCP* 1993;47:190-191.
12. Yuko S, Shinichiro U, Goushi M, et al. A young patient with endometrioid adenocarcinoma who suffered Trousseau's syndrome vasculitis. *Clin Neurol* 2002;42(3):227-232.
13. Chaturvedi JA, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* 1994;25:1215-1218.
14. Carroll NM, Elaraj DM, Puhlmann M, et al. Alterations in tumour necrosis factor-induced endothelial cell procoagulant activity by hyperthermia. *Int J Cancer* 2004;111:457-462.
15. Denko NC, Giaccia AJ. Tumour Hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome (carcinoma-induced coagulopathy) and metastasis. *Cancer Research* 2001;61:795-798.
16. Palgor J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost* 2005;3:1590-1596.
17. Gadduci A, Baicchi U, Marrai R, et al. Pretreatment plasma levels of fibrinopeptide-A, D-dimer and von Willebrand factor in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;53:352-356.
18. Rella C, Coviello M, de Frenza N, et al. Plasma D- dimer measurement as a marker of gynecologic tumours: comparison with Ca 125. *Tumori* 1993;79:347-351.
19. Ho CH, Yuan CC, Liv SM: Diagnostic and prognostic values of plasma levels of fibrinolytic markers in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75:397-400.
20. Ivensen PO, Grost PD, Hjeltnes N, Anderssen TO, et al. Impaired circadian variations of haemostatic and fibrinolytic parameters in tetraplegia. *Br J Haematol* 2002;119(4):1011-1016.
21. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715-722.
22. Rosendorff A, Dorfman DM. Activated protein c resistance and Factor V Leiden: a review. *Archives of Pathology, Laboratory Medicine* 2007;6:10-15.
23. Bertini RM, Koelaman BB, Koster T, Rosendaal FR, et al. Mutation in blood coagulation factor associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:14-15.
24. Kovac M, Mikovic D, Antonijevic N, Rakicevic L, Dijordjevic L, et al. F V Leiden mutation and risk of recurrent venous thromboembolism in Serbian population. *J Thromb Thrombolysis*. 2007; Jun 5; (Epub ahead of print).
25. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007;9(8):1107-1114. Review.
26. Rickles FR. Mechanism of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:103-110.
27. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumadin. *Thromb Haemost* 1994, 72:7-11.
28. Rogos LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol CL* 2003;21:167-192.