

A malignus daganatok és az ischaemiás stroke kapcsolata

II. A diagnózisok időrendje és a stroke kezelése

Hajnóczky Nóra dr.^{1, 3} ■ Bereczki Dániel dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

²MTA-SE Neuroepidemiológiai Kutatócsoport – Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Budapest

³Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

A malignus daganatok és a stroke együttesen gyakran fordulnak elő a stroke tradicionális rizikófaktorai (magas vérnyomás, hyperlipidaemia, cukorbetegség, elhízás, dohányzás) rendelkező betegekben. Az elmúlt évtized kutatási eredményei alátámasztották, hogy a rosszindulatú daganatban szenvedő betegekben szignifikánsan nagyobb a stroke kockázata. A malignus daganatokhoz társuló stroke a leggyakrabban a malignus daganat diagnózisát követő fél-egy év során jelentkezik. A kapcsolatot a másik irányban is létezik: stroke-betegek követése során malignus daganat szignifikánsan gyakrabban jelent meg, mint a stroke-mentes kontrollcsoportban. A daganatot a leginkább a stroke utáni első hat hónapban diagnosztizálják. A korábban nem ismert rosszindulatú daganat időnként az akut stroke kezelése során derül ki. Ismeretlen eredetű stroke (cryptogen stroke) hátterében rosszindulatú tumorhoz társuló hiperkoagulabilitás is feltételezhető. A háttérben a leggyakrabban tüdőrák áll, ezt az emlőcarcinoma és a melanoma követi. Jelenleg nincs ajánlás a felismert malignus daganatok esetében a stroke primer prevenciójára. A malignus tumor mellett jelentkező akut ischaemiás stroke kezelésére a rekombináns szöveti plazminogénaktivátorral történő intravénás thrombolysis alkalmazható a várható túlélés és a vérzésveszély mérlegelésével; a mechanikus thrombectomia alkalmazásáról kevés az adat, irányelvszerű ajánlások még nincsenek. A másodlagos stroke-prevencióra a kis molekulású heparinnal történő antikoagulációt javasolják. Jelenleg még nem ismerjük pontos részleteiben a daganat által okozott hiperkoaguláció mechanizmusát, ezért még nem ismert, hogy mi a legjobb módszer tumoros betegeknél a stroke megelőzésére. Nincsenek jól definiált ajánlások arra sem, hogy milyen esetekben lenne indokolt tumorkeresés cryptogen stroke-os betegekben.

Orv Hetil. 2022; 163(2): 43–51.

Kulcsszavak: tumorokhoz társuló stroke, patomechanizmus, daganat által okozott hiperkoaguláció, tumorokhoz társuló thrombosis, cryptogen stroke

The relationship between malignant tumors and ischemic stroke

II. Chronology of diagnoses and treatment of strokes

Cancer and stroke occur in similar patient populations, and they have similar traditional risk factors (hypertension, hyperlipidemia, obesity, diabetes, and smoking), therefore, it is beneficial to study the relationship between cancer and stroke. Patients diagnosed with cancer have an increased incidence of acute ischemic cerebral events within the first 6 months up to a year post diagnosis. The reverse relationship is also true for patients diagnosed with stroke and then cancer. Interestingly, patients may have a stroke as their first indication to an underlying developing cancer and will most often be diagnosed with cancer sometime within six months to a year after the cerebral incident. When cancer is diagnosed immediately after a cryptogenic stroke (unknown etiology), the stroke may be a result of cancer-associated hypercoagulability. The most common malignancies observed in the cancer-stroke patients are lung, breast and melanoma. Currently, there are no pharmacologic recommendations for primary stroke prevention in cancer patients. For acute ischemic stroke, life expectancy and the potential for hemorrhagic complications should be considered when deciding on thrombolytic treatment. Only a few case series have been reported on mechanical thrombectomy in malignancies, and there are no guideline recommendations yet. Secondary prevention is advised through low molecular weight heparin. Understanding cancer-associated hypercoagulability and the ways we can prevent the combined effects of cancer and stroke is a crucial gap that requires further studies. Additionally, guides to aid in the recognition of underlying malignancy in patients suffering from cryptogenic stroke need to be established.

Keywords: cancer-related stroke, pathomechanism, cancer-associated hypercoagulability, cancer-associated thrombosis, cryptogenic stroke

Hajnóczky N, Bereczki D. [The relationship between malignant tumors and ischemic stroke. II. Chronology of diagnoses and treatment of strokes]. *Orv Hetil.* 2022; 163(2): 43–51.

(Beérkezett: 2021. június 9.; elfogadva: 2021. augusztus 11.)

Rövidítések

ADP = (adenosine diphosphate) adenosin-difoszfát; AHA/ASA = (American Heart Association/American Stroke Association) Amerikai Szívgyógyász Szövetség/Amerikai Stroke Egyesület; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DOAC = (direct oral anticoagulant) direkt oralis véralvadást gátló készítmény; ESUS = (embolic stroke of undetermined source) ismeretlen eredetű emboliás stroke; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; IV = intravénás; IVT = intravénás trombolysis; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulású heparin; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; mRS = módosított Rankin-skála; NET = (neutrophil extracellular traps) neutrophil extracelluláris csapdák; NIHSS = (National Institutes of Health Stroke Scale) az USA Nemzeti Egészségügyi Intézetének stroke-pontozóskálája; OR = (odds ratio) esélyhányados; tPA = (tissue-type plasminogen activator) szöveti típusú plazminogénaktivátor; VKA = K-vitamin-antagonista; VTE = vénás thromboembolia

A rosszindulatú daganat és a stroke gyakran társulnak. Az együttes előfordulás hátterében állhatnak a hasonló tradicionális rizikófaktorok, de felelős lehet a daganat által okozott hiperkoaguláció és a daganat kezelése (kemoterápia és sugárterápia) is. A daganatos betegben megjelenő stroke pontos oka sokszor nem egyértelmű. Ha a stroke hátterében a daganat által okozott hiperkoaguláció áll, gyakran magasabb a szérum-D-dimer-szint, és a CT/MR-vizsgálat több érterületben megjelenő ischaemiás károsodást igazol. Összefoglalónk első részében kitértünk a malignus daganatok által okozott thrombosis patofiziológiájára és a tumorok és a stroke átfedő rizikófaktoraira [1]. A jelen áttekintésben vizsgáljuk (1) a stroke és a malignus tumor diagnózisának időbeli jellemzőit, (2) a malignus tumor mellett jelentkező stroke akut kezelésének és prevenciójának lehetőségeit, és (3) kitérünk a cryptogen stroke-ok esetén indokolt tumorkeresésre.

