

## Ovarian cancer diagnosis subsequent to thromboembolic events

### Carcinoma do ovário diagnosticado na sequência de eventos tromboembólicos

Evelin Pinto\*, Mónica Melo\*\*, João Gonçalves\*\*\*, Graça Ramalho\*\*\*\*  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

#### Abstract

Thromboembolic events are mostly terminal occurrences from malignancies. Occasionally, they may be the first sign of cancer, preceding its diagnosis. Trousseau Syndrome is probably the best known thrombotic syndrome in cancer patients, also called migratory superficial thrombophlebitis. In this paper the authors describe two cases in which thromboembolic events anticipated the diagnosis of epithelial ovarian cancer.

**Keywords:** Ovarian malignancy; Paraneoplastic syndrome; Thromboembolic events..

#### INTRODUÇÃO

Nos doentes oncológicos os eventos tromboembólicos (TE) são, maioritariamente, ocorrências terminais da sua doença<sup>1</sup>, sendo a segunda principal causa de mortalidade<sup>2</sup>. Ocasionalmente verificam-se previamente ao diagnóstico de doença neoplásica<sup>3</sup>.

Em 1865, Armand Trousseau descreveu pela primeira vez uma incidência aumentada de eventos TE em doentes com carcinoma gástrico<sup>4</sup>. Classicamente, o síndrome de Trousseau engloba um padrão de eventos TE recorrente e migratório, com envolvimento de veias superficiais, em sítios pouco habituais como o membro superior ou o tórax, conseqüente a um adenocarcinoma (produtor de mucina – pró-coagulante)<sup>5</sup>. Na actualidade, este síndrome é uma variante rara de trombose venosa embora, por vezes, a designação seja aplicada a doentes oncológicos com alguma forma de evento tromboembólico.

Seguidamente, os autores apresentam dois casos clínicos em que eventos TE precederam o diagnóstico de neoplasia maligna do ovário, salientando a importância da perspectiva médica de doença sistémica na doença oncológica.

#### CASOS CLÍNICOS

Caso I: Doente de 47 anos de idade, nuligesta, com hábitos tabágicos (33 unidades-maço/ano) e índice de massa corporal de 32 kg/m<sup>2</sup>. A menarca ocorrera aos 12 anos de idade e nunca iniciara vida sexual. A mãe tinha antecedentes de neoplasia maligna da bexiga. Não existia história familiar de eventos tromboembólicos.

Recorreu ao Serviço de Urgência, duas semanas depois do diagnóstico de trombose femuropoplíteia direita, sob anticoagulação com varfarina, por dispneia em repouso, agravada com esforços, e dor e edema do membro inferior esquerdo, de novo. Reconhecia, nesta fase, uma história de perda de 10kg de peso e de anorexia com quatro meses de evolução. Apresentava polipneia, saturação O<sub>2</sub> 98%, pressão arterial 128/77mmHg, temperatura axilar e auscultação cardiopulmonar normais. Analiticamente tinha trombocitose, LDH e PCR aumentadas e alteração das provas de coagulação (plaquetas 619000m/L, LDH 682U/L, PCR 12,2mg/dL, INR 5.07, APTT 60,5 segundos, TP 16%, fibrinogénio 702 e D-dímeros 4,62 /mL). Efetuou Angio-TC do tórax e Eco-Doppler dos membros inferiores que revelaram extensos defeitos de repleção da árvore arterial pulmonar bilateral, compatível com TEP bilateral agudo, e trombose femuropoplíteia esquerda. Foi, assim, internada para tratamento médico, com colocação de filtro na veia cava inferior, e estudo

