





Kanser Olgularında İskemik İnme

Ischemic Stroke in Cancer Patients

 Hasan Hüseyin Kozak¹,  Ahmet Buğrul¹,  Gülter Gökçimen¹,  Murat Araz²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 25 Nisan 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 2 Temmuz 2021

Yayın Tarihi/Published Online:

4 Ağustos 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Ahmet Buğrul,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e mail: ahmet.bugrul@gmail.com

ÖZET

Amaç: İskemik inme görülme oranı kanser olgularında artmıştır. Etiyopatogeneizde kanserin tipi, evresi, olgunun almış olduğu tedaviler gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmanın amacı kanser tanısı ile izlenirken iskemik inme geçiren olgularını kanser-iskemik inme nedenselliği çerçevesinde incelemektir.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2016-şubat 2020 yılları arasında kanser ve iskemik inme ortak tanıları ile takip edilen olgular retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 21 (11 Erkek, 10 Kadın) olgu dahil edildi. Yaş ortalaması 64.8 idi. İskemik inme ile birlikteliği en sık saptanan kanser tipi akciğer ve mide kanseriydi. Kanser olgularını histolojik alttıplerine göre değerlendirildiği zaman % 42.8'in de adenokarsinom tespit edildiği saptandı. Kanser tanısı ile inme arasında geçen süre ortalaması akciğer kanserinde 10.4 ay, mide kanserinde 10 ay iken tüm kanserler birlikte değerlendirildiğinde bu süre 15.5 aydı. Hastaneye başvuru ortalaması The National Institutes of Health Stroke Scale (NIH İnme Skalası/Skoru) 5.6 olarak saptandı. Difüzyon magnetic resonance imaging (MRI)'da multipl infarkt alanları izlenen olguların tümü metastatik kanser olgularıydı. Olguların 11 tanesinin eksitus olduğu tespit edildi ve bu olguların eksitus olma ortanca değeri 11 gün olarak saptandı. En sık kullanılan kemoterapi sisplatin başta olmak üzere platin türevleriydi.

Sonuç: Kanserinin çeşitli etiyolojik faktörler ile inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kapsamlı bir bakış açısıyla değerlendirildiği zaman, inme kanser hastalarında nadir görülmeyen ve ciddi komplikasyonlara neden olan bir durumdur. Klinisyenlerin bu konuda etkin bir şekilde mücadele edebilmeleri için farkındalıkları artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom, İskemik inme, Kanser, Sisplatin

ABSTRACT

Aim: The incidence of ischemic stroke has increased in cancer cases. Type, stage, and treatment of the cancer are responsible in etiopathogenesis. The aim of this study is to investigate cases who have an ischemic stroke while being followed up with a diagnosis of cancer.

Patients and Methods: The cases followed up with cancer and ischemic stroke diagnosis between January 2016 and February 2020 were analyzed retrospectively.

Results: 21 (11 Males, 10 Females) cases were included in the study. The average age was 64.8. Lung and stomach cancer were the most common cancers associated with ischemic stroke. When examined histopathologically, the rate of adenocarcinoma was 42.8%. The mean time between cancer diagnosis and stroke was 15.4 months in lung cancer, 10 months in stomach cancer, and 15.5 months in all cancers. At hospital admission The National Institutes of Health Stroke Scale (NIH Stroke Scale/Score) was 5.6 median. All cases with multiple infarct areas in magnetic resonance imaging (MRI) were metastatic cancer cases. 11 patients died, and the median value of these cases was 11 days. Platinum derivatives were the most commonly used chemotherapy.

Discussion and Conclusion: Cancer has been shown to increase the risk of stroke with various etiological factors. Stroke is not a rare condition that causes serious complications in cancer patients. Awareness of clinicians should be increased in order to be able to combat this issue effectively.

Key words: Adenocarcinoma, Ischemic Stroke, Cancer, Cisplatin

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkarı ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kozak HH, Buğrul A, Gökçimen G, Araz M. Kanser Olgularında İskemik İnme. Mev Med Sci. 2021;1(2): 42-47