Stroke jelentkezése malignus tumorok diagnózisa után

A stroke gyakorisága, időbeli kapcsolata a különböző típusú malignus tumorokkal

Svéd populációban az 1987 és 2009 közötti évekre vonatkozóan azt találták, hogy az újonnan diagnosztizált

malignus betegség felismerését követő első 6 hónapon belül a vérzéses stroke kockázata 2,2-szeres (95% CI: 2–2,3), míg az ischaemiás stroke kockázata 1,6-szeres (95% CI: 1,5–1,6) a normálpopulációhoz képest [2]. A diagnózist követő 10 évben is nagyobb volt a stroke kockázata (vérzéses: 1,2, CI: 1,1–1,3, ischaemiás: 1,1, CI: 1,1–1,2) [2]. A malignus daganat felismerését követő első 6 hónapban jelentkező ischaemiás stroke-ok hátterében a leggyakoribb (kétszeresnél nagyobb kockázattal járó) daganatok a vékonybél, a hasnyálmirigy, a tüdő, a központi idegrendszer, az endokrin rendszer daganatai és a leukaemia voltak, míg a vérzéses stroke-ok esetében a vékonybél, a máj, a vese, a központi idegrendszer, a pajzsmirigy, a többi endokrin rendszer daganatai, a kötőszöveti daganatok, non-Hodgkin-lymphoma, myeloma és a leukaemia mellett volt a kockázat kétszeres vagy nagyobb [2].

Egy nagy betegszámú kutatásban az amerikai Medicare-rendszer fekvő- és járóbetegjeiben elemezték, hogy az újonnan diagnosztizált első daganatos betegekben milyen gyakorisággal és mikor jelentkezett artériás embolisatio (szívinfarktus és ischaemiás stroke) [3]. A 279 719 daganatos beteget elemző vizsgálatban artériás embolisatio a daganatos betegek 4,7%-ában (95% CI: 4,6–4,8) jelent meg az első 6 hónapban, miközben a daganatmentes kontrollcsoportban ez az érték 2,2% (95% CI: 2,1–2,2) volt [3]. Szívinfarktus a daganatos betegek 2%-ában (CI: 1,9–2,0), míg a kontrollcsoport 0,7%-ában (CI: 0,6–0,7) alakult ki, és ischaemiás stroke a daganatos betegek 3%-ában (CI: 2,9–3,1), míg a kontrollcsoportnak csak az 1,6%-ában (CI: 1,6–1,7) jelent meg [3]. Mindegyik primer daganattípusban és a kontrollcsoportban is emelkedett az ischaemiás stroke előfordulása a követési idő növekedésével. Stroke-ok a következő gyakorisági sorrendben jelentek meg primer tumorok mellett a tumor felismerését követő 6. hónapnál: tüdő (5,6%, 95% CI: 5,4–5,7), hasnyálmirigy (3,8%, 95% CI: 3,5–4,2), gyomor (3,7%, 95% CI: 3,3–4,2), colorectalis, non-Hodgkin-lymphoma, hólyag, mell, prosztata [3]. A vizsgálatban azt találták, hogy a daganat felismerését követő első év végére az ischaemiás stroke kockázata mindegyik daganattípusban csökkent [3]. A malignus daganatok utáni stroke jelentkezési idejére vonatkozó legnagyobb követéses vizsgálatokat az 1. táblázatban foglaljuk össze [2, 3].

1. táblázat | A malignus daganat felismerése utáni stroke jelentkezési idejére irányuló nagy, követéses vizsgálatok [2, 3]

Szerző és évszám	Vizsgálati csoport	Kontrollcsoport	A vizsgált periódus a daganat után	A stroke relatív kockázata (95% CI)	Megjegyzés
Zöller, 2012 [2]	Új daganat diagnózisa a teljes svéd lakosságban 1987 és 2008 között; n = 820 491	A teljes svéd daganatmentes lakosság	(A) Első 6 hónap (B) Fél éven túl	(A) <i>Első 6 hónapban</i> Ischaemiás stroke: 1,6 (1,5–1,6) vérzéses stroke: 2,2 (2,0–2,3) (B) <i>Fél éven túl</i> Ischaemiás stroke: 1,1 (1,1–1,2) vérzéses stroke: 1,2 (1,1–1,3)	A kockázat az első 6 hónapban több mint kétszeres: <i>Ischaemiás stroke-ra:</i> a vékonybél, a hasnyálmirigy, a tüdő, a központi idegrendszer, az endokrin rendszer daganatai és a leukaemia <i>Vérzéses stroke-ra:</i> a vékonybél, a máj, a vese, a központi idegrendszer, a pajzsmirigy, a többi endokrin rendszer daganatai, a kötőszöveti daganatok, a non-Hodgkin-lymphoma, a myeloma és a leukaemia
Navi, 2017 [3]	Új daganat diagnózisa 66 év fölöttiekben az amerikai Medicare-rendszerben 2002 és 2011 között; n = 279 719	Azonos számú, 2 év betegenként illesztett daganatmentes személyek		<i>Az ischaemiás stroke kockázata a daganat felismerése után:</i> • az első hónapban: 4,5 (4,1–4,8) • 1–3 hónap között: 1,7 (1,6–1,8) • 3–6 hónap között: 1,3 (1,2–1,3) • az első 6 hónapban: 1,9 (1,8–2,0) • 6–9 hónap között: 1,0 (1,0–1,1) • 9–12 hónap között: 1,1 (1,0–1,2)	Vizsgált daganattípusok: emlő, tüdő, prosztata, colorectalis, húgyhólyag, pancreas, gyomor, non-Hodgkin-lymphoma

CI = 95%-os megbízhatósági tartomány

Malignus daganatok jelentkezése a stroke diagnózisa után

A malignus daganatok gyakorisága, típusa és időbeli jellegzetességei a stroke után

A stroke-beteg kórházba kerülése alkalmával a vizsgálatok folyamán kiderülhet előzőleg még nem diagnosztizált malignus daganat [4]. Egy 48 hónapon át végzett vizsgálatban 631, akut stroke-os beteg között 2,1%-ban találtak okkult daganatot, amely a stroke miatti fizikális, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok során derült ki [5]. Az arány még magasabb – 5,3% – volt idiopathiás stroke esetén [5].