\*Interna do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

\*\*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

\*\*\*Assistente Graduado de Ginecologia e Obstetrícia

\*\*\*\*Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia

do *status* pós-trombótico. Realizou TC abdomino-pélvica com contraste que permitiu identificar volumosa massa neoformativa, de provável origem anexial, com cerca de 14-15cm de maior diâmetro, de natureza mista. Além disso, detectou-se ascite de pequeno volume, aspectos sugestivos de carcinomatose peritoneal e alguns gânglios ao longo das cadeias linfáticas latero-aórtica e ilíacas medindo <1cm. Ao exame ginecológico (toque unidigital, hímen íntegro) apresentava massa pélvica endurecida, pouco móvel, palpável até ao nível do umbigo. A ecografia ginecológica corroborava os achados da TC. Foram solicitados marcadores tumorais (CA 125 649 U/mL e CA 19.9 2003 U/mL), mamografia, endoscopia digestiva alta e colonoscopia, sendo que estes últimos não revelaram alterações. Atendendo ao risco cirúrgico, foi decidido em Consulta de Grupo Multidisciplinar realizar diagnóstico com recurso a imagiologia de intervenção. Realizou-se citologia aspirativa ecoguiada da referida massa anexial esquerda que revelou tratar-se de carcinoma. Consideraram-se métodos imagiológicos para o estadiamento, tendo sido atribuído um estágio IIIb da FIGO, 2006. A doente teve alta ao 37º dia de internamento e efectuou quimioterapia neoadjuvante (três ciclos). Subsequentemente, realizou-se cirurgia de intervalo. Procedeu-se a laparotomia diagnóstica constatando-se presença de ascite, cerca de três litros, enviado para estudo citológico, e massa heterogénea na dependência do ovário esquerdo, com cerca de 12cm, dura e com finas aderências a ansas intestinais. Prosseguiu-se com citologia das cúpulas diafragmáticas, histerectomia total com anexectomia bilateral, omentectomia infracólica e apendicectomia. Não se realizaram linfadenectomias por dificuldades técnicas e risco hemorrágico, mas não se palpavam adenopatias das cadeias ganglionares pélvicas e lombo-aórticas. No final da cirurgia, não existiam sinais de doença macroscópica residual. O exame anatomico-patológico das peças enviadas para estudo revelaram tratar-se de um carcinoma de células claras do ovário esquerdo, envolvendo a sua superfície, com citologia positiva do líquido ascítico para células malignas. Efectuaram-se mais quatro ciclos de quimioterapia, com paclitaxel e carboplatina, e, actualmente, no quarto ano de seguimento clínico, a doente apresenta bom estado geral, ausência de sinais de recidiva local/regional ou metastização à distância e de outras intercorrências até à data, nomeadamente eventos tromboembólicos.

Caso II: Doente de 51 anos de idade, IIGIIP, em menopausa desde os 42 anos de idade, sem terapêutica hormonal. Tinha antecedentes de apendicectomia

aos 13 anos, leucemia e esplenectomia aos 17 anos, colecistectomia aos 23 anos de idade e de uma cesariana anterior e laqueação de trompas *per* cesariana. A menarca ocorrera aos 12 anos de idade. O pai tinha antecedentes de neoplasia maligna do cólon, mas não existia história familiar de eventos tromboembólicos.

Recorreu ao Serviço de Urgência de Ginecologia por algias pélvicas. No mês anterior tinha tido uma trombose venosa femuropoplíteia esquerda, motivo pelo qual se encontrava hipocoagulada com varfarina. Ao exame ginecológico apresentava uma massa pélvica endurecida, pouco móvel, palpável até ao nível do umbigo. Em ecografia ginecológica identificava-se ovário esquerdo transformado numa formação tumoral complexa com 91x68mm, predominantemente sólida, sem vascularização anómala. Foi pedida TC abdomino-pélvica que revelou massa pélvica suspeita, com provável origem anexial esquerda, condicionando ureterohidronefrose homolateral, múltiplos conglomerados adenopáticos retroperitoneais e nas regiões ilíacas, mais exuberantes à esquerda, o maior com 5,5cm. O CA 125 era de 1488 U/mL. Procedeu-se a laparotomia diagnóstica constatando-se ausência de ascite, tendo-se realizado lavado peritoneal para exame citológico, e volumosa massa na dependência do ovário esquerdo, pética, aderente ao útero, parede pélvica e ansas intestinais. Prosseguiu-se com adesiólise laboriosa, anexectomia esquerda e omentectomia infracólica. O exame extemporâneo revelou adenocarcinoma pouco diferenciado do ovário, provavelmente de tipo seroso. Não foi possível realizar citorredução óptima, considerando-se existir doença residual extensa, inoperável. O exame anatomico-patológico definitivo revelou carcinoma pouco diferenciado do ovário com áreas papilares de carcinoma seroso, com metastização do epíplon (estádio IIIc da FIGO, 2006). Em Consulta de Grupo Multidisciplinar decidiu-se submeter a doente a quimioterapia (três ciclos) com subsequente cirurgia de citorredução. A doente realizou os três ciclos tendo obtido resposta clínica e imagiológica favorável a cirurgia de intervalo que foi realizada com citorredução óptima. Actualmente, no quarto ano de seguimento clínico, apresenta bom estado geral, ausência de sinais de recidiva local/regional ou metastização à distância e outras intercorrências até à data, nomeadamente eventos tromboembólicos.

## DISCUSSÃO

Mais de 80% das trombooses venosas têm factor de ris-

co identificável, sendo que na maioria, coexistem vários factores de risco<sup>6</sup>, cumprindo um ou mais critérios da tríade de Virchow: estase, hipercoagulabilidade, lesão endotelial<sup>7</sup>.

A incidência de eventos TE relacionados com o cancro varia entre 0,6 e 18%, podendo ultrapassar os 50% se se consideram séries de autópsias<sup>4</sup>. A hipercoagulabilidade, a compressão extrínseca, a invasão vascular e/ou as comorbilidades associadas são os mecanismos fisiopatológicos que explicam esta condição.

