

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.52-61>
УДК: 61.616-006.04:616-005.755



Рак-асоційований інсульт

Дубенко О.Є.^{1,2}, ORCID: 0000-0002-4911-5613, e-mail: olgadubenko05@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Cancer-associated stroke

Dubenko O.Ye.^{1,2}, ORCID: 0000-0002-4911-5613, e-mail: olgadubenko05@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

інсульт, рак, рак-асоційований інсульт, коагулопатія.

Для кореспонденції:

Дубенко Ольга Євгенівна
Харківська медична академія після-
дипломної освіти, кафедра неврології;
вул. Амосова, буд. 58, Харків, Україна,
61176;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com

© Дубенко О.Є., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Системний рак і мозковий інсульт є найбільш розповсюдженими захворюваннями і найчастішою причиною смерті у людей старшого віку в усьому світі. Взаємозв'язок між раком та інсультом складний, оскільки рак призводить до збільшення ризику інсульту внаслідок специфічних патофізіологічних механізмів.

Мета роботи. Проаналізувати можливі механізми розвитку рак-асоційованого інсульту, підходи до діагностики та лікування.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ClinicalKeyElsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) опублікованих у 2012–2022 рр., у яких висвітлювались відомості про рак-асоційований інсульт.

Результати та їх обговорення. Відомі декілька основних патофізіологічних механізмів рак-асоційованого інсульту, що можуть бути безпосередньо пов'язані з раком, або викликані ускладненнями раку. Найбільш частими є внутрішньосудинна ракова коагулопатія, небактеріальний тромботичний ендокандрит, прямий вплив пухлини на судинну систему або терапевтичні та діагностичні втручання для лікування раку – ускладнення хіміотерапії, променевої терапії, а також активація звичайних механізмів інсульту, насамперед атеросклерозу. Ризик інсульту також пов'язаний з агресивністю раку. Характерними ознаками рак-асоційованого інсульту, пов'язаного з раковою коагулопатією, є множинні ураження в різних артеріальних ділянках, а також лабораторні дані, що вказують на коагулопатію у вигляді підвищення рівня D-димеру, підвищеного C-реактивного протеїну, низького гематокриту.

Висновки. Рак призводить до збільшення ризику інсульту внаслідок специфічних патофізіологічних механізмів. Ці механізми є множинними і складними, однак найбільш відомим та поширеним є ракова внутрішньосудинна коагулопатія, яка має специфічні лабораторні біомаркери. Численні дослідження продовжують спрямовуватись на вивчення факторів, пов'язаних з коагулопатією у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливості раку та оцінки біологічних маркерів внутрішньосудинної коагулопатії, що викликає інсульт, а також моніторинг ефектів антикоагулянтної терапії у пацієнтів із рак-асоційованим інсультом.

Для цитування:

Дубенко О.Є. Рак-асоційований інсульт. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 4. С. 52–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.52-61>

Key words:

stroke, cancer, cancer-associated stroke, coagulopathy.

ABSTRACT

Background. Systemic cancer and stroke are the most common diseases and the frequent death factors in older people worldwide. The relationship between cancer and stroke is complex, since cancer leads to an increased risk of stroke through specific pathophysiological mechanisms.

Purpose. Analyzing possible mechanisms of development of cancer-associated stroke, strategies of diagnosis and treatment.

Materials and methods. The contributions were selected based on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>),

For correspondence:

Dubenko Olga Evgeniyvna
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education of the Ministry of Health of
Ukraine, department of neurology;
58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com

© Dubenko O.E., 2022

Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) databases published from 2012 to 2022, dealing with cancer-associated stroke.

Results and discussion. There are several underlying pathophysiological mechanisms of cancer-associated stroke, which may be directly related to cancer or caused by cancer complications. The most common ones are intravascular cancer coagulopathy, non-bacterial thrombotic endocarditis, a direct impact of the tumor on the vascular system or therapeutic and diagnostic interventions for the treatment of cancer that is chemotherapy, radiation therapy complications, as well as activation of the usual mechanisms of stroke, atherosclerosis in particular. The risk of stroke is also related to cancer aggressiveness. The characteristic features of cancer-associated stroke which is related to cancer coagulopathy are multiple lesions in various arterial areas, as well as laboratory data indicating coagulopathy in the form of increased level of D-dimer, elevated C-reactive protein, low hematocrit.

Conclusions. Cancer leads to an increased risk of stroke due to specific pathophysiological mechanisms. These mechanisms are multiple and complex, but the most well-known and widespread is cancer intravascular coagulopathy, which has specific laboratory biomarkers. Numerous studies continue investigating the factors associated with coagulopathy in stroke patients, cancer characteristics, and evaluation of biological markers of stroke-causing intravascular coagulopathy, as well as monitoring the effects of anticoagulation therapy in patients with cancer-associated stroke.

For citation:

Dubenko OE. Cancer-associated stroke. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(4):52–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.52-61>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19» НАМН.04.22., номер державної реєстрації 0121U112052, термін виконання 2022–2024 рр., керівники: директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський, завідувач Відділу радіології, доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of the individual approaches to antitumor therapy in patients recovered from COVID-19», code: NAMN 04.22, state registration number: 0121U112052, period for performance: 2022–2024; led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi; Head of Radiation Therapy Department, Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkiy.

ВСТУП

Найбільш значними причинами тяжкості захворювань у людей старшого віку залишаються серцево-судинні захворювання та злоякісні новоутворення [1]. Поєднання раку та інсульту призводить до погіршення дієздатності та збільшення інвалідації. Але, поєднання раку та інсульту може бути не просто випадковою комбінацією двох найбільш розповсюджених захворювань. Рак призводить до збільшення ризику інсульту внаслідок специфічних патофізіологічних механізмів. На теперішній час накопичено чимало наукових знань про асоціацію між раком та інсультом, і можливі механізми рак-асоційованого інсульту. Взаємозв'язок між раком та інсультом відомий в усьому світі, і викликає значний науковий та практичний інтерес. Цей взаємозв'язок складний та багатобічний.

У низці досліджень науковці намагалися з'ясувати, які саме види раку мають сильніший зв'язок із виникненням інсульту. У хворих з діагностованим раком легенів, підшлункової залози, колоректальним раком, молочної залози та простати існує більш висока частота інсульту. Ризик інсульту також пов'язаний

INTRODUCTION

The most substantial causes of disease severity in older people are still cardiovascular disorders and malignancies [1]. The combination of cancer and stroke leads to impaired functional capacity and increased disability. However, the combination of cancer and stroke may not just be a random one of the two most common diseases. Cancer causes an increased risk of stroke due to specific pathophysiological mechanisms. At present, there is a comprehensive scientific expertise in the relation between cancer and stroke, and possible mechanisms of cancer-associated stroke. The relationship between cancer and stroke is known worldwide and is of a considerable scientific and practical interest. It is complex and diverse.

