

## İnme ve kanser birlikteliği: 30 olgunun analizi

### Stroke and cancer association: Analysis of 30 patients

Cerrahoğlu T Ş Güler A Şirin H Çelebisoy N

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimize serebrovasküler hastalık tanısı ile yatan etiyolojik taramada kanser varlığı ya da öyküde kanser birlikteliği saptanan hastaların kanser tipleri, olası inme nedeni ve diğer demografik verileri açısından incelenerek, elde edilen sonuçların mevcut literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2008-2012 yılları arasında SVH tanısıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Servisinde yatırılarak izlenen, kanser birlikteliği saptanan hastalar alındı. Hastalar demografik veriler, mevcut kanser tipi ve patolojisi, metastaz varlığı, uygulanmış olan tedavi tipi (radyoterapi, kemoterapi), kür varlığı, inme açısından risk faktörlerinin varlığı, kanser ve inme arası zamansal ilişki açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** 2008-2012 yılları arasında SVH tanısıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Servisinde yatırılarak izlenen ve kanser birlikteliği saptanan 30 hasta (10 kadın/ 20 erkek) çalışmaya alındı. SVH için başka risk faktörü olmayan, sadece kanser birlikteliği olan 8 (%26,66) hasta bulundu. Kanser varlığı için SVH için herhangi başka risk faktörü olmayan bu hastaların 3'ü Akciğer adenokarsinomu, 1'i akciğer küçük hücreli kanseri, 1'i parosteal osteosarkom, 1'i serviks müsinöz adenokarsinom, 1'i mide adenokarsinoma ve 1'i mesane tümörüne sahipti.

**Sonuç:** İnme etyolojisi araştırılırken klasik inme risk faktörlerinin yanı sıra çok çeşitli mekanizmalarla tromboza yatkınlık yaratan gizli kanserlerin araştırmalarda akılda bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Kanser, inme, risk faktörleri.

#### Summary

**Aim:** In this study, we examined patients hospitalized with a diagnosis of cerebrovascular disease, who had a history of cancer or determined cancer during the etiologic scanning, in terms of the cancer type, possible causes of stroke and demographic data. We aimed to discuss our results in the light of pertinent literature.

**Materials and Methods:** Patients who had been diagnosed with cerebrovascular disease and had a medical history of cancer, and had been hospitalized in the Ege University Medical School Neurological Intensive Care Unit between 2008-2012 were included in our study. For these patients, we examined demographic data, cancer type and pathology, the presence of metastasis, applied treatment (radiotherapy, chemotherapy), the presence of a cure for cancer, other possible causes of stroke, the relationship between cancer and the time of the stroke.

**Results:** In our study, the total number of patients who had a diagnosis of cerebrovascular disease and medical history of cancer was 30 (10 women, 20 men). In eight patients (26.6%), there was no possible risk factor which could be thought to be the cause of stroke, except cancer. From those eight patients, three patients had lung adenocarcinoma, one had small cell lung cancer, one periosteal cancer, one had cervical adenocarcinoma, one gastric adenocarcinoma and one had bladder cancer.

**Conclusion:** While investigating the etiology of stroke as well as classical risk factors, it must be kept in mind that there can be other rare etiologies of stroke such as hidden cancers can cause stroke by means of thrombosis by a variety of mechanisms.

**Key Words:** Cancer, stroke, risk factors.

Yazışma Adresi: Ayşe GÜLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 22.03.2013 Kabul Tarihi: 13.05.2013

## Giriş

Kanser dünya üzerinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Kanser hastalarında normal popülasyona oranla serebrovasküler hastalık (SVH) gelişme riskinde artış izlenmektedir. Kanser ve trombofilili birlikteliği ilk olarak Trousseau tarafından 1868'de gastrointestinal neoplazmlarla tanımlanmıştır. Kanser hastalarında venöz tromboemboli insidansı %10-20, otopsi serilerinde %50 olarak saptanmıştır (1).