Németországban háziorvosi praxisokban 2006 és 2015 között, a stroke-ot követő 10 évben, 9579 férfiban és 9089 nőben vizsgálták a daganatok megjelenését azonos esetszámú, korban, nemből és 16 társuló betegségben illesztett, stroke-mentes kontrollcsoporthoz hasonlítva. Egy évvel a stroke után nem volt szignifikáns különbség a daganat megjelenése terén a vizsgálati csoportok között sem a férfiak (3,1 vs. 2,6%, $p = 0,273$), sem a nők (2,6 vs. 2,1%, $p = 0,092$) körében [6]. A 10 éves követés során stroke után a férfiak 29,3%-ában alakult ki daganat, míg a stroke nélküli kontrollcsoportban csak 23,8%-ban ($p < 0,001$) [6]. Malignus daganat nőkben is hasonlóan gyakrabban alakult ki stroke után: 25,0%-ban, a kontrollcsoport 20,5%-os értékével szemben ($p < 0,001$) [6]. Szignifikáns társulást férfiakban a stroke, valamint az

emésztőrendszeri, a légzőrendszeri és az intrathoracalis daganatok esetében találtak, míg nőkben a légzőszervi és az intrathoracalis daganatok esetén [6].

A leggyakoribb primer agydaganatok a felnőtt populációban a meningeomák, a glioblastomák és az astrocytomák. Primer agydaganatokhoz társulva is leírtak ischaemiás stroke-ot. Primer agydaganatok mellett jelentkező 68 ischaemiás stroke esetében a háttérben álló tumorok között gliomák (60%), meningeomák (25%) és központi idegrendszeri lymphomák (6%) fordultak elő [7], gyakran műtéti szövődeményként. A 68 ischaemiás stroke esetből 29-ben (43%) a stroke után, a stroke miatti vizsgálatok során ismerték fel a daganatot [7].

A bergeni NORSTROKE-vizsgálatban 1282, daganatmentes ischaemiás stroke-beteg több mint 2 éves követése során 55-nél (4,3%) jelentkezett malignus tumor; a stroke és a daganat diagnózisa közötti medián időtartam 14 hónap volt, és a tüdőrák volt a leggyakoribb [8]. Az 55 betegből 23 betegnél (42%) 1 éven belül, 13 betegnél (24%) pedig az első 6 hónapon belül született meg a malignus daganat diagnózisa [8].

Amerikában egy daganatos betegeket bevonó, 2005 és 2013 között végzett vizsgálatban a tumor felismerését megelőző periódust elemezték. Azt találták, hogy a 67 éves vagy idősebb 374 331, tumoros betegben a daganat diagnózisát megelőző 150 nap során szignifikánsan gyakoribb volt az artériás thrombosis (a szívinfarktus és az ischaemiás stroke) előfordulása [9]. A rák diagnózisa előtti 30 nap során 2313 (0,62%) betegnél jelentkezett

artériás thrombosis, míg a demográfiai tényezőkre és a társbetegségekre illesztett tumormentes kontrollcsoportban 413-nál (0,11%) (OR: 5,63, 95% CI: 5,07–6,25) [9]. A tendenciák hasonlóak a szívinfarktus és az ischaemiás stroke tekintetében: a malignus daganat felismerését megelőző 30 napban a szívinfarktus és a stroke esélyhányadosa az illesztett kontrollcsoportéhoz hasonlítva 6,43 (95% CI: 5,57–7,41), illetve 5,04 (95% CI: 4,3–5,88) [9].

A fenti eredmények alapján felmerülhet a kérdés, hogy a stroke után diagnosztizált daganatos betegekben jelen volt-e a daganat már a stroke jelentkezésekor. Ha már jelen volt, akkor a stroke történhetett-e a daganat által okozott hiperkoaguláció miatt? Feltételezhető, de nem jelenthető ki egyértelműen, hogy minél rövidebb idő telt el a stroke és a daganat diagnózisa között, annál nagyobb a valószínűsége, hogy a daganat már jelen volt a stroke kialakulásakor. A stroke után diagnosztizált daganatok felismerésének idejére irányuló vizsgálatokat a 2. táblázatot foglalja össze [6, 8, 9].

Kezelési eljárások malignus daganattal társuló stroke-ban

Antithromboticus gyógyszerek

Az antithromboticus gyógyszerek közé a trombocytagátlókat és a véralvadástgátlókat soroljuk, ezeket a stroke elsődleges vagy másodlagos prevenciójára rutinszerűen alkalmazzuk. Az artériás thrombosis megelőzésére elsősorban trombocytagátlókat választunk. A leggyakrabban ciklooxigenázgátlókat (például acetilszalicilsav – aszpirin) és ADP-receptor-antagonistákat (például klopigrél) használunk.