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Kansere bağlı ölümler dünya genelinde en sık görülen 3. ölüm sebebi olarak bildirilirken, inmeye bağlı ölümler ise Amerika'da yapılan çalışmalara göre en sık 5. ölüm sebebi olarak gösterilmektedir (1,2). Kansere ve inme arasındaki ilişki 19. yüzyıldan beri bilinmektedir ve ilk olarak mide kanseri ile ilişkisi tespit edilmiştir (3). Kanserin sebep olduğu inme; hiperkoagülabilite, tümörün direkt damara basısı, non-bakteriyel trombotik endokardit ve hastanın aldığı kanser tedavisine bağlı olarak gelişebilmektedir (4). Kansere hastalarında yapılan otopsi çalışmalarına göre iskemik inme metastaz sonrası en çok görülen bulgudur (5). Tayvan merkezli kanser olguları ile normal popülasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, kanser olgularında inme oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Kansere tipinden bağımsız olarak kansere tanısından önceki ve sonraki yarım yılda inme oranının arttığı gösterilmiştir. Beyin kanseri, akciğer kanseri, gastrik kanser, prostat kanseri ve lösemilerin en çok inme oranına sahip olduğu, meme kanseri ve tiroid kanserlerinin ise en düşük inme oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (6). Genel popülasyonda yapılan etiyolojik çalışmalarda, iskemik inme sebepleri kardiyembolik, büyük damar hastalıkları, küçük damar oklüzyonu, diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme ve etiyolojisi belirsiz olarak sınıflandırılmaktadır (7). Kansere olgularında ise iskemik inmenin en sık sebebi bazı çalışmalarda kardiyembolik bazı çalışmalarda ise kriptojenik olarak belirtilmiştir (8,9). Bu çalışmada iskemik inme gelişen kansere tanılı olgular etiyolojik, demografik, klinik seyir ve verilen tedaviler açısından incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada 22 Mayıs 2020 tarihli 2020/2543 karar numaralı etik kurul onayı alınarak Ocak 2016-Şubat 2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde International Classification of Disease 10th (ICD-10) göre kansere ve iskemik inme ortak tanıları ile takip edilen olgular retrospektif olarak v2.20.14 20200406 versiyon numaralı ENLİL sistemi üzerinden tarandı. 18 yaş altı, hemorajik inme, yeterli veriye ulaşılamayan, geçici iskemik ataklar ve iskemik inme tanısı kansere tanısından önce girilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Veri tabanı taraması sonrası çalışmaya alınan 21 olgunun tümünde akut iskemik inmeyi gösteren en az bir beyin MRI yada (brain tomography) BT görüntülemesi mevcuttu. Olgular cinsiyet, yaş, kansere tipi, kansere tanı süresi, infarkt bölgesi, NIH inme skoru (10), hastanın aldığı kemoterapi cinsi, en son aldığı kemoterapiden kaç gün sonra iskemik inme geçirdiği, iskemik inme için aldığı tedavi ve sahip olduğu komorbiditeler gibi kategorileri içeren toplam 24 ayrı parametrede değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama,

ortalama ve standart sapma (SS) kullanıldı.

BULGULAR

Olgular demografik ve komorbid durumlar açısından incelendiğinde; 11 erkek, 10 kadın olgu mevcuttu. Olguların yaş ortalaması 64.8 ± 9.5 , median değeri 68 olarak bulundu. Kadın olguların yaş ortalaması 62.2 ± 10.8 , erkek olguların yaş ortalaması 67.2 ± 7.9 idi. En genç olgu 43 yaşında iken en yaşlı olgu 75 yaşındaydı. Olgular arasında 5 diyabetes mellitus (DM), 5 hipertansiyon (HT), 4 koroner arter hastalığı (KAH) ve 2 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanısı vardı. 14 olgu kansere dolaylı kemoterapi ve 2 olgu radyoterapi almıştı. 3 olguda inme esnasında febril nötropeni tablosu saptandığı tespit edildi (Tablo 1).

Kansere tipi sıklığına göre akciğer (%23,8), mide (%19), kolon (%9,5), mesane (%9,5), hepatosellüler (%9,5), beyin (%4,7), baş boyun (%4,7), dil (%4,7), over (%4,7), meme (%4,7) ve pankreas (%4,7) kansere olarak sıralandı. Kansere olgularını histolojik alttiplerine göre değerlendirildiği zaman 9 (%42,8) tane adenokarsinom vardı, 4 (%19) olgunun ise biyopsi sonucu tespit edilemedi. Akciğer kansere ve inme birlikteliği olan olguların hepsi erkekti ve 3 tanesi yeni tanı almıştı. Kansere tanısı ile inme arasında geçen süre ortalaması akciğer kanserinde 10.4 ± 15.9 ay, mide kanserinde $9,75 \pm 10,7$ ay iken tüm kansere birlikteliği değerlendirildiğinde bu süre $15.5 \pm 14,8$ aydı. Kemoterapi tedavisi alanlarda bu süre $17,4 \pm 13,3$ ay iken kemoterapi tedavisi almayanlarda $10,8 \pm 17,5$ aydı. Akciğer kansere olan olgularda ortalama NIH inme skoru $3.6 \pm 2,5$, mide kansere olan olgularda $7.7 \pm 7,3$ iken tüm kanserelerin ortalama NIH inme skoru $5.6 \pm 4,9$ 'ydı.