Kanser hastalarında serebrovasküler hastalık gelişimi için 4 etiyolojik faktör tanımlanmıştır: 1) direkt tümör etkileri (tümörden kaynaklanan embolizm ve müsin salgılayan tümörler), 2) koagülasyon bozuklukları, 3) enfeksiyonlar ve terapötik (tamoksifen, sisplatin) veya 4) diagnostik prosedürlerin komplikasyonları (travma ile subentoteliyal doku faktörü salınımı) (2).

Kliniğimizde SVH tanısı ile yatan ve kanser birlikteliği saptanan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde, kanser varlığı dışında herhangi bir klasik inme risk faktörü tespit edilmeyen hastalar olduğu gibi inme nedeni araştırılması sırasında kanser tanısı konulan hastalar da saptandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda SVH tanısıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Servisinde yatırılarak izlenen, kanser birlikteliği saptanan hastalar incelendi. Hastalar demografik veriler, mevcut kanser tipi ve patolojisi, metastaz varlığı, uygulanmış olan tedavi tipi (radyoterapi, kemoterapi), kür varlığı, inme açısından risk faktörlerinin varlığı, kanser ve inme arası geçen süre açısından değerlendirildi.

## Bulgular

2008-2012 yılları arasında SVH tanısıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Servisinde yatırılarak izlenen ve kanser birlikteliği saptanan 30 hasta (10 kadın/ 20 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 64 (yaş aralığı 38-84) idi. Nörolojik bulgu olarak 1 hastada sinus ven trombozu, 1 hastada intrakraniyal hemoraji, geri kalan 28 hastada ise (%93.3) iskemik inme saptandı. Saptanan kanser tipleri ise sıklık sırasına göre 8 (%26.6) akciğer kanseri, 4 (%13.3) prostat kanseri, 4 (%13.3) pankreas kanseri, 2 (%6.7) rektum kanseri, 2 (%6.7) mesane, 2 (%6.7) kolon kanseri, 1'er hastada da beyin tümörü, böbrek kanseri, kemik tümörü, ince barsak kanseri, larinks kanseri, serviks kanseri, meme kanseri ve mide kanseri mevcuttu (Tablo-1). 22 hastada organ metastazı bulunmaktaydı. Hiçbir hastanın özgeçmişinde geçirilmiş SVH öyküsü yoktu. SVH risk faktörü olarak 8 hastada hipertansiyon (HT), 2 hastada diyabetes mellitus (DM), 4 hastada hem HT hem DM, 6 hastada atriyal fibrilasyon mevcuttu. Bir

hastada protez kalp kapağı bulunmaktaydı. Trombosit değerleri ortalama  $261 \times 10^3 / \text{mm}^3$  ( $83 \times 10^3 - 547 \times 10^3$ ) iken, 3 hastada trombofilili mevcuttu. 12 hastanın INR değeri normalin üstündeydi ( $>1.1$ ). Hiçbir hastada klinik veya laboratuvar olarak kronik diffüz intravasküler koagülopatiye (DIC) rastlanmadı. 3 hastada hiperlipidemi saptandı. Semptomatik tarafta arteria karotis internada doppler USG ile 3 olguda %70-90 arası stenoz, 1 hastada total oklüzyon, 1 hastada serbest flep tespit edildi. 4 hastada kardiyak EKO ile bölgesel duvar hareket kusuru, 1 hastada sol ventrikül global hareket kusuru ve 1 hastada intrakardiyak trombus tespit edildi. 1 hastada venöz kateterizasyon sırasında iyatrojenik emboli gelişmişti. Kardiyomemboli, küçük arter hastalığı, büyük arter hastalığı ve iyatrojenik nedenler dışlandığında değerlendirmeye alınan 8 hastada klasik inme etiyolojik faktörlerinin olmadığı saptandı (Tablo-1).