Além do síndrome de Trousseau, conhecem-se outras formas de apresentação de distúrbios tromboembólicos paraneoplásicos, nomeadamente tromboembolismo venoso idiopático com trombose venosa profunda (TVP) e/ou tromboembolismo pulmonar (TEP), endocardite trombótica não bacteriana, coagulação intravascular disseminada, microangiopatia trombótica e trombose arterial<sup>8</sup>. A sua ocorrência prévia ao diagnóstico de cancro é mais frequentemente associada ao carcinoma do ovário (risco relativo 3,2), pâncreas e fígado<sup>9,10</sup>. O risco de se tratar de uma neoplasia oculta será sempre maior se os fenómenos TE forem recorrentes<sup>11</sup>. Doze meses depois da ocorrência de um evento TE idiopático o risco do diagnóstico de uma neoplasia oculta decresce substancialmente para um risco relativo que se aproxima de 1,0<sup>12</sup>. A maioria dos estudos nesta área são consensuais relativamente ao pior prognóstico desta associação de evento TE ao cancro<sup>3,13</sup>.

Cerca de 75% das neoplasias malignas do ovário são diagnosticados em estádios avançados, pela inexistência de sintomas específicos e rastreio eficaz, por isso, se associam a maior risco de eventos TE<sup>14</sup>; 13,6 a 27% destes doentes têm complicações tromboembólicas no período pós-operatório ou sob quimioterapia<sup>15</sup>. A literatura destaca também a variante histológica de células claras como factor de risco independente, por produção de factor pró-coagulante, *Tissue factor*<sup>16</sup>. No entanto, outros síndromes paraneoplásicos podem associar-se a carcinoma epitelial do ovário como síndromes neurológicas centrais e periféricas, dermatomiosite, anemia hemolítica, acantose *nigricans* e síndrome nefrótico<sup>17</sup>.

Não existem estudos que demonstrem uma relação custo-benefício aceitável de uma estratégia agressiva de rastreio oncológico em doentes com eventos TE idiopáticos ou recorrentes no sentido de melhorar a precocidade no diagnóstico de cancro do ovário que se associe a uma melhoria de sobrevivência<sup>18-20</sup>. No entanto, os autores realçam a importância das recomen-

dações preconizadas ao estudo de eventos TE idiopáticos/recorrentes: realização de uma história clínica cuidada, com exame físico completo que englobe toque rectal, pesquisa de sangue oculto nas fezes e exame ginecológico; estudo analítico que comporte hemograma, bioquímica com ionograma, funções renal e hepática; análise sumária de urina e radiografia do tórax. A investigação de achados anómalos deve ser sistemática, atentando para uma suspeita de associação neoplásica se eventos TE recorrentes ocorrem sob anticoagulação e/ou se associam a sintomas constitucionais. Além da correcta orientação diagnóstica das manifestações sistémicas inaugurais, a melhoria na sobrevivência desta condição e a redução da morbidade inerente aos eventos TE pode ser conseguida, como demonstrado pelos casos clínicos apresentados, graças à melhoria da eficácia das intervenções médicas e cirúrgicas do cancro nos últimos anos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78(5): 1316-1318.
2. Donati MB. Cancer and thrombosis: from Phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995; 74(1): 278-281.
3. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should we Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008; 149: 323-333.
4. Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 165-178.
5. Varki A. Trousseau syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110(6): 1723-1729.
6. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010; 149(6): 824-833.
7. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143(2): 180-190.
8. Levine M. Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27 Suppl 1: 38-43.
9. Iodice S, Gandini S, Lohr M, et al. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 781-788.
10. White RH, Chew HK, Zhou H. Incidence of Venous Thromboembolism in the Year Before the Diagnosis of Cancer in 528639 Adults. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1782-1787.
11. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
12. Serensen HT, Mellemlkjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1169-1173.
13. Jones A, Stockton DL, Simpson AJ, et al. Idiopathic venous thromboembolic disease is associated with a poorer prognosis from subsequent malignancy. *Br J Cancer* 2009; 101: 840-842.

14. Tetsch MS, Nogaard M, Pedersen L, et al. Prognosis of Ovarian Cancer Subsequent to Venous Thromboembolism: a nationwide Danish Cohort Study. *BMC Cancer* 2006; 6:189.

15. Satoh T, Oki A, Uno K, et al. Incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *British Journ Cancer* 2007; 97: 1053-1057.

16. Uno K, Homma S, Satoh T, et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 290-295.

17. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 2010; 30(4): 903-919.

18. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876-881.

19. Ornstein DL. A nickel's worth of cancer. *Ann Intern Med* 2008; 149: 350-352.

20. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011; 9(1): 79-84.