Olguların kranial görüntüleri incelendiğinde multiple iskemik infarktların sadece metastatik olgularda olduğu görüldü. Metastatik olan 13 olgunun 6 tanesinde bilateral akut multiple infarkt, 2 tanesinde akut sınır zonu infarktı (1 tanesi bilateral eksternal + internal, 1 tanesi sağ posterior eksternal sınır zonu infarktı) ve 5 tanesinde akut tek taraflı hemisferik lezyonlar (sağ orta serebral arter m1, sağ serebellar pedikül, sol orta serebral arter kök lezyonu, sol presentral girus lezyonu, sol oksipital lob lezyonu) saptandı. Bilateral multiple infarktı olan olguların kansere tipleri akciğer kansere (%9,5), over kansere (%4,7), pankreas kansere (%4,7), kolon kansere (%4,7) ve hepatosellüler kansere (%4,7) şeklindeydi. Metastatik kansere olup akut bilateral multiple infarkt saptanan 6 olgunun 1 tanesi taburcu olurken; 5 tanesi eksitus olup eksitus olma ortalaması 29.2 ± 51 , median süresi 5 gün olarak saptandı. Tüm metastatik kansere olgularının iskemik inme nedeniyle eksitus olanlarının ortalaması 29.5 ± 44 , median değeri ise 6 gündü. Non-Metastatik 8 olgunun 7 tanesinde tek taraflı hemisfer lezyonu saptanırken infarktıklar genellikle sol hemisfer yerleşimliydi ve 1 tanesinde ise kortikal geçiş zonu infarktı mevcuttu. Non-Metastatik kansere olgularının eksitus

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, tedavi ve prognoz bilgileri

C	Yaş	CA	CA-H	İSKS	İSHS	İnfarkt Bölgesi	NIHSS	MT	DM	HT	KAH	KOAH	FN	KT	RT	İnme Öncesi Aldığı KT	KLAS	EKO/	EKG	VG	Tedavi	Sonuç	ES
		Tipi																EF%					
E	73	Akciğer	AD	0	10	Sağ Hemisfer	7	-	-	-	+	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	50	NSR	Normal	ASA	Taburcu	
E	50	Akciğer	BYP-	0	12	Multiple	1	+	-	-	-	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	60	NSR	Normal	ASA	Taburcu	
E	57	Akciğer	N-AD	0	72	Sol Hemisfer	6	+	-	-	-	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	60	NSR	Sağ İKA oklüde, sol İKA %90 dar	ASA+ Endovasküler Stentleme	Eksitus	55
K	71	Mide	AD	1	360	Sol Hemisfer	3	-	-	+	-	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	60	NSR	VY	ASA	Eksitus	40
K	61	Mide	N-AD	2	1.5	Sol Hemisfer	13	+	-	+	-	-	+	+	-	Sisplatin, Etoposid	8	60	NSR	VY	ASA	Taburcu	
K	44	Dil	N-AD	6	4	Sınır zonu infarkt	3	-	-	-	-	-	-	+	+	Sisplatin, 5-Fu, Setuksimab	0	45	NSR	VY	ASA	Taburcu	
E	73	Mesane	N-AD	6	360	Borderzone, Bilateral	2	+	-	-	+	+	-	+	-	Sisplatin, Gemisitabin	8	45	NSR	VY	ASA+ Drisentın	Taburcu	
K	63	Kolon	AD	6	24	Sol Hemisfer	18	-	-	-	-	-	+	+	-	Oksaliplatin, 5-Fu, Bevacizumab	12	ND	NSR	VY	ASA	Eksitus	2
E	73	HCC	AD	11	168	Multiple	3	+	-	-	-	-	-	+	-	5-Fu	30	ND	NSR	VY	ASA	Eksitus	4
E	72	Baş Boyun	N-AD	12	2	Sol Hemisfer	11	-	+	+	-	-	-	+	-	Sisplatin, 5-Fu, Setuksimab	2	60	NSR	Sağ İKA Oklüde	Trombektomi +ASA	Taburcu	
E	61	Mide	BYP-	12	3.5	Sağ Hemisfer	15	+	+	+	-	-	-	+	-	Sisplatin, Dosetaksel, 5-Fu	10	60	NSR	Normal	Trombektomi +ASA	Eksitus	6
E	68	Mesane	N-AD	12	24	Sol Hemisfer	3	+	-	-	+	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	38	NSR	Sağ VA %50 darlık	ASA	Taburcu	
K	68	Meme	AD	15	8	Borderzone	1	+	+	+	-	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	60	NSR	Normal	ASA	Taburcu	
E	75	Akciğer	N-AD	16	96	Sol Hemisfer	2	-	-	-	+	+	+	+	-	Karboplatin, Paklitaksel	17	50	NSR	VY	ASA+ Klopidogrel	Eksitus	11
E	69	HCC	AD	24	96	Sol Hemisfer	4	-	-	-	-	-	-	+	-	Kapesitabin	21	60	NSR	Normal		Eksitus	12 0
K	74	Kolon	BYP-	24	3	Multiple	3	+	+	-	-	-	-	+	-	Irinotekan, 5-Fu, Aflibersept	180	60	NSR	VY	ASA	Eksitus	1
K	43	Mide	BYP-	24	1.5	Sağ Hemisfer	0	+	-	-	-	-	-	+	-	Kapesitabin, Dosetaksel, Irinotekan, Oksaliplatin	ND	50	NSR	Normal	ASA	Taburcu	
E	69	Akciğer	AD	36	6	Multiple	3	+	-	-	-	-	-	+	-	Karboplatin, Paklitaksel	60	60	NSR	Normal	Heparin, Varfarin	Eksitus	12 0
K	67	Over	AD	48	48	Multiple	9	+	-	-	-	-	-	+	+	Sisplatin, Irinotekan, Dakarbazin	547	ND	NSR	VY	ASA+ DMAH	Eksitus	5
K	60	Beyin	N-AD	48	8	Sol Hemisfer	6	-	+	-	-	-	-	+	-	Karboplatin, Paklitaksel	1095	50	NSR	Normal	ASA	Taburcu	
K	71	Pankreas	AD	?	4	Multiple	6	+	-	-	-	-	-	-	-	KT(-)	KT(-)	60	NSR	Normal	ASA	Eksitus	16