3 hastada kraniyal radyoterapi (RT) öyküsü bulunmaktaydı, bu hastalardan 1'i hasta kraniyal RT tedavisini aldıktan sonra takip eden 1 ay içinde iskemik inme geçirmişti. 13 hasta aktif kemoterapi ve hormonoterapi almaktayken SVH geçirmiş, bu hastalardan 10'u kemoterapi/hormonoterapi aldıktan sonra ilk 1 ay içinde SVH geçirmişti (1'i hemorajik, 9'u iskemik) ve bu hastalardan 2'sinde inme için herhangi bir etiyolojik faktör saptanmadı. Kemoterapi alan hastalarda SVH öncesi 2 hafta içinde 1 hastada DVT, 1 hastada pulmoner emboli şeklinde tromboz öyküsü bulunmaktaydı. 1 hasta santral venöz kateter takılması sırasında iskemik inme geçirmişken, 1 hasta da medikal tedavisi nedeniyle hastane yatışı sırasında atriyal fibrilasyon atağı geçirip sınır bölge infarktı gelişmişti. Prostat kanseri hastası 5 yıl önce opere olmuş, kür halindeyken iskemik inme geçirmişti, etiyolojik olarak ileri derece karotis stenozu tespit edildi. Yine 15 yıl önce opere olmuş mesane kanseri hastasında kardiyomembolik etiyoloji tespit edildi.

SVH için başka risk faktörü olmayan, sadece kanser birlikteliği olan 8 (%26.7) hasta bulundu. Bu hastaların 3'ü akciğer adenokarsinomu, 1'i akciğer küçük hücreli kanseri, 1'i parosteal osteosarkom, 1'i serviks müsinöz adenokarsinomu, 1'i mide adenokarsinomu ve 1'i mesane adenokarsinomu idi. 2'si beyin metastazı nedeniyle kraniyal RT almıştı, 2'si KT ilk dozundan sonra 10 gün içinde SVH geçirmişti.

Daha önceden bilinen malignite tanısı olmayan 5 (%16.7) hasta, akut inme tanısıyla kliniğimize yatırılmış, etiyoloji araştırılması sırasında kanser tespit edilmişti. Saptanan kanser tipleri ise 1 serviks müsinöz kanseri, 1 kolon adenokarsinomu, 1 prostat kanseri, 1 akciğer adenokarsinomu ve 1 meme duktal karsinoma in situ idi. Bu hastaların 2'sinde kronik AF, 1'inde DM ve HT vardı diğer 2 hastada daha önceden inme risk faktörü yoktu.

**Tablo-1.** İncelenen hastaların özellikleri.

Hasta no.	Yaş/Cinsiyet	İnme Tipi	İnme Lokalizasyonu	Kanser	Geleneksel Risk Faktörü	Olası SVH-Ca İlişkisi
1	38E	İskemik	ASM Anterior	Kemik	-	KT ilk dozu sonrası inme
2	58E	İskemik	Geniş ASM	İnce barsak	-	İnme için yatırıldığında CA tespiti
3	53E	Hemorajik	Subdural	Prostat	HPL	HT sonrası 1 ay içinde
4	68E	İskemik	Borderzone	Akciğer	-	KT'den 20 gün sonra
5	57E	İskemik	ASM anterior	Kolon	HT	İnme için yatırıldığında CA tespiti
6	77E	İskemik	ASA	Akciğer	AF; trombositoz	Akut AF sonrası inme
7	62E	İskemik	Borderzone	Prostat	AF	-
8	74E	İskemik	ASA+ASM	Kolon	AF; trombositoz	İnme için yatırıldığında CA tespiti
9	45K	İskemik	ASM anterior	Pankreas	DM; ICA stenozu	KT'den 15 gün sonra
10	62E	İskemik	Borderzone	Pankreas	HT	1 ay önce CA tanısı aldı
11	44K	İskemik	Geniş ASM	Akciğer	İyatrojenik	Venöz kateterizasyon sırasında emboli
12	59K	İskemik	Geniş ASM	Böbrek	-	Özellik yok
13	76K	İskemik	ASA+ASM	Pankreas	DM	HT'den 3 hafta sonra inme
14	65K	İskemik	Geniş ASM	Meme	HT, DM	Tamoksifen dozundan 10 gün sonra PE, 15 gün sonra inme
15	64E	İskemik	ASA	Akciğer	-	Kranial RT'den 1 ay sonra
16	67E	İskemik	Geniş ASM	Akciğer	-	Kranial RT öyküsü. İnmeden 2 hf önce DVT
17	64K	İskemik+SVT	PSA+SVT	Beyin tm	HT	İnme için yatırıldığında CA tespiti
18	73K	İskemik	PSA+VBİ	Rektum	HT, AF, HPL, Trombositoz	KT'nin 2.günü inme
19	55E	İskemik	ASM anterior	Akciğer	Protez kapak (aort); INR: 1,34	Özellik yok
20	64E	İskemik	Geniş ASM	Prostat	AF; HPL; intrakardiyak trombus	5 yıl önce opere-kür
21	83E	İskemik	GIA	Prostat	ICA stenozu, HPL	15 yıl önce opere-kür
22	84E	İskemik	ASM anterior	Mesane	AF	KT'den 10 gün sonra
23	48K	İskemik	Geniş ASM	Mesane+Kolon	-	Özellik yok
24	73E	İskemik	Geniş ASM	Akciğer	ICA stenozu; HT	RT öyküsü
25	75E	İskemik	GIA	Rektum+Akciğer	ICA stenozu; HT, DM	KT'den 1 ay sonra
26	66E	İskemik	ASM+PSA	Pankreas	HT, HPL	Özellik yok
27	79E	İskemik	Geniş ASM	Larinks	HT, DM	20 yıl önce opere-kür
28	53K	İskemik	ASM anterior	Serviks		4 ay önce KT
29	72K	İskemik	Geniş ASM	Akciğer	HT, HPL	İnme için yatırıldığında CA tespiti
30	63E	İskemik	ASM anterior	Mide		1 ay önce tanı, 1 hafta önce KT