A vénás thrombosis profilaxisára, valamint cardiogen stroke után általában véralvadástgátlókat alkalmazunk. A véralvadástgátlók három gyakran alkalmazott csoportja a heparin (kis molekulású heparin [LMWH]), a K-vitamin-antagonisták (VKA, például acenokumarol, warfarin) és újabban a direkt orális véralvadástgátló készítmények (DOAC-ok). Az utóbbi csoportba tartoznak az

2. táblázat | A stroke után felismert daganatok felismerésének idejére irányuló vizsgálatok [6, 8, 9]

Szerző és évszám	Vizsgálati csoport	Kontrollcsoport	A vizsgált periódus a stroke-hoz képest	A daganat gyakorisága/kockázata a stroke után (zárójelben a p-érték, illetve a 95% CI)	Megjegyzés
Selvik, 2015 [8]	A Norvég Stroke Regiszter 2006 és 2011 közötti betegei, stroke után felismert daganattal (n = 55)	A Norvég Stroke Regiszter betegei, stroke után nem alakult ki daganat (n = 1227)	A stroke utáni 2 év	A tumor felismerésének ideje a stroke után: • 1 hónapon belül 4/55 • 3 hónapon belül 9/55 • 6 hónapon belül 13/55 • 12 hónapon belül 23/55	Kis esetszám, rövid követési idő (medián: 27 hónap, IQR: 14–42 hónap)
Jacob, 2019 [6]	2006 és 2015 között, németországi háziorvosi praxisok, tumormentes stroke-betegek (n = 18 688)	Illesztett tumor- és stroke-mentes kontrollcsoport (n = 18 688)	(1) A stroke utáni 1 éven belül (2) A stroke utáni 1 éven túl 10 éven át	(1) A felismert daganat gyakorisága 1 éves követésnél: férfiakban: 3,1% vs. 2,6% (p = 0,273) nőkben: 2,6% vs. 2,1% (p = 0,092) (2) A felismert daganat gyakorisága 10 éves követésnél: férfiakban: 29,3% vs. 23,8% (p < 0,001) nőkben: 25,0% vs. 20,5% (p < 0,001) A tumorok megjelenésének relatív kockázata 10 éves követésnél: férfiaknál: 1,18 (1,09–1,28) nőknél: 1,22 (1,12–1,34)	Számmottevő kockázattnövekedés a következő tumortípusok megjelenésére: Férfiakban: szem és idegrendszer: 2,35 (0,98–5,67) ajak, szájjüreg és garat: 1,76 (0,96–3,25) emésztőrendszeri: 1,44 (1,18–1,76)* légzőrendszeri és intrathoracalis: 1,36 (1,0–1,81)* bőr: 1,22 (0,99–1,50) Nőkben: szem és idegrendszer: 2,75 (0,87–8,62) légzőszervi és intrathoracalis: 2,95 (1,75–4,95)*
Navi, 2019 [9]	Az amerikai Medicare-rendszerben 2005 és 2013 között megjelent, 67 éves vagy idősebb daganatos beteg (n = 374 331)	Azonos számú, betegenként illesztett daganatmentes személyek (n = 374 331)	A daganat felismerése előtti 360 nap, 30 napos periódusokban	Az ischaemiás stroke kockázata a daganat felismerése előtti • 1. hónapban: 5,04 (4,32–5,88) • 2. hónapban: 1,81 (1,50–2,18) • 3. hónapban: 1,51 (1,23–1,85) • A teljes 360 napos időszakban: 1,59 (1,50–1,69)	A daganat diagnózisát megelőző 360 nap alatt a stroke előfordulása 0,78%, míg a daganatmentes csoportban 0,49%. Nem volt különbség a daganat felismerését megelőző 150 nap előtti időszakban.

CI = 95%-os megbízhatósági tartomány; IQR = interkvartilis tartomány; *p < 0,05

3. táblázat | Javaslatok az ischaemiás stroke kezelésére malignus daganatos betegekben a jelenlegi irányelvek alapján [10–17]

A kezelés célja	A jelenleg javasolt eljárás	A jövő feladatai
Elsődleges stroke-prevenció	Nincs tumoros betegek számára specifikusan vagy általánosan javasolt gyógyszer vagy eljárás. Ha nincs ellenjavallat, akkor a szokásos elsődleges prevenciók eljárások alkalmazhatók	A primer stroke-prevenció szükségességének és gyakorlati feladatainak meghatározása daganattípusonként
Akut ischaemiás stroke ellátása	<i>Intravénás thrombolysis (tPA)</i> : a 2019-es amerikai ajánlás [13] akkor javasolja, ha (1) fél évnél hosszabb a várható túlélés, (2) a betegnek nincs véralvadási rendellenessége, és (3) a közelmúltban nem volt műtete vagy vérzése <i>Mechanikus thrombectomia</i> : esetsorozatokban nem volt nagyobb rövid távú kockázat, mint a daganatmentes betegekénél [10–12]. Kevés az adat, nincs egyértelmű irányelvi ajánlás	Nagy esetsorozatok elemzése, kontrollált vizsgálatok elvégzése
Másodlagos prevenció artériás vérkeringési zavar által okozott stroke után	Tumorhoz társuló fokozott véralvadékonyságot feltételezve elsősorban LMWH [14]	További kutatások DOAC-okkal (például Enchase Trial [15])
Akut agyi vénás vérkeringési zavar (sinus thrombosis)	<i>Akut kezelés</i> : 2011-es AHA/ASA és 2017-es európai ajánlás: heparin, LMWH, VKA [16, 17] <i>Hosszú távú kezelés</i> : 2011-es AHA/ASA: VKA [16]	Kutatások folytatása DOAC-okkal Specifikus teendők meghatározása malignus tumorokhoz társuló esetekre Az antikoaguláns kezelés időtartamának meghatározása

AHA/ASA = Amerikai Szívgyógyász Szövetség/Amerikai Stroke Egyesület; DOAC = direkt orális véralvadásgátló készítmény; LMWH = kis molekulású heparin; tPA = szöveti plazminogénaktivátor; VKA = K-vitamin-antagonista

aktivált X. faktor gátlói (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) és egy direkt trombingátló (dabigatrán). Mindhárom gyógyszercsoport hatékony, de mindegyiknek van mellékhatása is, és alkalmazásuk során óvatosság szükséges az életveszélyes vérzések veszélye miatt. A gyógyszerválasztás során három fontos szempontot veszünk figyelembe: (1) egyszerű-e az alkalmazása? (2) Ha műtetre kerül sor, egyszerű-e a hatását felfüggeszteni, majd a gyógyszeres kezelést újrakezdeni? (3) Mi az életveszélyes vérzés bekövetkeztének kockázata?