5-Fu: 5-Flourourasil Ad: Adenokarsinom, ASA: Asetilsalisilik Asit, BYP-:Biyopsi Tespit Edilemedi, C: Cinsiyet, Ca: Kanser, Ca-H: Kanser Histolojisi, DM: Diyabetes Mellitus, DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, EKO: Ekokardiyografi, ES: Eksitus Süresi(Gün), FN: Febril Nötropeni, HBS: İnme Sonrası Hastaneye Başvuru Süresi(Saat), HCC: Hepatosellüler Karsinom, HT: Hipertansiyon, İSHS: İnme Sonrası Hastaneye Başvuru Saati, İSKS: İnme Sırasında Kanseri Tanı Süresi(Ay), KAH: Koroner Arter Hastalığı, KLAS: Kemoterapi İnme Arası Süre(Gün), KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KT: Kemoterapi KT(-):Kemoterapi Almamış, MT: Metastaz, N-AD: Non-Adenokarsinom, NIHSS: National Institutes Of Health Stroke Scale, RT: Radyoterapi, VG: Vasküler Görüntüleme VY: Veri Yok

olma ortalaması 43.2±53.6, median değeri 25.5 gündü.

Bir olgu tekli, 12 olgu çoklu olmak üzere kemoterapi alan toplam 13 olgu saptandı. En sık kullanılan kemoteropatik ajanlar sırasıyla sisplatin(%42,8), 5-flourourasil (5-FU) (%42,8), paklitaksel (%21,4) ve karboplatin (%21,4) idi. Paklitaksel ile karboplatin kombinasyonunun (%14) birlikte kullanıldığı ve 5-FU ile sisplatin kombinasyonunun (%14) kullanıldığı saptandı. Kemoterapi tedavisi alan olgularda iskemik inme olayı kemoterapi tedavisinden ortalama 74±156 gün sonra gelişmiş olup median değer 17 gündü. Ortalama süre 5-FU'da 39±69 gün, sisplatinde 95.8±221 gün, karboplatin ve paklitaksel ikilisinde 390±610 gündü. Median değerleri ise sisplatinde 8, 5-FU'da 11 ve karboplatin/paklitaksel ikilisinde 60 gündü. Kombinasyon tedavisi alıp içerisinde 5-FU olan

3 olgunun metastatik olsun yada olmasın inme gelişikten sonra 4 gün içinde eksitus olduğu saptandı.