## Tartışma

Kanser hastalarında normal popülasyona oranla tromboza eğilim ve serebrovasküler hastalık gelişme riskinde artış izlenmektedir. İleri yaş, eşlik eden hastalıklar, obezite dışında faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonu varlığı kanser hastalarında kanserden bağımsız olarak tromboemboli riskini arttırmaktadır (1). Spontan rekürren migratuvar venöz tromboz, arteriyel tromboz, mikroanjyopati, nonbakteriyel trombotik endokardit, akut veya kronik DIC kanser ile ilişkili tromboembolizm bulgularıdır. Myeloproliferatif sendromlar; paraproteinemiler; akciğer, mesane, mide, kolon, over ve pankreas kanserleri trombozla en sık ilişkilendirilen kanserlerdir. Çoğu hastada birden fazla faktör trombozda rol oynar. Kanser prokoagulan faktör salarak inflamatuvar yanıtı başlatabilir. TNF-a, IL-1, vasküler endotelial büyüme faktörü inflamatuvar yanıt olarak prokoagulan salınımını artırabilir. Cerrahi sırasında damar travması ile doku faktörü salınımı, sitotoksik ajanlar veya hormonal terapiler, radyoterapi nedeniyle direkt endotel hasarı, azalmış hareketlilik de hiperkoagulabilite sürecini artırabilir(3).

Epitelial neoplazmlar (adenokarsinomlar, skuamöz hücreli), SSS tümörleri, malign melanom, multipl myelom ve miyelodisplastik sendromda tümör salgıları nedeniyle-hematokrit seviyesinden bağımsız hiperviskozite geliştirilebilir, bu durum tromboemboliye yatkınlığı artırır (1). Bununla tutarlı olarak hiçbir hastamızda hematokrit yüksekliği tespit etmedik. İnme için herhangi bir risk faktörü tespit edilmeyen 8 hastamız bulunmaktaydı. Bu hastaların 5'inde kanser patolojisi adenokarsinoma, 1'inde müsinöz, 1'inde küçük hücreliydi ve 1'inde sarkomdu, Adenokarsinom histolojisi ve tümörden müsin salınımı diğer malignitelere kıyasla tromboemboli riskini arttırmaktadır (1). Akciğer kanseri hastaları kontrol grubuna kıyasla 1.5 kat artmış inme (iskemik/hemorajik) insidansına sahiptir (4). Akciğer kanseri hasta grubumuzda en sık saptanan kanser tipi idi. 8 akciğer kanseri hastasının 4'ünde kanser dışında inme risk faktörü saptanmadı. 1 hastanın kanser tanısı akut inme nedeniyle yatışı sırasında konuldu. Hastalardan birinde yakın zamanda geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü olması da tromboza yatkınlığını vurgulamıştı. Akciğer kanseri tanısından sonra erkeklerde 3 ay, kadınlarda 6 ayda inme riskinin pik yaptığı; tanıdan sonra erkeklerde 1 yıl, kadınlarda 2 yılda inme olasılığı azaldığı bildirilmiştir (4). Hastalarımızda da kanser tanısı en geç 1 yıl öncesine dayanmaktaydı. Sisplatin, irinotekan, bevacizumab tedavisi alan ileri evre küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında %2 inme bildirilmiştir (5). Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastamızda bu bilgiye uyumlu şekilde kemoterapi tedavisinin ilk dozundan 20 gün sonra inme gelişmişti.