A malignus daganatokhoz társuló stroke kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 3. táblázat foglalja össze [10–17].

A stroke megelőzése és az akut stroke ellátása daganatos betegekben

Elsődleges stroke-prevenció daganatos betegekben

Daganatos betegekben nincs külön ajánlás az irányelvekben a stroke elsődleges prevenciójára, ezért a mindennapi gyakorlatban – ha nincs más indikáció – nem adunk ilyen céllal gyógyszert az újonnan diagnosztizált daganatos betegeknek.

Akut stroke ellátása: thrombolysis és mechanikus thrombectomia daganatos betegekben

Akut stroke esetén daganatmentes betegekben a thrombolysis az irányelvek által javasolt, rutinszerűen alkalmazott, hatékony és biztonságos eljárás. A szöveti plaz-

minogénaktivátorral (tPA) végzett thrombolysis alkalmazása malignus daganatokban szenvedő betegekben azonban nem egyértelmű, különös tekintettel a lehetséges fokozott vérzésveszélyre.

Egy koreai vizsgálatban 12, daganatos beteg akut stroke miatti kezelésére alkalmaztak thrombolysis céljából tPA-t, amely után 4 betegnél mérséklődtek a neurológiai tünetek, 7-nél vérzéses transzformáció jelentkezett, 7-nek súlyosbodott az állapota (a stroke után 3 hónappal a módosított Rankin-skála pontszáma [mRS] 3 és 5 között volt), és 3 beteg elhunyt a kórházban [18]. Egy másik vizsgálatban akut stroke miatt IV tPA-val végzett 266 thrombolysis során az 5 daganatos betegnél nem jelentkezett mellékhatás, míg a 261 daganatmentes stroke-beteg közül 10-nél figyeltek meg mellékhatást [19]. Egy 2000 és 2020 közötti periódust elemző összefoglaló áttekintés [20] a következő megállapításokra jutott: (1) axialis intracranialis tumorban az intravénás thrombolysis (IVT) alkalmazására nincsenek határozott ajánlások: minden betegnél egyedi döntés szükséges. Extraaxialis intracranialis tumorokban az IVT alkalmazása biztonságosnak tűnik. (2) Emésztőszervi daganatokban megfontolandó az IVT, mivel gyakrabban véreznek. Ezért a tPA alkalmazása előtt figyelembe kell venni a metastasiszt okozó daganat típusát. (3) Nincs elég adat hematológiai daganatokban arra, hogy milyen határértékű thrombocytopenia esetén ne kapjon a beteg tPA-t, de 20 G/l alatt a tPA biztosan nem alkalmazható. (4) A cardialis myxoma korábban a tPA-kezelés ellenjavallataként szerepelt, de 3 kisebb vizsgálatban szövődménymentesen alkalmaztak tPA-t ilyen esetben.

A mechanikus thrombectomia vonatkozásában Koreából és Olaszországból közöltek kisebb esetsorozatokat. *Lee és mtsai* 2014 és 2020 között végzett 341 beavatkozást elemeztek: a betegek közül 34 volt daganatos (kizárták a hematológiai és a központi idegrendszeri daganatokat), és nem találtak statisztikai különbséget a thrombectomia akut eredményességében [21]. A 34, daganatos betegben a daganat nélküli kontrollcsoporthoz képest gyakoribb volt a vérzéses szövődmény a thrombectomia után (41,2%, míg a kontrollban 23,8%, $p=0,037$), és a késői funkcionális állapot is rosszabb volt [21]. A 34, daganatos betegből 3 hónappal a thrombectomia után 23-nál volt kedvezőtlen a kimenetel ($mRS \geq 3$). Ezen betegeknél a kedvező kimenetelű 11 beteghez képest a D-dimer-szint jelentősen magasabb volt (medián 16,9 vs. 10,7), a stroke a kórházi felvételi NIHSS-pontszám alapján súlyosabb volt (medián NIHSS-pontszám 20 vs. 9), és gyakoribb volt a hasnyálmirigy-tumor [21].

Jung és mtsai 2011 és 2015 között kezelt 329 beteg adatainak retrospektív elemzése során a tumorhoz társuló 19 esetben a thrombectomiát követő sikeres rekanalizáció arányát 64%-nak találták a nagyéreredetű és a cardioemboliás mechanizmussal kialakuló stroke-okban elért 84%-kal szemben, de a klinikai eredményességben nem volt különbség [10]. *Yoo és mtsai* 1338 beteg adatait elemezték, közülük 62-nek aktív, 78-nak nem aktív daganata volt. Mechanikus thrombectomia 685 esetben történt, 316 esetben intravénás thrombolysissel együtt. Aktív malignus tumor fennállása mellett a mellékhatások és a rövid távú klinikai eredményesség hasonló volt, mint a nem aktív daganatos és a daganatmentes csoportokban [11]. *Ciulli és mtsai* 2008 és 2016 között végzett 281, mechanikus thrombectomiás beavatkozás kimenetelét vizsgálták 14 tumoros és 267 daganatmentes betegnél. A sikeres reperfúzió aránya 71%, illetve 78% volt. Cryptogen stroke-osnak 4 daganatos és 50 daganatmentes beteget tartottak, közöttük a reperfúzió 2, illetve 37 esetben (50%, illetve 74%) volt sikeres [12].

Összességében tehát elmondható, hogy még nem vizsgálták kellően nagy számú daganatos akut stroke-os betegben sem az intravénás thrombolysis, sem a mechanikus thrombectomia következményeit, ezért az irányelvek óvatosan fogalmaznak. Az American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) 2019. évi ajánlása is hangsúlyozza, hogy kevés a rendelkezésre álló adat a thrombolysis daganatos betegekben történő alkalmazásáról [13]. A tPA-kezelést akkor javasolják, ha (1) fél évnél hosszabb a várható túlélés, (2) a betegnek nincs véralvadási rendellenessége, és (3) a közelmúltban nem volt műtete vagy vérzése [13]. Fontos tudni, hogy vannak fokozott vérzésveszéllyel járó daganattípusok, mint a gastrointestinalis daganatok, különösen azokban a betegekben, akikben vérzés jelentkezett a megelőző 3 hét során [13]. Végleges következtetést a kis esetszámok miatt jelenleg még a malignus tumorban szenvedő akut stroke-os betegekben történő thrombectomiára vonatkozóan sem vonhatunk le. Több beteget bevonó vizsgál-

latokra van szükség ahhoz, hogy megállapíthassuk, mi az akut stroke legbiztonságosabb kezelése daganatos betegekben.