İlk 6 saat içinde hastaneye başvuran 8 tane olgu saptandı. Bu olgulardan NIH inme skoru yüksek olan (NIHSS=11 ve 15) 2 olguya endovasküler girişimle trombektomi işlemi yapıldığı saptandı. 4 olguya NIH inme skorunun 4'ten düşük olması ve 1 tanesinin ek olarak 4.5 saatten sonra başvurması nedeni ile trombolitik tedavi verilmediği saptandı. NIH inme skoru 6 olan bir olguya metastatik pankreas kanseri olması ve lezyonlarının multiple olması nedeni trombolitik tedavi verilmediği saptandı. Metastatik mide kanseri olan bir olguya ise 90 dakika içinde sol orta serebral arter kök lezyonu ile başvurmasına rağmen 40 gün önce subtotal gastrektomi operasyonu geçirmesi, metastatik kanser olması, akut böbrek

yetmezliği tablosunda ve febril nötropenik olması nedeni ile trombolitik tedavi ve/veya endovasküler trombektomi işlemi yapılmadığı saptandı.

21 olgunun hepsinin başvuru elektrokardiyografisinin normal sinus ritmi olduğu saptandı. Bir olguda sol dal bloğu , bir olguda sağ sal bloğu ve bir olguda da 1. dereceden atrioventriküler blok vardı. 18 olgunun yapılan transtorasik ekokardiyografik incelemesinde sadece 2 olgunun ejeksiyon fraksiyonunun %50'den düşük olduğu saptandı. Bir olgunun minimal perikardiyal efüzyonu, bir olguda mitral kapakta süpheli vejetasyon imajı mevcuttu. 21 olgudan 9 tanesine magnetic resonance (MR) Anjio, 2 tanesine DSA (Digital Subtraction Angiography/endovasküler trombektomi tedavisi amaçlı), 1 tanesine BT Anjio olmak üzere toplam 12 olguya karotis-vertebral anjiyografik inceleme yapıldığı saptandı. 8 olguda herhangi bir büyük damar oklüzyonu veya darlığı tespit edilmezken; 1 olguda sağ İKA'da (İnternal Karotis Arter) total oklüzyon, 1 olgunun sağ İKA'da total oklüzyonla birlikte sol İKA'da % 90 stenoz ve 1 olgununda sağ vertebral arterinde %50 stenoz saptandığı tespit edildi.

Akut iskemik inme sonrası 19 olgunun sadece asetil salisilik asit (ASA), 2 olgunun ikili antiagregan (1 olgu ASA+Klopidogrel, 1 olgu ASA+Dipiridamol), 1 olgunun ASA+düşük molekül ağırlıklı heparin, 1 olgunun 1 hafta süren heparin infüzyonu sonrasında warfarin ile takip edildiği saptandı. Hepatosellüler karsinom ile takip edilen bir olgunun düşük trombosit seviyeleri (<50.000) nedeni ile herhangi bir antiagregan veya antikoagülan tedavi verilmeden takip edildiği saptandı. Sağ internal karotis arteri oklüde ve sol internal karotis arterinde %90 darlık olan 1 olguya ise inmeden 17 gün sonra sol karotis arter stentleme yapıldığı saptandı.

TARTIŞMA

Kanser ve inme arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılan bir konudur. Kanser çeşitli etiyojiler ile inmeye yatkınlık yaptığı bilinmektedir. Kanserın sebep olduğu inme; hiperkoagülabilité, tümörün direkt damara basısı, non-bakteriyel trombotik endokardit, veno-arteriyel emboli, hiperviskozite, tümör embolisi, anjiyoinvazyon, radyasyon sonrası vaskülopati ve olgunun aldığı kanser tedavisine bağılı olarak gelişebilir (4). İnme riski kanserin tipi, evresi ve histolojisine göre değişmektedir. Klasik olarak pankreas, gastrik ve akciğer gibi venöz tromboembolizm ile ilişkili kanser türleri arteriyel tromboembolizm içinde en yüksek riske sahip gibi görünmektedir. En sık inme ile ilişkili olan kanserler akciğer, pankreas ve kolorektal kanser olarak bildirilmektedir (11,12). Normal popülasyonda inme etiyojisinde kriptojenik inmelerin etiyojisi yaklaşık % 30 oranında saptanırken, kanser hastalarında bu oranın yaklaşık % 50 olarak tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (9).