Meme ve prostat kanserinde hormonal tedavi tromboemboli riski için bağımsız bir faktördür. Meme kanserinde tamoksifen tromboemboli riski açısından anastrozole veya letrozole kıyasla daha risklidir. Meme kanserli tek olgumuz tamoksifen tedavisinden 10 gün sonra pulmoner emboli, 15 gün sonra iskemik inme geçirmiştir. Tamoksifen alan hastalarda metaanaliz ile SVH insidansı %0.27 hesaplanmıştır (1). Tamoksifen tedavisinin aktif fazında SVH riski artmıştır ancak bu risk tedavinin bırakıldığı dönemde azalır (6).

Prostat kanserinde siproteron asetat (en riskli olmak üzere), LHRH analogları, östrojen ve nonsteroid androjenler venöz tromboemboli için tehlikeli bulunmuştur (1). Prostat kanseri olan 4 hastamızdan 2'si 5 yıldan uzun süredir kür ile izlenmekteydi. İnme etyolojisinde karotis stenozu ve intrakardiyak trombus tespit edildi. Prostat kanseri tanısından sonra 4 yıllık takipte cerrahi veya endokrin tedavi ile kür sonrası inme %6 olarak bildirilmiştir (7). Ancak hastalarımızda kür sonrası tromboza yatkınlığın devam etmiş olması, bunun kansere bağlı olup olmadığının değerlendirilebilmesi için, daha uzun takip süreli çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Prostat kanseri olan 2 olgumuz androjen-deprivasyon tedavisi (ADT) almaktaydı. Hastalarda hiperlipidemi nedeniyle küçük arter hastalığı nedeni inme düşünüldü, bir hastada ayrıca AF mevcuttu. ADT, ileri prostat kanserinde ana tedavidir. Tedavi dislipidemi, insülin rezistansı, vücut bileşeninde yağ kütlesini artırma yönünde metabolik değişikliklere neden olarak SVH riskini artırır. Cohort çalışmasında GnRH agonistinin 6 aydan fazla kullanımı %18, oral anti-androjen kullanımı %47, bilateral orşiektomi %77 artmış inme/GIA riskine sahiptir. Kardiyovasküler risk faktörünün bulunması ADT ve inme riskini değiştirmez (8).

Boyun irradiyasyonu vasküler hasar nedeniyle aterosklerotik plak oluşumu ile ilişkilidir. Baş, boyun, meme kanseri ya da lenfoma nedeni ile yapılan boyun radyoterapisinin artmış SVH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, risk RT almayanlarda %0.29 iken RT alanlarda %2.6'dır (13). %16.6 hastamızda kraniyal RT öyküsü mevcutken bu hastaların ek risk faktörleri olması nedeniyle doğrudan inme ile bağlantısı tespit edilemedi.