In a number of studies, scientists were trying to figure out what kinds of cancer were mostly associated with stroke. The patients diagnosed with lung, pancreas, colon and rectum, breast and prostate cancer have a higher incidence of stroke. The risk of stroke is also related to cancer aggressiveness. Lung, pancreas, colon and rectum cancer, representing a highest stroke risk,

із агресивністю раку. Рак легенів, підшлункової залози та колоректальний рак, які представляють найвищий ризик інсульту, як правило, діагностується на більш пізній стадії, ніж рак грудей і простати [2, 3]. Крім того, хворі на рак та інсульт мають спільні фактори серцево-судинного ризику, такі як артеріальна гіпертонія, куріння, цукровий діабет та метаболічний синдром.

Характер інсульту у хворих на рак може бути ішемічним або геморагічним, при цьому ішемічний інсульт спостерігається частіше, ніж геморагічний і ризик був вищим в перші 6 місяців після встановлення діагнозу раку [4]. Типи раку при геморагічному інсульті дещо інші. Повідомлялося про високий ризик раку тонкої кишки, печінки, нирок, нервової системи, щитоподібної залози, ендокринної системи, неходжкінської лімфоми, мієломи і лейкемії. Механізм геморагії є багатофакторним і включає посилене утворення розширених тонкостінних внутрішньопухлинних судин, розрив цих новоутворених судин, інвазію пухлини у вже існуючі судини та некроз пухлини [5, 6].

Інсульт може розвинути у пацієнтів з діагностованим раком, або передувати діагнозу раку [7]. У Сполучених Штатах у кожного з 10 пацієнтів, госпіталізованих з інсультом, був виявлений рак [8].

Мета роботи. Проаналізувати можливі механізми розвитку рак-асоційованого інсульту, підходи до діагностики та лікування.

is usually diagnosed at a later stage, compared to breast and prostate cancer [2, 3]. In addition, cancer and stroke patients have the common cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus and metabolic syndrome.

The nature of stroke in cancer patients can be ischemic or hemorrhagic, while ischemic stroke is observed more often than hemorrhagic and the risk is higher within the first 6 months after cancer was diagnosed [4]. The types of cancer in hemorrhagic stroke are somewhat different. A high risk of cancer of the small intestine, liver, kidney, nervous system, thyroid gland, endocrine system, Non-Hodgkin lymphoma, myeloma and leukemia was reported. The mechanism of hemorrhage is multifactorial including enhanced formation of dilated thin-walled intratumoral vessels, rupture of these newly formed vessels, tumor invasion into existing vessels, and tumor necrosis [5, 6].

Stroke can develop in patients diagnosed with cancer, or precede cancer [7]. In the United States, one out of 10 patients hospitalized with stroke has been diagnosed with cancer [8].

Purpose. Analyzing possible mechanisms of development of cancer-associated stroke, strategies of diagnosis and treatment.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних Pub Med (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) та GoogleScholar (<https://scholar.google.com/>), опублікованих у 2012–2022 рр., у яких висвітлювались відомості про рак-асоційований інсульт.

The contributions were selected based on Pub Med (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) and GoogleScholar (<https://scholar.google.com/>) databases published from 2012 to 2022, dealing with cancer-associated stroke.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Патофізіологія рак-асоційованого інсульту

Існують кілька основних патофізіологічних механізмів інсульту у хворих на рак, які можуть бути безпосередньо пов'язаними з раком, або викликані ускладненнями раку, такі як коагулопатія, інфекції, прямий вплив пухлини на судинну систему, або терапевтичні та діагностичні втручання для лікування раку – ускладнення хіміотерапії, променева терапія, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, які можуть відбуватися під час лікування або навіть через роки після нього [9].

Прямий вплив пухлини, або безпосередньо пов'язаний з пухлиною інсульт, у клінічній практиці зустрічається рідко і його важко визначити. Прямі пухлинні ефекти значно відрізняються і включають інвазію пухлинною масою або лептоменінгеальними інфільтраціями в артеріальний і венозний синус, пухлинні емболії, здавлення кровоносної судини пухлинним ростом, набряк ложа пухлини та внутрішньопухлинний крововилив [10].

Небактеріальний тромботичний ендокардит, також відомий як марантичний ендокардит, є визнаною причиною кардіоемболічного інсульту у хворих на рак. При небактеріальному тромботичному ендокардиті на клапанах серця розвиваються стерильні неінфекційні тромбоцитарно-тромбінові вегетації (майже

Pathophysiology of cancer-associated stroke

There are several essential pathophysiological mechanisms of stroke in cancer patients, which may directly be related to cancer, or caused by cancer complications like coagulopathy, infections, a direct impact of the tumor on the vascular system, or therapeutic and diagnostic interventions for the treatment of cancer that is chemotherapy complications, radiation therapy, hematopoietic stem cell transplantation occurring during treatment or even years after [9].

A direct influence of the tumor, or stroke directly related to the tumor, is rare in clinical practice and it is difficult for identifying. Direct tumor effects vary considerably and include invasion by the tumor mass or leptomeningeal infiltrates into the arterial and venous sinuses, tumor emboli, compression of a blood vessel by tumor growth, tumor bed edema and intratumoral hemorrhage [10].

Non-bacterial thrombotic endocarditis, also known as marantic endocarditis, is a recognized cause of cardioembolic stroke in cancer patients. In non-bacterial thrombotic endocarditis, sterile non-infectious platelet-thrombin vegetations develop on the heart valves (almost exclusively in the left heart valves, mitral and aortic) associated with widespread systemic and cerebral

виключно в лівих клапанах серця, мітрального та аортального) в асоціації з поширеним системним та церебральним тромбозом, і це найчастіше спричинено основною злостью пухлиною. Зазвичай він проявляється системним і легенеvim емболізмом, причому найпоширенішим неврологічним ускладненням є ішемічний інсульт. Точної поширеності небактеріального тромботичного ендокардиту у хворих на рак не встановлено, для його скринінгу використовуються ехокардіографічні дослідження. Патогенез його не досить відомий, але припускається наявність гіперкоагуляційного стану. Рак у таких випадках частіше поширений, а інфаркт мозку є пізнім ускладненням, однак у рідкісних випадках небактеріальний тромботичний ендокардит при церебральному інфаркті є ознакою раку. В одному оригінальному дослідженні повідомляється про небактеріальний тромботичний ендокардит у 9,3% хворих на рак, і рак у 59% пацієнтів з небактеріальним тромботичним ендокардитом (дослідження проводилися при розтині) [11].