Olguların yaş ortalaması 64,8±9.5 (E=67,2±7.9, K=62,2±10,8), kadın erkek oranı 1/1.1 olarak saptandı. NORSTROKE çalışmasında yaş ortalaması 76.1±11.1, kadın-erkek oranı 1/1.1 olarak tespit edilmiştir (8). Olgular arasında 5 DM, 5 HT, 4 KAH ve 2 KOAH tanısı vardı. Hiperlipidemi ve atriyel fibrilasyon olan olgu saptanmadı. Febril nötropeni tablosunda olan 3 olgu saptandı. Febril nötropeni tablosu saptanan ve metastatik mide kanseri olan olgu taburcu edilirken, metastatik kanser olmayan akciğer ve kolon kanser tanı olguların 11. ve 2. günlerde eksitus olduğu tespit edildi.

Venöz tromboembolizm ile ilişkili akciğer, gastrik ve pankreas kanseri gibi agresif seyreden kanser türleri arteriyel tromboembolizm içinde en yüksek riske sahip gibi görünmektedir. Prostat kanseri gibi agresif seyretmeyen tümörler iskemi riski açısından normal popülasyonla benzer bulunmuştur (11,12). Çalışmamızda yüksek tromboembolizm ile ilişkili olarak gösterilen kanser oranları akciğer (%23,8), gastrik (%19), pankreas (%4,7) şeklindeydi ve inme sırasında 7 tanesi metastatik kanserdi. Olgularımızda en sık görülen kanser türü diğer araştırmalarla uyumlu şekilde akciğer kanseri sonrasında ise gastrointestinal sistem kanserleriydi. Kanserın tipi kadar histolojik özelliğinde inme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Adenokarsinoma olan olguların tekrarlayan iskemik inme atakları geçirdiği ve daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (13). Çalışma grubunda histoloji sonuçları olan 17 olgunun 9 (%42,8) tanesinde adenokarsinom tespit edildiği saptandı. Adenokarsinom olan olguların 7 tanesinin ortalama 43,8 gün içinde eksitus olduğu saptandı.

Kanser hastalarında tanı öncesi sonrası yarım yıl içinde iskemik inme oranının kanser tipinden bağımsız olarak arttığı bildirilmiştir (6). Çalışmamızda kanser tanısından sonra inme geçirme oranı ortalama 15.15±14.84 aydı. Olguların 8 tanesi kanser tanısından sonra ilk 6 ay içinde inme geçirmişti. Akciğer kanseri olan olgularda ortalama NIH inme skoru 3.6±2.5, mide kanseri olan olgularda 7.7±7.3, adenokarsinom olan olguların inme sırasında ortalama NIH inme skoru 6±5.1 iken tüm kanserlerin ortalama NIH inme skoru 5.6±4.9'du. Literatür taramasında kanser tipi ile NIH inme skoru arasında ilişki ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Kanser ilişkili kriptojenik inmelerde birden fazla damar ağında infarkt ve metastaz arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (14,15). Çalışmamızda bilateral multiple infarktlı olan olguların tümü aynı zamanda çeşitli tiplerde metastatik kanser tanılıydı. Non-metastatik 8 olgumuzun 7 tanesinde iskemi tek taraflı sol hemisfer lezyonlarıydı. Yaptığımız literatür taramasında iskemik inme geçiren kanser hastalarında iskemik inme lezyonlarıyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Metastatik kanser tanı inme hastalarının ölüm oranları non-metastatik hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (16). Çalışmamızda,

tüm metastatik kanser olgularının iskemik inme sonrası ortalama yaşam süresi ortalaması 29.5 ± 44 , non-Metastatik kanser olgularının 43.2 ± 53.6 gün olarak saptandı.