Bilinmeyen etiyolojili ve yavaş ilerleyen herhangi bir tromboflebit, refrakter tromboembolizm veya serebral infarktüs ilk bulgu olarak gizli maligniteyi işaret edebilir. %16.6 hastamızda daha önceden tanı konulmuş bir malignite tanısı yokken akut inme nedeniyle servisimizde yatırıldıklarında malignite tanısı almışlardır. Gizli pankreas adenokanserinde ilk klinik bulgu olarak tekrarlayan iskemik inmeler ender olarak bildirilmiştir (3,9). Bu hastalarda intravenöz heparin tedavisine rağmen yenileyen infarktüs görülmüştür (9). Etiyolojisi bilinmeyen ve yavaş ilerleyen inmelerde, altta

yatabilecek neoplazinin ilk semptomu olarak inme olabileceği postmortem olarak da kanıtlanmıştır (10,11). Gizli osteosarkomlarda da ilk bulgu olarak metastatik serebral emboli bildirilmiştir (12). Literatürde bildirilen gizli pankreas adenokanserlerinde ilk semptom olarak SVH görülmesi bildirilmişken kliniğimizde ilk semptomu SVH olan hastalarda serviks musinöz kanseri, kolon adenokarsinomu, prostat kanseri, akciğer adenokarsinomu ve meme duktal karsinoma in situ tanısı konuldu. Adenokarsinomlarda gizli malignite olasıyken daha önce bildirilmiş gizli meme duktal karsinoma in situ ve inme birlikteliği yoktur. Kanser hastalarında santral venöz kateter ile bildirilen venöz tromboemboli insidansı %4-

8'dir (1). Hastalarımızdan biri de santral venöz kateter girişimi sırasında sınırlı bölge infarktını geçirmiştir.

### Sonuç

Kliniğimizde yatan SVH ve kanser birlikteliği saptadığımız hastalarda dikkat çekici olarak yüksek oranda (%26.6) inme için tek risk faktörünün kanser olduğu ve (%16.7) SVH etyolojisi araştırılması sırasında gizli kanser tespiti yapıldığı saptandı. İnme etyolojisi araştırılırken klasik inme risk faktörlerinin yanı sıra çok çeşitli mekanizmalarla tromboza yatkınlık yaratan gizli kanserlerin araştırmalarda akıldan bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır.

### Kaynaklar

1. Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, Moffat FL Jr. Thrombophilic state in cancer, part I: Biology, incidence, and risk factors. *J Surg Oncol* 2011;104(3):316-22.
2. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:16-35.
3. Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):3-8.
4. Chen PC, Muo CH, Lee YT, Yu YH, Sung FC. Lung cancer and incidence of stroke: A population-based cohort study. *Stroke* 2011;42(11):3034-9.
5. Ready NE, Dudek AZ, Pang HH, et al. Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4436-41.
6. Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson NO, et al. Time dependent effects of adjuvant tamoxifen therapy on cerebrovascular disease: results from a randomised trial. *Br J Cancer* 2011;104(6):899-902.
7. Heidemann C, Boeing H, Pischon T, Nöthlings U, Joost HG, Schulze MB. Association of a diabetes risk score with risk of myocardial infarction, stroke, specific types of cancer, and mortality: A prospective study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Potsdam cohort. *Eur J Epidemiol* 2009;24(6):281-8.
8. Azulay L, Yin H, Benayoun S, Renoux C, Boivin JF, Suissa S. Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(6):1244-50.
9. Chen L, Li Y, Gebre W, Lin JH. Myocardial and cerebral infarction due to nonbacterial thrombotic endocarditis as an initial presentation of pancreatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(11):1307-8.
10. Giray S, Sarica FB, Arlier Z, Bal N. Recurrent ischemic stroke as an initial manifestation of a concealed pancreatic adenocarcinoma: Trousseau's syndrome. *Chin Med J* 2011;124(4):637-40.
11. Pérez-Lázaro C, Santos S, Morales-Rull JL, et al. Stroke as the first manifestation of a concealed pancreatic neoplasia. *Rev Neurol* 2004;29;38(4):332-5.
12. Limper AH, Prakash UB, Kokmen E, Callahan MJ. Cardiopulmonary metastatic lesions of osteosarcoma and associated cerebral infarction. *Mayo Clin Proc* 1988;63(6):592-5.
13. Scott AS, Parr LA, Johnstone PAS. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: A systematic review. *Radiother Oncol* 2009;90(2):163-5.