Másodlagos prevenció daganatos betegekben jelentkező agyi artériás vérkeringési zavar után

A daganatos betegekben a stroke leggyakrabban a daganat felismerését követő első évben jelenik meg [22], és a fordítottja is igaz: a stroke után felismert daganatokat a leggyakrabban a stroke utáni első évben diagnosztizálják. Ez a szoros időbeli kapcsolat két kérdést vet fel: (1) Artériás thrombosis bekövetkezte esetén nem lehet egyértelműen megállapítani, hogy az artériás thrombosis a stroke és a daganat átfedő rizikófaktorai miatt, vagy pedig a daganat által okozott hiperkoaguláció következtében jött létre. Ez azért fontos kérdés, mert még nem ismert, hogy ugyanolyan módon és ugyanazokat a gyógyszereket lehet-e használni stroke-prevencióra a daganat nélküli (akiknél nincs jelen daganat által okozott hiperkoaguláció) és a daganatos (feltehetően jelen lévő daganat által okozott hiperkoaguláció) betegekben. (2) Ha a stroke prezentációja egy nem ismert daganatos betegben nem tipikus, lehet, hogy a háttérben még nem felismert malignus tumor áll, és ezért a másodlagos stroke-prevencióra nem a szokásos stroke-prevencióra alkalmazott gyógyszereket kellene használni.

Az első lépés annak eldöntése, hogy a stroke háttérben nem egy specifikus daganat által okozott hiperkoagulációs környezet áll-e. Ennek a kérdésnek a megválaszolásában segíthet a D-dimer-szint és az MRI-lelet. A D-dimer-szintet óvatosan kell értelmezni, mert nem specifikus marker a daganat által okozott hiperkoagulációra, hanem például nagy méretű daganatokban is emelkedett lehet a szintje [23, 24]. Az agyi MRI során multifokális, több ér ellátási területében kialakuló ischaemiás károsodás veti fel a malignus tumorhoz társuló hiperkoaguláció oki szerepét [23]. Ám a több érterületben jelentkező multifokális ischaemiás károsodás sem jelez feltétlenül fokozott véralvadékonyságot; a háttérben cardiogen embolisatio is állhat.

Napjainkban a malignus betegségekhez társuló strokeot követő másodlagos prevenció során – fokozott véralvadékonyságot feltételezve – gyakran alkalmaznak anti-koaguláns kezelést, amely azonban malignus daganatban szenvedő betegeknél több megfontolást igényel. A VKA-kezelés az 'international normalized ratio' (INR) rendszeres ellenőrzését igényli, amit rosszindulatú daganatos betegekben nem mindig könnyű megszervezni. A VKA-kezelés további hátránya, hogy műtét előtt a kezelés átállítása szükséges [24]. Egy másik fontos probléma, hogy a kemoterápiás gyógyszerek egy része hatással van a K-vitamin-anyagcserére [25]. Egy retrospektív vizsgálatban a malignus kórképekhez társuló stroke ismétlődésé-

nek megelőzésére hatékonyabb volt az LMWH, mint a VKA [14].

Az LMWH és a DOAC alkalmazásának is megvannak a problémái. Az LMWH alkalmazásának gátja a rendszeres injekciózás szükségessége, ami az adherencia fokozatos csökkenéséhez vezet: azon daganatos betegek, akiknek akut mélyvénás thrombosisuk volt, 6 hónap múlva már csak 37%-ban alkalmaztak LMWH-t [26]. Warfarin és DOAC (rivaroxabán) mellett az adherencia 6 hónapnál 61% volt [26]. Egy 2018-as klinikai kutatásban elemezték, hogy a daganat által okozott hiperkoagulációs állapotban a vénás thromboembolia (VTE) képződésének kivédésére jobban működik-e az LMWH, mint egy DOAC (edoxabán) [27]. Nem találtak szignifikáns különbséget a VTE-események számában, és nem volt szignifikáns különbség az életveszélyes vérzések számában sem [27]. Sajnos még nincs elég információ arról, hogy malignus tumorban szenvedőknél a DOAC-ok mennyire gátolják a thrombosisképződést úgy, hogy közben nem okoznak veszélyes vérzést. Ezért az irányelvek jelenleg még nem javasolják a DOAC-ok alkalmazását az LMWH-k helyett malignus betegséghez társuló stroke-ot követő másodlagos prevencióra.

Jelenleg folynak olyan kontrollált vizsgálatok a malignus tumorokhoz társuló ischaemiás stroke-ok másodlagos prevenciójára, melyekben véralvadást gátlókat hasonlítanak thrombocytagátlóhoz (enoxaparin aszpirinhez [28]; LMWH-t DOAC-hoz [29]), illetve malignus daganatokkal társuló ismeretlen eredetű emboliás stroke-okban (ESUS) is javasolják további randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok végzését [27]. Az Enchase Trial egy LMWH (enoxaparin) és egy DOAC (edoxabán) hatását vizsgálja daganatos betegekben bekövetkező stroke után [15]. Jelenleg folynak olyan prospektív kohorsz-megfigyelések (MOST-Cancer és OASIS-Cancer), melyek malignus daganathoz társuló ESUS-ban elemzik a hiperkoagulabilitás biomarkereit és az antithromboticus kezelés egyes jellemzőit [30, 31]. Mivel a malignus betegségekhez társuló stroke-ok patogenezisében felvetődött a neutrophil extracelluláris csapdák (neutrophil extracellular traps: NET-ek) szerepe, új feladatként kínálkozik a NET-ek hatástalanítására irányuló kezelési eljárások vizsgálata [32].