Olguları standart inme etiyojileri açısından incelediğimizde 1 olguda şüpheli kardiyoembolizm (transtorasik ekokardiyografide mitral kapakta şüpheli vejetasyon saptanan olgunun eksitus olması nedeni ile ileri değerlendirme yapılamadığı saptandı) öyküsü mevcut iken, küçük damar hastalığı saptadığımız olgu yoktu. 3 olguda büyük damar hastalığı mevcuttu (1 olguda sağ internal karotid arter total oklude, sol interanl karotid arter %90 stenoz, 1 olguda sağ vertebral arterde %50 stenoz, 1 olgu sağ internal karotid arter total oklude). Yapılan çalışmalarda kanser olgularında kriptojenik inme oranı %50 civarı iken bizim çalışmamızda %80 olarak saptandı(9). Kriptojenik inme oranımızın diğer çalışmalara göre yüksek olmasının sebebinin, çalışmanın geriye dönük çalışma olmasının yanısıra, olgu sayısının az olması ve olguların genel durumları ile ilişkili olarak yeterli etiyojik araştırmanın yapılamamış olmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Belirli kemoterapi tipleri ile iskemik inme arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. En çok ilişkili bulunan kemoterapi tipleri özellikle platin türevi olan sisplatin, oksaliplatin ve karboplatin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olan bevacuzumab, folik asit antimetaboliti metotreksat, timidilat sentetaz enzimini bloke ederek DNA sentezini bloke eden 5-FU'dur (17-19). Sisplatin vasküler endotelial yapıya zarar vererek, karaciğere olan toksik etkisiyle antikoagülan özellikte olan protein C, protein S, antitrombin seviyelerini azaltarak, tümör ve komşu hücrelerde yıkıma sebep olarak yoğun sitokin salınımı ile doku faktörünü arttırmasıyla tromboza yatkınlık oluşturmaktadır (20-22). Bevacuzumabın VEGF faktörü azaltarak endotel yenilenmesinin bozulmasıyla tromboza yatkınlık yaptığı düşünülmektedir (23). 5-FU protein kinaz-C aktivasyonu üzerinden arteriyel vasokonstriksiyon yaparak inmeye yatkınlık oluşturabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda tromboembolik olaylar ile kemoterapik ajanlar (özellikle sisplatin) arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (24,25). Sisplatin ve 5-FU birlikte kullanılan olgularda artmış iskemik inme çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (19,26,27). Çalışmamızda inme geçiren kanser olgularının %66.6'sı kemoterapi almaktaydı. Kemoterapi tedavisi alanlarda kanser ile inme arası geçen süre 19.6 ay iken kemoterapi tedavisi almayanlarda 4.6 ay'dı. Özellikle sisplatin olmak üzere platin grubu artmış iskemik inme ile uyumlu gösterilmiştir(18). Olguların tedavi olarak aldığı kemoterapötik ajanlar sisplatin (%28,5), 5-FU (%28,5), paklitaksel (%14,2), karboplatin (%14,2), kapesitabin (%9,5), gemitabin (%4,7), oksaliplatin (%9,5), bevacuzimab (%4,7), irinotekan (%4,7), dakarbazin (%4,7), dosetaksel (%4,7), etoposid (%4,7) olarak tespit

edildi. Diğer çalışmalarla uyumlu şekilde iskemik kanser olgularında en çok kullanılan kemoterapötik ajan özellikle sisplatin (%28,5) olmak üzere platin (%84,6) gruplarıydı. 5-FU 6 olguda kullanılmıştı ve bunları 3 tanesi sisplatin ile kombinasyon şeklideydi. VEGF inhibitörü olan bevacuzub kullanan bir olgu vardı. Ayrıca kemoterapi alan ve almayan kanser hastalarında inme riskinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise gruplar arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Kemoterapi alan hastalardaki artmış inme riski ise kanser evresi ile ilişkilendirilmiştir (28).

Kanser olgularının akut iske mi yönetiminde intravenöz trombolitik tedavinin yeri tartışma konusudur. Yapılan çalışmalar kanser hastalarında intravenöz trombolitik tedavinin sağlıklı hasta grubuyla benzer olduğunu göstermiştir (29,30). Diğer çalışmalarda ise intravenöz trombolitik tedavi verilen metastatik kanser olguların en yüksek hastanede yatış süresi ve en yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile intravenöz trombolitik tedavi kararı verilirken metastatik kanserin varlığının kanser tipinden bağımsız olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (30). Bizim çalışmamızda ilk 6 saat içinde hastaneye başvuran 8 tane olgu vardı. NIH inme skoru yüksek olan 2 olguya intravenöz trombolitik tedavi yapılmadan trombektomi yapıldığı saptandı. NIH inme skoru 4'ten düşük olduğu için 4 olguya trombolitik tedavi yapılmadığı saptandı. NIH inme skoru 6 olan 1 olguya metastatik pankreas kanseri olması ve lezyonların multiple olması nedeni ile trombolitik tedavi verilmediği ve yatışının 16. gününde eksitus olduğu, NIH inme skoru 13 olan ilk 4.5 saatte başvuran bir olgunun metastatik kanser olması ve akut böbrek yetmezliği tablosunda olması ve komorbitelerin olması nedeni ile trombolitik tedavi ve/veya endovasküler trombektomi işlemi yapılmadığı ve takip sonrası taburcu edildiği saptandı. Endovasküler trombektomi yapılan metastatik mide kanseri tanılı olgu 6 gün içinde eksitus olurken, baş boyun tümörü ile takip edilen ve metastatik olmayan olgunun taburcu edildiği saptandı. NIH inme skoru 4'ten düşük olması nedeni ile trombolitik tedavi verilmeyen 4 olgunun 3 tanesi aynı zamanda metastatik kanserdi. Metastatik kolon kanseri olan olgunun yatışının 1. gününde, metastatik akciğer kanseri olan olgunun yatışının 120. gününde eksitus olduğu saptandı. Metastatik mide kanseri ile non-metastatik dil kanseri olan diğer olguların ise taburcu edildiği saptandı.