Механізми ракової коагулопатії та їх роль у розвитку рак-асоційованого інсульту

Однією з основних причин інсульту у хворих на рак є коагулопатія. Порушення згортання крові – дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія – це найпоширеніша причина серцево-судинних захворювань в онкологічних хворих. Перші посмертні характеристики церебрального внутрішньосудинного згортання крові були описані ще в 1975 р. у хворих на рак молочної залози, лейкомію та лімфому, на тлі поширених метастазів і сепсису. У хворих на рак найпоширенішою причиною цереброваскулярного тромбозу є гіперкоагуляційний стан, який супроводжує рак, внаслідок чого розвиваються системні і церебральні артеріальні або венозні тромбози [12, 13].

Внутрішньосудинна коагулопатія може бути викликана прокоагулянтною активністю пухлини та прозапальною відповіддю. Пухлинні клітини експресують прокоагулянти, тканинний фактор (який зв'язується із фактором VII) та прокоагулянт раку, і вивільняють запальні цитокіни та фактор росту ендотелію судин, медіатори, які посилюють прокоагулянтну активність і ангиогенез. Вони також надлишково експресують цитокіни, які приваблюють лейкоцити, можливо, викликаючи запальну реакцію із протромботичним ефектом. Найбільш поширені типи раку, що викликають коагулопатію – це рак легенів і підшлункової залози [14]. Нещодавно було показано, що у виникненні тромбозів при раковій коагулопатії мають значення так звані нейтрофільні екстрацелюлярні пастки, які формуються внаслідок того, що активовані нейтрофіли виділяють деконденсований хроматин, який створює каркас для адгезії тромбоцитів, еритроцитів і тромбоцитарних молекул адгезії [15].

Інсульт внаслідок коагулопатії, пов'язаної з раком, є визначеною хворобою. В дослідженнях різних популяцій повідомлялося про унікальні характеристики цього стану. Так, при нейровізуалізації на дифузійно-зважених зображеннях (DWI) спостерігаються множинні ураження, що охоплюють численні різні артеріальні ділянки. Лабораторні дані також вказують на коагулопатію у вигляді підвищення рівня D-димеру, підвищеного C-реактивного протеїну, низького гематокриту. Вивчення факторів, пов'язаних із коагулопатією у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливості раку

thrombosis, and this is most often caused by an underlying malignancy. It is usually manifested by systemic and pulmonary embolism, while the most common neurological complication is ischemic stroke. The exact prevalence of non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients has not been established, echocardiographic studies are used for its screening. Its pathogenesis is not well known, but the presence of a hypercoagulable state is assumed. Cancer is more common in such cases, and cerebral infarction is a late complication, however, in rare cases, non-bacterial thrombotic endocarditis in cerebral infarction is a cancer sign. One original study reported non-bacterial thrombotic endocarditis in 9.3% of cancer patients, and cancer in 59% of patients with non-bacterial thrombotic endocarditis detected at autopsy [11].

Mechanisms of cancer coagulopathy and their role in cancer-associated stroke development

One of the main causes of stroke in cancer patients is coagulopathy. Disrupted blood coagulation, that is disseminated intravascular coagulopathy, is the most common cause of cardiovascular diseases in cancer patients. The first postmortem characteristics of cerebral intravascular coagulation were described in 1975 in patients with breast cancer, leukemia, and lymphoma in the setting of widespread metastases and sepsis. In cancer patients, the most common cause of cerebrovascular thrombosis is a hypercoagulable state that accompanies cancer resulting in systemic and cerebral arterial or venous thrombosis [12, 13].

Intravascular coagulopathy can be caused by the procoagulant activity of the tumor and the proinflammatory response. Tumor cells express procoagulants, tissue factor (which binds to factor VII) and cancer procoagulant, and release inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor, mediators that enhance procoagulant activity and angiogenesis. They also overexpress cytokines that attract leukocytes, possibly causing an inflammatory response with a prothrombotic effect. The most common types of cancer causing coagulopathy are lung and pancreatic cancer [14]. It has been recently shown that the so-called neutrophil extracellular traps are important in occurring thrombosis in cancer coagulopathy, which are formed due to the fact that activated neutrophils secrete decondensed chromatin, which creates a framework for the adhesion of platelets, erythrocytes and platelet adhesion molecules [15].

Stroke, due to cancer-related coagulopathy, is a defined disease. Studies of different populations have reported unique characteristics of this condition. Thus, neuroimaging on diffusion-weighted images (DWI) shows multiple lesions involving numerous different arterial sites. Laboratory data also indicate coagulopathy in the form of increased D-dimer levels, elevated C-reactive protein, and low hematocrit. The factors associated with coagulopathy in stroke patients, cancer characteristics and assessment of biological markers of stroke-causing intravascular coagulopathy, as well as monitoring the effects of anticoagulant therapy in patients with active cancer and stroke were studied in the OASIS-Cancer trial [16, 17]. Cancer-associated stroke patients had

та оцінки біологічних маркерів внутрішньосудинної коагулопатії, що викликає інсульт, а також моніторинг ефектів антикоагулянтної терапії у пацієнтів з активним раком та інсультом вивчалися у дослідженні OASIS-Cancer [16, 17]. У пацієнтів з інсультом, пов'язаним з раком, були підвищені рівні екстрацелюлярних везикул, отриманих від ракових клітин, які корелювали з рівнями D-димеру. Показано, що рівні циркулюючих екстрацелюлярних везикул були вищими у пацієнтів з аденокарциномою легенів, яка є добре відомим типом раку з розвитком ракової коагулопатії, ніж при інших типах раку (таким як плоскоклітинний). При порівнянні двох груп пацієнтів з ішемічним інсультом, в одних з яких був рак, а в інших раку не було, виявлено, що в групі пацієнтів, які хворіли на рак, був достовірно вищий рівень маркера запалення С-реактивного протеїну, а також фібриногену, D-димеру, тромбозів глибоких вен та легеневої артерії. Ішемічний інсульт в онкологічних хворих супроводжувався значно вищим рівнем смертності та більшою інвалідністю, визначеною за модифікованою шкалою Ренкін. Отже, патофізіологія та механізм ішемічного інсульту у пацієнтів з онкологічними захворюваннями були зумовлені різними факторами ризику, біомаркерами інсульту та підтипами порівняно з нераковими випадками. Було зроблено висновок, що патогенез інсульту в таких випадках швидше за все зумовлений станом гіперкоагуляції або побічними ефектами лікування раку [18].