Az agyi vénás és sinusthrombosis kezelése

Malignus daganatokhoz agyi vénás keringészavar (agy vénás és sinusthrombosis) is társulhat. Az életveszélyes vérzéstől való félelem miatt eddig a legtöbb vizsgálatban olyan betegeket kezeltek véralvadást gátlóval, akiknél már megjelent a daganat által okozott hiperkoaguláció klinikai következménye [33]. A 2016. évi CHEST-irányelv fogalmazza meg a VTE-ben szenvedő betegek véralvadást gátló kezelésének általános ajánlásait [34]. Azon daganatos betegekben, akikben VTE már bekövetkezett, LMWH-t javasolnak az orális antikoagulánsokkal szemben, hosszú távú kezelésre is [34].

Az agyi vénás sinusthrombosis kezelése hasonló a VTE-éhez. Az egyes vizsgálatokban különböző antikoagulánsokat (heparin, LMWH, VKA és DOAC) alkalmaztak. Az AHA/ASA 2011. évi irányelve az akut fázisban heparin, LMWH vagy VKA, míg hosszú távú profilaxisra VKA alkalmazását javasolja [16]. A 2017-es európai ajánlás az akut szakaszban LMWH-kezelést javasol [17]. Legújabb esetismertetésekben a különböző DOAC-ok kipróbálásáról számolnak be, de még kevés a tapasztalat a DOAC-ok agyi sinusthrombosisban történő alkalmazásával. Bár az 55 év fölötti korcsoportban az agyi sinusthrombosisok hátterében gyakori a malignus tumor [35], specifikusan a malignus betegségekhez társuló agyi vénás és sinusthrombosisok kezelésére nincsenek irányelv szintű ajánlások.

További kérdések

Az egyik megválaszolatlan kérdés, hogy mely daganattípusokban biztonságos és melyekben veszélyes a véralvadást gátló kezelés. Onkológiai osztályon kezelt 3358, daganatos betegről készült retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy gastrointestinalis daganatok mellett nagyobb a súlyos, valamint a klinikailag releváns, de nem súlyos vérzés kockázata (OR: 2,96, CI: 1,96–5,18, $p < 0,001$) a többi daganathoz képest [36]. A kórházi kezelést indokló vérzés prediktora volt a 40 fölötti testtömegindex, az alacsony vérlemezkeszám és az anaemia [36]. Érdekes módon alacsonyabb volt a vérzés kockázata azokban a betegekben, akik az első kórházi napon antikoaguláns gyógyszert kaptak (OR: 0,5, 95% CI: 0,3–0,8, $p = 0,004$) [36]. Fontos limitáció, hogy nem tudták, melyik beteg kapott antikoaguláns kezelést már a felvétele előtt otthonában, és hogy a kórházi kezelés során az antikoaguláns kezelést terápiás vagy preventív adagban adták-e [36]. További vizsgálatok szükségesek tehát annak eldöntésére, hogy mely daganattípusok mellett nagyobb az antikoaguláns kezelés során jelentkező vérzés kockázata, és hogy melyik antikoaguláns a legbiztonságosabb.

Az említett korábbi kutatásokban azt találták, hogy ismert VTE-betegség esetén gyakoribb az atherosclerosis. Azt is tudjuk, hogy a VTE daganatos betegekben gyakrabban fordul elő, mint az ischaemiás stroke. Daganatos betegekben jelentkező VTE esetén érdemes megvizsgálni, hogy van-e a betegnek atherosclerosis is. Olyan daganatos betegekben, akiknél nem ismert a VTE oka, fontos lehet arra gondolni, hogy nagyobb lehet az ischaemiás stroke kockázata is. Ezekre a kérdésekre jelenleg még nincs válasz.

Egy másik fontos kérdés, hogy amikor a stroke a daganat diagnózisa előtt jelentkezik, mennyi időbeli különbség mellett lehet biztosan kimondani, hogy a daganat még nem létezett a betegben, és a daganat nem befolyásolta a stroke megjelenését. A korábban hivatkozott vizsgálatokban, melyekben a daganatot csak a stroke után ismerték fel, nem tudjuk, hogy jelen volt-e már a daganat

által okozott hiperkoaguláció a stroke jelentkezésekor. Ezért feltehető, hogy a korábbi vizsgálatok alulbecsülték a malignus tumoroknak betudható stroke-esetek számát.

Daganat keresése stroke-betegekben

A mindennapos gyakorlatban az ischaemiás stroke etiológiáját a TOAST-kritériumok alapján 5 csoportba soroljuk: nagyér-atherosclerosis; agyi kisérbetegség; cardioemboliás mechanizmus; egyéb ismert ok; és nem ismert vagy nem meghatározható ok [37]. Ismeretlen eredetű stroke hátterében malignus daganat által okozott hiperkoagulációra is kell gondolni [15]. Fontos rákérdezni a fogyásra, az éjszakai izzadásra, a fáradékonyságra, a dohányzásra, a túlzott mértékű alkoholfogyasztásra. A rutin laboratóriumi leletek közül a C-reaktív fehérje és a D-dimer emelkedett szintje, valamint a CT/MR-vizsgálattal több érterületben kimutatható ischaemiás területek kelthetnek gyanút, ekkor indokolt mellkasi és hasi képalkotó vizsgálat (CT vagy MRI) elvégzése [4, 7, 15].