Çalışmamızın retrospektif olması ve sınırlı sayıda olgu ile yapılması en önemli limitasyonumuzdur. Tanı kodu girilmeyen olguların çalışmaya alınamaması örneklem sayımızı azaltmıştır. Hastaların holter EKG'si olmadığı için etiyojik sınıflandırmamız normal EKG ile yapılmıştır bu da sınıflandırmanın güvenilirliğini azaltmıştır. Tek merkeze gelen olguların çalışmaya alınması sonuçların genelleştirmesini engellese de çok merkezli yapılan çalışmalar ile sonuçlarımız

nispeten örtüşmektedir.

SONUÇ

Kanserlin çeşitli etiyolojik faktörler ile inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kanser tanısı ile takip edilirken akut iskemik inme tanısı konan olgular demografik, komorbidite, takip ve tedavi rejimi açısından incelenmiştir. Kapsamlı bir bakış açısı ile değerlendirildiği zaman, inme kanser olgularında nadir görülmeyen ve ciddi komplikasyonlara neden olan bir durumdur. Klinisyenlerin bu konuda etkin bir şekilde mücadele edebilmeleri için farkındalıkları artırılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Ahmet Buğrul, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Telefon: +90332 223 61 51
e-mail: ahmet.bugrul@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2017;67(1):7-30.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. AHA statistical update heart disease and stroke statistics-2016 Update A Report From the American Heart Association WRITING GROUP MEMBERS 2016;38-360 p.
3. Dolens TAPA. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. London New Syndeham Soc 1865;3:695-727.
4. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer-a complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci* 2014;2(1):1039.
5. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: A review. *Acta Neurol Scand* 2009;119(1):1-16.
6. Wei YC, Chen KF, Wu CL, et al. Stroke Rate Increases Around the Time of Cancer Diagnosis. *Front Neurol* 2019;10:579.
7. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *stroke*. 1993;24(1):35-41.
8. Selvik HA, Thomassen L, Logallo N, et al. Prior cancer in patients with ischemic stroke: The Bergen NORSTROKE study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(5):919-25.
9. 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(11):3029-34.
10. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
11. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol* 2015;77(2):291-300.
12. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(8):926-38.
13. Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology* 2014;83(1):26-33.
14. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, et al. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(4):280-7.
15. Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: A multicenter study in Korea. *Stroke* 2010;41(4):798-801.
16. Zaorsky NG, Zhang Y, Tchelebi LT, et al. Stroke among cancer patients. *Nat Commun* [Internet] 2019;10(1):5172.
17. Abdul Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018;10(10):380.
18. Li SH, Chen WH, Tang Y, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: A retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(2):150-6.
19. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management. *Int J Oncol* 2019;54(3):779-96.
20. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, et al. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2445-52.
21. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011;9(2):120.
22. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118(5):555-68.
23. Stone JR, Collins T. The role of hydrogen peroxide in endothelial proliferative responses. *Endothelium* 2002;9(4):231-8.
24. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466.
25. Abdel-Razeq H, Mansour A, Abdulelah H, et al. Thromboembolic events in cancer patients on active treatment with cisplatin-based chemotherapy: Another look! *Thromb J* 2018;16(1):2.
26. El Amrani M, Heinzle O, Debrouker T, et al. Brain infarction following 5-fluorouracil and cisplatin therapy. *Neurology* 1998;51(3):899-901.
27. Serrano-Castro PJ, Guardado-Santervas P, Olivares-Romero J. Ischemic stroke following cisplatin and 5-fluorouracil therapy: A transcranial Doppler study. *Eur Neurol* 2000;44(1):63-4.
28. Kitano T, Sasaki T, Gon Y, et al. The effect of chemotherapy on stroke risk in cancer patients. *Thromb Haemost* 2020;120(04):714-23.
29. Selvik HA, Naess H, Kvistad CE. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with active cancer. *Front Neurol* 2018;9:811.
30. Murthy SB, Karanth S, Shah S, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: A population study. *Stroke* 2013;44(12):3573-6.