Краще розуміння молекулярних мішеней, що лежать в основі коагулопатії, пов'язаної з інсультом, допоможе визначити ризик інсульту і моніторувати ефективність терапії при рак-асоційованому інсульті. Пацієнти з прихованим раком можуть мати характерні симптоми та нейровізуалізаційний паттерн інфаркту мозку, що вказують на інсульт, пов'язаний з раком, і демонструвати підвищені рівні D-димеру. Таким чином, у пацієнтів, які мали характерні картини інфаркту, підвищений рівень D-димеру та відсутність очевидної етіології та патогенетичного підтипу інсульту, слід розглянути можливість скринінгу на приховане злоякісне новоутворення (за допомогою серологічних або радіологічних досліджень). Торакоабдомінально-тазову комп'ютерну томографію або позитронну емісійну томографію слід проводити у першу чергу, оскільки рак легенів, підшлункової залози, сечостатевого шляхів (простати, яєчників або нирок), шлунково-кишкового тракту (колоректальний і шлунок) або молочної залози, є найбільш частими типами (у порядку частоти) як відомих, так і прихованих ракових захворювань у пацієнтів з інсультом, пов'язаним з раком. Лабораторними предикторами злоякісного новоутворення у пацієнтів з криптогенним інсультом також можуть бути підвищений рівень фібриногену та С-реактивного протеїну [19, 20].

Ризик інсульту може збільшитися також внаслідок активації звичайних механізмів інсульту, насамперед атеросклерозу. Серцево-судинні захворювання є, передусім, результатом ускладнень атеросклерозу, який визначається як хронічний і прогресуючий запальний стан, спричинений неконтрольованою проліферацією гладком'язових клітин судин, ендотеліальних клітин і макрофагів *in situ*, пов'язаних з імунною відповіддю. Прогресування захворювання на різних стадіях зазвичай закінчується тромботичним процесом, який може призвести до інфаркту міокарда або

increased levels of extracellular vesicles obtained from the cancer cells, correlating with D-dimer levels. The levels of circulating extracellular vesicles were shown to be higher in patients with lung adenocarcinoma, a well-known type of cancer with cancer coagulopathy, than in other types of cancer (such as squamous cell). When comparing two groups of patients with ischemic stroke, one of which had cancer and the other did not, it was found that in the group of patients who had cancer, there was a significantly higher level of the inflammatory marker C-reactive protein, as well as fibrinogen, D-dimer, deep vein and pulmonary artery thrombosis. Ischemic stroke in cancer patients was accompanied by a significantly higher mortality rate and greater disability, determined by the modified Rankin scale. Therefore, the pathophysiology and mechanism of ischemic stroke in cancer patients were determined by different risk factors, stroke biomarkers and subtypes compared to non-cancer cases. It was concluded that the stroke pathogenesis in such cases was most likely due to the state of hypercoagulation or side effects of cancer treatment [18].

A better understanding of the molecular targets underlying stroke-related coagulopathy will help determine stroke risk and monitor the effectiveness of cancer-associated stroke therapy. Patients with occult cancer may have the characteristic symptoms and neuroimaging pattern of cerebral infarction suggesting cancer-related stroke and demonstrating elevated D-dimer levels. Thus, screening for occult malignancy (using serologic or radiologic studies) should be considered for patients who have had characteristic patterns of infarction, elevated D-dimer levels, and unobvious etiology or pathogenetic subtype of stroke. Thoracoabdominal-pelvic computed tomography or positron emission tomography should be performed first, since lung, pancreas, genitourinary tract (prostate, ovary, or kidney), gastrointestinal tract (colorectal and stomach) or breast cancer are the most common types (in order of frequency) of known as well as occult cancers in patients with cancer-related stroke. Laboratory predictors of malignant neoplasm in patients with cryptogenic stroke can also be increased levels of fibrinogen and C-reactive protein [19, 20].

The stroke risk can also increase due to activation of normal stroke mechanisms, primarily atherosclerosis. Cardiovascular diseases primarily result from atherosclerosis complications, which is defined as a chronic and progressive inflammatory condition caused by uncontrolled proliferation of vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and macrophages *in situ* associated with the immune response. The progression of the disease at different stages usually ends with a thrombotic process that can lead to myocardial infarction or stroke. There are lots of similarities with the progression of neoplastic processes in cancer and atherogenesis. Deregulation of cell proliferation and, therefore, cell cycle progression, changes in the synthesis of important transcription factors as well as adhesion molecules, changes in the control of angiogenesis, and molecular similarities that occur after chronic inflammation are just some of the processes that become a part of the phenomena that atherosclerosis and cancer are closely related. Thus, despite the fact that these two pathologies were previously considered to be unrelated, a careful analysis of the molecular manifestations of both diseases has revealed important similarities, suggesting that they are closely related. One of the most important peculiarities of both

інсульту. Відомо багато подібностей з прогресуванням неопластичних процесів при раку та атерогенезі. Дeregуляція проліферації клітин і, отже, прогресування клітинного циклу, зміни в синтезі важливих факторів транскрипції, а також молекул адгезії, зміна в контролі ангіогенезу та молекулярні подібності, які виникають після хронічного запалення, – це лише деякі з процесів, що стають частиною явищ, які тісно пов'язують атеросклероз і рак. Таким чином, незважаючи на те, що раніше ці дві патології вважалися непов'язаними, завдяки ретельному аналізу молекулярних проявів обох захворювань було виявлено важливу подібність, що свідчить про їх тісний зв'язок. Однією з найважливіших характеристик обох захворювань є неконтрольована проліферація клітин, що сприяє виникненню та тяжкості уражень на пізніх стадіях обох захворювань. Дeregуляція проліферації клітин, спричинена станом окисного стресу, у багатьох випадках сприяє розвитку атеросклеротичної бляшки, а також різних видів раку. Запальний процес під час атерогенезу опосередковується міграцією моноцитів до стінки судини, що є ключовою подією у зростанні атеросклеротичного ураження. Завдяки диференціації моноцити утворюються як макрофаги та, зрештою, як збагачені ліпідами піністі клітини. Макрофаги, отримані з моноцитів, розпізнають та інтерналізують окиснені ліпопротеїни через рецептори-переймачі, де збагачені ліпідами піністі клітини сприяють розвитку некротичного ядра, ключового елемента вразливої атеросклеротичної бляшки. На молекулярному рівні присутність кристалів холестерину також активує запалення, вивільняючи цитокіни IL-1 β , які вважаються важливими медіаторами запалення [21, 22]. З іншого боку, моноцитарні макрофаги, що часто зустрічаються як клітини-господарі в пухлинах, функціонують як компоненти запальної відповіді, що створює підтримуючу строму, яка бере участь у зростанні пухлини. Однак багато хворих на рак і серцево-судинні захворювання мають загальний субстрат, який пов'язує ці два захворювання. Наприклад, у хворих на рак часто виявляють метаболічні та судинні розлади, серед яких абдомінальне ожиріння, змінений метаболізм глюкози, аномалії ліпопротеїдів і гіпертонія [23, 24].