Következtetések

- Ismeretlen eredetű (cryptogen) ischaemiás stroke-ok hátterében állhat a daganat által okozott hiperkoaguláció is.
- Daganat által okozott hiperkoagulációhoz társulhat ischaemiás stroke, mely a malignus daganat felismerését követő első 6 hónapon belül a leggyakoribb.
- Ischaemiás stroke után a leggyakrabban 6 hónapon belül diagnosztizálnak rosszindulatú daganatot. Ismeretlen etiológiájú stroke esetén minél rövidebb idő telik el a stroke után a daganat felismeréséig, annál valószínűbb, hogy az ischaemiás stroke az első jele volt egy már meglévő daganatnak.
- A tüdő-, az emlőcarcinoma és a melanoma a leggyakoribb daganattípusok, melyekben ischaemiás stroke jelentkezik.
- Daganatos betegekben elsődleges stroke- vagy VTE-prevencióra nincs specifikus ajánlás; az általános elsődleges prevenció teendői javasolhatók.
- Malignus betegség mellett fellépő akut stroke-ban thrombolysis és thrombectomy szóba jöhet.
- Másodlagos stroke-prevencióra malignus tumorokhoz társuló ischaemiás stroke után elsősorban LMWH javasolt, de vizsgálatok folynak egyéb antithromboticus gyógyszerekkel.
- Akut agyi vénás keringészavar (agyi vénás és sinus-thrombosis) ellátására nincs specifikusan a malignus tumorok esetére javasolt ajánlás, a sinusthrombosisokra vonatkozó általános ajánlások követése indokolt.

Anyagi támogatás: A kutatás a Fulbright-ösztöndíj támogatásával valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: H. N.: A koncepció, irodalomkutatás, a kézirat megfogalmazása és végleges formába hozása. B. D.: A koncepció, a kézirat egymást követő verzióinak kritikus véleményezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Hajnóczky N, Bereczki D. The relationship between malignant tumors and ischemic stroke. I. Thrombosis development and shared risk factors. [A malignus daganatok és az ischaemiás stroke kapcsolata – I. A thrombosis kialakulása, átfedő kockázati tényezők.] Orv Hetil. 2022; 163: 3–11. [Hungarian]
- [2] Zöller B, Ji J, Sundquist J, et al. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. Eur J Cancer 2012; 48: 1875–1883.
- [3] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 926–938.
- [4] Uemura J, Kimura K, Sibasaki K, et al. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected. Eur Neurol. 2010; 64: 140–144.
- [5] Cocho D, Gendre J, Boltes A, et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015; 24: 1324–1328.
- [6] Jacob L, Kostev K. Cancer risk in stroke survivors followed for up to 10 years in general practices in Germany. J Cancer Res Clin Oncol. 2019; 145: 1013–1020.
- [7] Kreisl TN, Toothaker T, Karimi S, et al. Ischemic stroke in patients with primary brain tumors. Neurology 2008; 70: 2314–2320.
- [8] Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, et al. Cancer-associated stroke: the Bergen NORSTROKE study. Cerebrovasc Dis Extra 2015; 5: 107–113.
- [9] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. Blood 2019; 133: 781–789.
- [10] Jung S, Jung C, Hyoung Kim J, et al. Procedural and clinical outcomes of endovascular recanalization therapy in patients with cancer-related stroke. Interv Neuroradiol. 2018; 24: 520–528.
- [11] Yoo J, Kim YD, Park H, et al. Immediate and long-term outcomes of reperfusion therapy in patients with cancer. Stroke 2021; 52: 2026–2034.
- [12] Ciolli L, Bigliardina G, Ferraro D, et al. Efficacy of mechanical thrombectomy in patients with ischemic stroke and cancer. J Clin Neurosci. 2021; 91: 20–22.
- [13] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50: e344–e418.
- [14] Jang H, Lee JJ, Lee MJ, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for secondary prevention of cancer-associated stroke. J Oncol. 2015; 2015: 502089.
- [15] Bang OY, Chung JW, Lee MJ, et al. Cancer-related stroke: an emerging subtype of ischemic stroke with unique pathomechanisms. J Stroke 2020; 22: 1–10.
- [16] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 1158–1192.

- [17] Ferro JM, Boussier MG, Canhã P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 1203–1213.
- [18] Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke with active cancer. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4635829.
- [19] Selvik HA, Naess H, Kvistad CE. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with active cancer. *Front Neurol*. 2018; 9: 811.
- [20] Ladak AA, Sandhu S, Itrat A. Use of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke management in patients with active malignancies: a topical review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30: 105728.
- [21] Lee EJ, Bae J, Jeong HB, et al. Effectiveness of mechanical thrombectomy in cancer-related stroke and associated factors with unfavorable outcome. *BMC Neurol*. 2021; 21: 57.
- [22] Wei YC, Chen KF, Wu CL, et al. Stroke rate increases around the time of cancer diagnosis. *Front Neurol*. 2019; 10: 579.
- [23] Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multi-center study in Korea. *Stroke* 2010; 41: 798–801.
- [24] Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke* 2012; 43: 3029–3034.
- [25] Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*. 2016; 203: 372–378.
- [26] Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1: 14–22.
- [27] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378: 615–624.
- [28] Navi BB, Marshall RS, Bobrow D, et al. Enoxaparin vs aspirin in patients with cancer and ischemic stroke: the TEACH pilot randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 379–381.
- [29] Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. Treatment of cryptogenic stroke with active cancer with a new oral anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26: 2976–2980.
- [30] Navi BB, Kasner SE, Elkind MS, et al. Cancer and embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2021; 52: 1121–1130.
- [31] Bang OY, Chung JW, Cho YH, et al. Circulating DNAs, a marker of neutrophil extracellular traposis and cancer-related stroke: the OASIS-cancer study. *Stroke* 2019; 50: 2944–2947.
- [32] Chen C, Huang T, Zhai X, et al. Targeting neutrophils as a novel therapeutic strategy after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021; 41: 2150–2161.
- [33] Hsu JY, Liu AB. Anticoagulants for cancer-associated ischemic stroke. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019; 31: 144–148.
- [34] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315–352.
- [35] Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*. 2020; 20: 356–367.
- [36] Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, et al. Identifying predictors for bleeding in hospitalized cancer patients: a cohort study. *Thromb Res*. 2017; 158: 38–43.
- [37] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multi-center clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.

(Bereczki Dániel dr.,
Budapest, Balassa u. 6., 1083
e-mail: bereczki.daniel@med.semmelweis-univ.hu)

„*Felicitatem in dubiis virtus impetrat.*”
(Válságos helyzetben boldogulni az erény segít.)