Лікування раку та ризик інсульту

Хоча рак може викликати атеросклероз через різні механізми, найбільш поширеними є наслідки використання протипухлинних препаратів і променевої терапії. Хіміотерапія і променева терапія раку асоціюються з підвищенням ризику розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Іонізуюче випромінювання впливає не лише на ракові, а й на неракові клітини, особливо на ті, що швидко проліферують, наприклад, клітини ендотелію та кісткового мозку, а також локальні паренхіматозні клітини в межах опроміненої ділянки. Зупинка клітинного циклу, старіння та апоптоз індуються як наслідок пошкодження ДНК. У високих дозах іонізуюче випромінювання може призвести до виснаження паренхіматозних і судинних ендотеліальних клітин як з макро-, так і мікросудинними ефектами. Радіотерапія надає прямий вплив на клітини в патогенезі пошкодження судин із залученням ендотеліальних клітин, що є ранньою ознакою радіаційно-індукованого ураження судин. Це викликає пошкодження ендотелію з посиленням експресії інтерлейкінів

diseases is uncontrolled cell proliferation, which contributes to the appearance and severity of lesions at the late stages of both diseases. Deregulation of cell proliferation caused by a state of oxidative stress facilitates in many cases the development of atherosclerotic plaque, as well as various types of cancer.

The inflammatory process during atherogenesis is mediated by monocyte migration to the vessel wall, which is a key event in the growth of atherosclerotic lesions. Due to differentiation, monocytes become established as macrophages and eventually as lipid-enriched foam cells. Monocyte-derived macrophages recognize and internalize oxidized lipoproteins via receptors that receive signals, where lipid-enriched foam cells promote the development of the necrotic core, a key element of a vulnerable atherosclerotic plaque. At the molecular level, cholesterol crystals also activate inflammation by releasing cytokines IL-1 β , which are considered to be important inflammation mediators [21, 22]. On the other hand, monocytic macrophages, often found as host cells in tumors, function as inflammatory response components creating a supportive stroma that participates in tumor growth. However, a lot of cancer and cardiovascular disease patients share a common substrate that links these two diseases. For example, cancer patients often have metabolic and vascular disorders, including abdominal obesity, altered glucose metabolism, lipoprotein abnormalities, and hypertension [23, 24].

Cancer treatment and stroke risk

Although cancer can cause atherosclerosis through various mechanisms, the most common are the effects of anticancer drugs and radiation therapy. Cancer chemotherapy and radiation therapy are associated with an increased risk of developing atherosclerosis and cardiovascular disease.

Ionizing radiation affects not only cancerous, but also non-cancerous cells, especially those that proliferate rapidly, such as endothelial and bone marrow cells, as well as local parenchymal cells within the irradiated area. Cell cycle arrest, senescence, and apoptosis are induced as a consequence of DNA damage. At high doses, ionizing radiation can lead to depletion of parenchymal and vascular endothelial cells with both macro- and microvascular effects. Radiotherapy has a direct effect on cells in the pathogenesis of vascular damage involving endothelial cells, which is an early sign of radiation-induced vascular damage. This causes endothelial damage with increased expression of interleukins (eg, IL-6 and IL-8), intercellular adhesion molecules (eg, ICAM-1), fibroblast growth factor, and stimulates

(наприклад, IL-6 та IL-8), міжклітинних молекул адгезії (наприклад, ICAM-1), фактора росту фібробластів і стимулює реакцію нейтрофілів із вторинним вивільненням цитокінів. Крім того, радіація може індукувати апоптоз через р53 відповідь на пошкодження ДНК або апоптоз, активований мітохондріями. Пошкодження ендотелію зі змінами його проникності, призводить до додаткового фіброзу та неоваскуляризації в стінках судин у пацієнтів з наявними раніше атеросклеротичними бляшками, що ще більше сприяє нестабільності бляшок. Пацієнти з наявною ішемічною хворобою серця особливо вразливі.

Індукована хіміотерапією судинна токсичність пов'язана з початком і прогресуванням атеросклерозу. Пошкодження судин, пов'язані з хіміотерапією, часто проявляються ендотеліальною дисфункцією із втратою ефекту вазодилатації та пригніченням протизапальної та судиннорепаративної функції. Тромбоцити є зв'язуючою ланкою між атеросклерозом і раком. Активовані тромбоцити сприяють запальній тяжкості при атеросклерозі, вивільняючи медіатори запалення. Тромбоцити здатні окиснювати ліпопротеїни низької щільності, які є головним фактором утворення атеросклеротичних бляшок, а також взаємодіють з нейтрофілами і еозинофілами та сприяють утворенню, розширенню та тромбозу атеросклеротичних бляшок. Тромбоцити залучають запальні клітини до пухлин, що сприяє зростанню пухлини. Крім того, прокоагулянтний ефект раку сам по собі підвищує активність тромбоцитів і знижує вироблення оксиду азоту в ендотелії, що посилює формування атеросклеротичної бляшки та призводить до підвищення ризику серцево-судинних подій [25–27].

Діагностичні та терапевтичні підходи при рак-асоційованому інсульті

Інтервал часу від діагностики раку до розвитку інсульту значно відрізняється і залежить також від типу раку. Зазвичай при солідних пухлинах проходять більш тривалі періоди часу, ніж при гематологічних злоякісних пухлинах. Якщо у хворого на рак стався інсульт, клініцист повинен точно визначити причину, уважно вивчивши клінічну обстановку, враховуючи тип раку та його лікування.

У разі криптогенного інсульту у хворих на рак важливе значення можуть мати лабораторні показники, важливішими з яких є високий рівень D-димеру, низький рівень тромбоцитів, порушені тести коагуляційної функції, високий рівень фібриногену та збільшення часткового тромбoplastинного часу [28].

Реканалізаційна терапія, така як тромболізис рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rTPA) та механічна тромбектомія, є методами з доведеною ефективністю в лікуванні ішемічного інсульту, але їх ефективність та безпека хворих на рак залишаються суперечливими. З'являється все більше досліджень, які доводять, що гострий інсульт у хворих на рак можна лікувати rTPA, і активний рак не слід розглядати як абсолютне протипоказання для використання rTPA. В низці досліджень було продемонстровано, що внутрішньовенний тромболізис не пов'язаний з вищим ризиком кровотечі у хворих на рак, а неврологічний стан таких пацієнтів покращується швидше [29, 30]. Сучасні рекомендації щодо терапії гострого інсульту свідчать, що застосування реканалізаційних підходів, таких як тромболізис та ендоваскулярна терапія,

a neutrophil response with secondary cytokine release. Besides, radiation can induce apoptosis through the p53 DNA damage response or mitochondria-activated apoptosis. Damage to the endothelium with changes in its permeability leads to additional fibrosis and neovascularization in the walls of vessels in patients with previously existing atherosclerotic plaques, which further contributes to plaque instability. Patients with existing coronary heart disease are particularly vulnerable.

Chemotherapy-induced vascular toxicity is associated with the onset and progression of atherosclerosis. Vascular damage associated with chemotherapy is often manifested by endothelial dysfunction with loss of vasodilation effect and inhibition of anti-inflammatory and vascular reparative function. Platelets are the connecting link between atherosclerosis and cancer. Activated platelets contribute to the severity of inflammation in atherosclerosis by releasing inflammatory mediators. Platelets are able to oxidize low-density lipoproteins, which are the main factor in the formation of atherosclerotic plaques, and also interact with neutrophils and eosinophils and contribute to the formation, expansion and thrombosis of atherosclerotic plaques. Platelets attract inflammatory cells to tumors, which promotes tumor growth. In addition, the procoagulant effect of cancer itself increases the activity of platelets and reduces the production of nitric oxide in the endothelium, which increases the formation of atherosclerotic plaque and leads to an increased risk of cardiovascular events [25–27].

Diagnostic and therapeutic strategies in cancer-associated stroke

The time interval from the diagnosis of cancer to the development of a stroke varies considerably and also depends on cancer type. Usually, in cases of solid tumors, longer periods of time pass in comparison with hematological malignant tumors. If a cancer patient has had stroke, the clinician must determine the exact cause by carefully examining the clinical setting, taking into account the type of cancer and its treatment.

In the case of cryptogenic stroke in cancer patients, laboratory indicators can be important, the most important of which are a high level of D-dimer, a low level of platelets, impaired coagulation function tests, a high level of fibrinogen, and an increase in partial thromboplastin time [28].

Recanalization therapy, such as thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and mechanical thrombectomy, are methods with proven efficacy in treatment of ischemic stroke, however their efficacy and safety in cancer patients remain controversial. Still there is a growing number of research showing that acute stroke in cancer patients can be treated with rtPA, and active cancer should not be considered as an absolute contraindication for rtPA use. In a number of studies, it has been shown that intravenous thrombolysis is not associated with a higher risk of bleeding in cancer patients, and the neurological condition of such patients improves faster [29, 30]. Current guidelines for the treatment of acute stroke indicate that the use of recanalization approaches, such as thrombolysis and endovascular therapy, are not contraindicated to cancer patients, but the response to recanalization

не протипоказані для пацієнтів з раком, однак відповідь на реканалізаційну терапію може відрізнятись у хворих на рак, та у хворих без раку [31]. У системному огляді та мета-аналізі також було підтверджено, що системний рак не є абсолютним протипоказанням для внутрішньовенного тромболітичного лікування, а ефективність та безпека не відрізняються порівняно з пацієнтами без раку [32]. Ефективність механічної тромбектомії при рак-асоційованому інсульті залишається не досить відомою. Однак дослідження продемонструвало, що механічна тромбектомія є придатним методом його лікування, однак підвищення D-димеру і грубий неврологічний дефіцит можуть бути предикторами несприятливого виходу [33].

Крім ревааскуляризаційної терапії для лікування ішемічного інсульту у хворих на рак зазвичай застосовуються низькомолекулярні гепарини. При порівнянні низькомолекулярних гепаринів з новими пероральними антикоагулянтами отримані схожі результати відносно клінічного виходу, смертності та ризику геморагічних ускладнень [34].

therapy may differ between cancer patients and non-cancer patients [31]. A systematic review and meta-analysis also confirmed that systemic cancer is not an absolute contraindication to intravenous thrombolytic treatment, and efficacy and safety are not different compared to non-cancer patients [32]. The effectiveness of mechanical thrombectomy in cancer-associated stroke remains poorly known. However, the study has demonstrated that mechanical thrombectomy is a suitable method of its treatment, however the elevated D-dimer and gross neurological deficit may be predictors of adverse outcome [33].

In addition to revascularization therapy, low molecular weight heparins are usually used to treat ischemic stroke in cancer patients. When comparing low-molecular-weight heparins with new oral anticoagulants, similar results were obtained in terms of clinical outcome, mortality, and the risk of hemorrhagic complications [34].

ВИСНОВКИ

Поєднання раку і мозкового інсульту є актуальною проблемою клінічної медицини в усьому світі. Рак призводить до збільшення ризику інсульту внаслідок специфічних патофізіологічних механізмів. Ці механізми є множинними і складними, однак найбільш відомим та поширеним є ракова внутрішньосудинна коагулопатія, яка має специфічні лабораторні біомаркери. Численні дослідження продовжують спрямовуватись на вивчення факторів, пов'язаних з коагулопатією у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливості раку та оцінки біологічних маркерів внутрішньосудинної коагулопатії, що викликає інсульт, а також моніторинг ефектів антикоагулянтної терапії у пацієнтів із рак-асоційованим інсультом.

CONCLUSIONS

The combination of cancer and cerebral stroke is an urgent problem of clinical medicine all over the world. Cancer leads to an increased risk of stroke due to specific pathophysiological mechanisms. These mechanisms are multiple and complex, but the most well-known and widespread is cancer intravascular coagulopathy, which has specific laboratory biomarkers. Numerous studies continue investigating the factors associated with coagulopathy in stroke patients, cancer characteristics, and evaluation of biological markers of stroke-causing intravascular coagulopathy, as well as monitoring the effects of anticoagulation therapy in patients with cancer-associated stroke.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *British medical journal*. 2022;376. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068208>
2. Kuan A.S., Teng C.J., Wu H.H., Su V.Y., Chen Y.T. et al. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: A nation wide population based study. *BMC medicine*. 2014. Vol. 12. 53 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-53>
3. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Annals of neurology*. 2015. Vol. 77(2). P. 291–300. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24325>
4. Zöller B., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *European Journal of Cancer*. 2012. Vol. 48(12). P. 1875–1883. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.005>
5. Donato J., Campigotto F., Uhlmann E., Coletti E., Neuberger D., Weber G.M., Zwicker J.I. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. *Blood*. 2015. Vol. 126(4). P. 494–499. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-626788>
6. Aarnio K., Joensuu H., Haapaniemi E., Melkas S., Kaste M., Tatlisumak T., Putaala J. Cancer in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2015. Vol. 46(6). P. 1601–1606. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008694>
7. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Tagawa S.T. et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019. Vol. 133(8). P. 781–789. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874>

REFERENCES

1. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *British medical journal*. 2022;376. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068208>
2. Kuan AS, Teng CJ, Wu HH, Su VY, Chen YT et al. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: A nationwide population-based study. *BMC medicine*. 2014;12:53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-53>
3. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, DeAngelis LM. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Annals of neurology*. 2015;77(2):291–300. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24325>
4. Zöller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *European Journal of Cancer*. 2012;48(12):1875–83. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.005>
5. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberger D, Weber GM, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. *Blood*. 2015;126(4):494–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-626788>
6. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Cancer in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(6):1601–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008694>
7. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133(8):781–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874>

8. Sanossian N., Djabiras C., Mack W. J., Ovbiagele B. Trends in cancer diagnoses among in patients hospitalized with stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovasc Diseases*. 2013. Vol. 22(7). P. 1146–1150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.016>
9. Dardiotis E., Aloizou A-M., Markoula S., Siokas V., Tsarouhas K. et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *International journal of oncology*. 2019. Vol. 54. P. 779–796. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
10. Dearborn J.L., Urrutia V.C., Zeiler S.R. Stroke and cancer: A complicated relationship. *Journal of neurology & translational neuroscience*. 2014. Vol. 2(1). 1039 p.
11. Liu J., Frishman W.H. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiology in review*. 2016. Vol. 24(5). P. 244–247. DOI: <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000106>
12. Schwarzbach C.J., Schaefer A., Ebert A., Held V., Bolognese M., Kablau M., Hennerici M.G. Stroke and cancer: The importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012. Vol. 43(11). P. 3029–3034. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658625>
13. Romeiro A.C., Valadas A., Marques J. Acute ischemic stroke on cancer patients, a distinct etiology? A case-control study. *Acta médica portuguesa*. 2015. Vol. 28(5). P. 613–618. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.6156>
14. Chung J.W., Cho Y.H., Ahn M.J., Lee M.J. et al. Association of cancer cell type and extracellular vesicles with coagulopathy in patients with lung cancer and stroke. *Stroke*. 2018. Vol. 49(5). P. 1282–1285. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020995>
15. Bang O.Y., Chung J.W., Cho Y.H., Oh M.J., Seo W.K., Kim G.M. et al. Circulating DNAs, a marker of neutrophil extracellular traposis and cancer-related stroke: the OASIS-Cancer Study. *Stroke*. 2019. Vol. 50(10). P. 2944–2947. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026373>
16. Xie X., Chen L., Zeng J., Qin C., Cheng D., Wei X. Clinical features and biological markers of lung cancer-associated stroke. *The Journal of international medical research*. 2016. Vol. 44(6). P. 1483–1491. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060516666398>
17. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J., Seo W.K., Kim G.M., Ahn M.J. OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *Journal of Stroke*. 2020. Vol. 22(1). P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>
18. Abdelsalam M., Abu-Hegazy M., El-Hadaad H.A., Wahba H., Egila H., Esmael A. Pathophysiology, Mechanism, and Outcome of Ischemic Stroke in Cancer Patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2020. Vol. 29(11). 105299 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105299>
19. Cocho D., Gendre J., Boltes A., Espinosa J., Ricciardi A. C., Pons J., Jimenez M., Otermin P. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015. Vol. 24(6). P. 1324–1328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.006>
20. Selvik H.A., Bjerkreim A.T., Thomassen L., Waje-Andreassen U., Naess H., Kvistad C.E. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer. *Cerebrovascular Diseases*. 2018. Vol. 45(1–2). P. 42–47. DOI: <https://doi.org/10.1159/000484668>
21. Mayer F.J., Binder C.J., Wagner O.F., Schillinger M., Minar E. et al. Combine defects of inflammatory status and carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2016. Vol. 47(12). P. 2952–2958. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013647>
22. Wijeratne T., Menon R., Sales C., Karimi L., Crewther S. Carotid artery stenosis and inflammatory biomarkers: the role of inflammation-induced immunological responses affecting the vascular systems. *Annals of Translational Medicine*. 2020. Vol. 8(19). 1276 p. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-4388>
23. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368. P. 987–998. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
24. Li Q., Liu F., Tang Y., Lee S., Lang C., Bai L. et al. The distribution of cardiovascular-related comorbidities in different adult-onset cancers and related risk factors: analysis of 10 year retrospective data. *Frontier of Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 8. 695454 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695454>
25. Min S.S., Wierzbicki A.S. Radiotherapy, chemotherapy and atherosclerosis. *Current opinion in cardiology*. 2017. Vol. 32(4). P. 441–447. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000404>
26. Lysov Z., Dwivedi D.J., Gould T.J., Liaw P.C. Procoagulant effects of lung cancer chemotherapy: impact on microparticles and cell-free DNA. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017. Vol. 28(1). P. 72–82. DOI: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000546>
27. Nardi E., Prastaro M., Santoro C. Vascular Damage Induced by Chemotherapy and Radiotherapy in Oncological Patients. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2022. Vol. 15(5). DOI: <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2022.15.002146>
8. Sanossian N., Djabiras C., Mack W.J., Ovbiagele B. Trends in cancer diagnoses among in patients hospitalized with stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7):1146–50. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.016>
9. Dardiotis E, Aloizou A-M, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *International journal of oncology*. 2019;54:779–96. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
10. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer: A complicated relationship. *Journal of neurology & translational neuroscience*. 2014;2(1):1039. (In English).
11. Liu J, Frishman WH. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiology in review*. 2016;24(5):244–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000106>
12. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, Hennerici MG. Stroke and cancer: The importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43(11):3029–34. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658625>
13. Romeiro AC, Valadas A, Marques J. Acute ischemic stroke on cancer patients, a distinct etiology? A case-control study. *Acta médica portuguesa*. 2015;28(5):613–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.6156>
14. Chung JW, Cho YH, Ahn MJ, Lee MJ et al. Association of cancer cell type and extracellular vesicles with coagulopathy in patients with lung cancer and stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1282–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020995>
15. Bang OY, Chung JW, Cho YH, Oh MJ, Seo WK, Kim GM et al. Circulating DNAs, a marker of neutrophil extracellular traposis and cancer-related stroke: the OASIS-Cancer Study. *Stroke*. 2019;50(10):2944–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026373>
16. Xie X, Chen L, Zeng J, Qin C, Cheng D, Wei X. Clinical features and biological markers of lung cancer-associated stroke. *The Journal of international medical research*. 2016;44(6):1483–91. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060516666398>
17. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo W-K, Kim GM, Ahn MJ. OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *Journal of Stroke*. 2020;22(1):1–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>
18. Abdelsalam M, Abu-Hegazy M, El-Hadaad HA, Wahba H, Egila H, Esmael A. Pathophysiology, Mechanism, and Outcome of Ischemic Stroke in Cancer Patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2020;29(11):105299. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105299>
19. Cocho D, Gendre J, Boltes A, Espinosa J, Ricciardi AC, Pons J, Jimenez M, Otermin P. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(6):1324–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.006>
20. Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Kvistad CE. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer. *Cerebrovascular Diseases*. 2018;45(1–2):42–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000484668>
21. Mayer FJ, Binder CJ, Wagner OF, Schillinger M, Minar E et al. Combined effects of inflammatory status and carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2016;47(12):2952–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013647>
22. Wijeratne T, Menon R, Sales C, Karimi L, Crewther S. Carotid artery stenosis and inflammatory biomarkers: the role of inflammation-induced immunological responses affecting the vascular systems. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(19):1276. (In English). DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-4388>
23. Darby SA, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:987–98. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
24. Li Q, Liu F, Tang Y, Lee S, Lang C, Bai L et al. The distribution of cardiovascular-related comorbidities in different adult-onset cancers and related risk factors: analysis of 10 year retrospective data. *Frontier of Cardiovascular Medicine*. 2021;8:695454. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695454>
25. Min SS, Wierzbicki AS. Radiotherapy, chemotherapy and atherosclerosis. *Current opinion in cardiology*. 2017;32(4):441–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000404>
26. Lysov Z, Dwivedi DJ, Gould TJ, Liaw PC. Procoagulant effects of lung cancer chemotherapy: impact on microparticles and cell-free DNA. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(1):72–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000546>
27. Nardi E, Prastaro M, Santoro C. Vascular Damage Induced by Chemotherapy and Radiotherapy in Oncological Patients. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2022;15(5). (In English). DOI: <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2022.15.002146>

28. Nam K.W., Kim C.K., Kim T.J., An S.J., Demchuk A.M., Kim.Y. et al. D-dimer as a predictor of early neurologic deterioration in cryptogenic stroke with active cancer. *European Journal of Neurology*. 2017. Vol. 24(1). P. 205–211. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.13184>
29. Sobolewski P., Broła W., Szczuchniak W., Fudala Mand Sobota A. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke including concomitant neoplastic disease sufferers – experience from Poland. *International journal of clinical practice*. 2015. Vol. 69(6). P. 666–673. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12586>
30. Murthy S.B., Moradiya Y., Shah S., Shastri A., Bershah E.M., Suarez J.I. In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *Journal of clinical neuroscience*. 2015. Vol.22(3). P. 474–478. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.09.016>
31. Power W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018. Vol. 49(3). P. e46–e234. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
32. Huang S., Lu X., Tang L. V., Hu Y. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *American Journal of Translational Research*. 2020. Vol. 12(8). P. 4795–4806.
33. Lee E.-J., Bae J., Jeong H.-B., Lee E.J., Jeong H.Y., Yoon B.-W. Effectiveness of mechanical thrombectomy in cancer-related stroke and associated factors with unfavorable outcome. *BMC Neurology*. 2021. Vol. 21. 57 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02086-y>
34. Nam K.E., Kim C.K., Kim T.-J., An S.J., Oh K., Ko S.B., Yoon B.W. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017. Vol. 26(12). P. 2976–2980. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029>
28. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Demchuk AM, Kim.Y et al. D-dimer as a predictor of early neurologic deterioration in cryptogenic stroke with active cancer. *European Journal of Neurology*. 2017;24(1):205–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.13184>
29. Sobolewski P, Broła W, Szczuchniak W, Fudala Mand Sobota A. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke including concomitant neoplastic disease sufferers – experience from Poland. *International journal of clinical practice*. 2015;69(6):666–73. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12586>
30. Murthy SB, Moradiya Y, Shah S, Shastri A, Bershah EM, Suarez JI. In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *Journal of clinical neuroscience*. 2015;22(3):474–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.09.016>
31. Power WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–234. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
32. Huang S, Lu X, Tang LV, Hu Y. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *American Journal of Translational Research*. 2020;12(8):4795–806. (In English).
33. Lee E-J, Bae J, Jeong H-B, Lee EJ, Jeong HY, Yoon B-W. Effectiveness of mechanical thrombectomy in cancer-related stroke and associated factors with unfavorable outcome. *BMC Neurology*. 2021;21:57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02086-y>
34. Nam KE, Kim CK, Kim T-J, An SJ, Oh K, Ko SB, Yoon BW. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(12):2976–80. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше вивчення множинних механізмів, які поєднують рак та мозкової інсульт дозволить цілеспрямовано розробляти підходи до лікування та профілактики рак-асоційованого інсульту.

Further studying the multiple mechanisms that associate cancer and stroke will make it possible to intentionally develop the strategies of the treatment and prevention of cancer-associated stroke.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості в підготованні даної статті.

The author states no conflict of interest or own financial incentive associated with publishing the paper.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Дубенко Ольга Євгенівна – доктор медичних наук, професор, старший науковий співробітник відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; професор кафедри неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, вул. Амосова, буд. 58, Харків, Україна, 61176
e-mail: olgadubenko05@gmail.com
моб.: +38 (050) 660-14-42

Dubenko Olha Yevheniivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Scientist of Radiation Pathology and Palliative Care Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Professor of Neurology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; 58, Amosov Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Phone: +38 (050) 660-14-42

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, написання тексту статті.

Author contributions: information search and analysis of scientific publications on the subject of the article, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
22.09.2022

Отримано після рецензування
Received after review
27.10.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
08.12.2022

Опубліковано
Published
10.12.2022