

Seguridad y efectividad del rtPA en el ictus isquémico agudo en pacientes con cáncer activo: estudio de casos y controles

Tiago Geraldès, Liliana Pereira, Claudia Guarda, Miguel Grunho, Ana Cláudia Ribeiro, João Coimbra, Irene Mendes, Miguel Rodrigues

Introducción. Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de ictus debido a los efectos malignos directos e indirectos. La trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) constituye un tratamiento médico estándar para el ictus isquémico agudo.

Objetivo. Revisar el uso de rtPA en el ictus isquémico agudo en pacientes con cáncer activo.

Sujetos y métodos. Estudio retrospectivo observacional de casos y controles para evaluar pacientes con ictus isquémico agudo y cáncer admitidos en la unidad de ictus entre enero de 2010 y junio de 2015.

Resultados. Se identificaron siete casos (86% varones; mediana de edad: 76 años) y también se incluyeron 20 controles pareados por edad y clasificación del *Oxfordshire Community Stroke Project*. Un 29% de casos experimentó complicaciones directas del procedimiento frente a un 30% en el grupo control. Un 14% sufrió transformación hemorrágica (frente a un 20%). Un paciente (caso) sufrió una hemorragia sistémica grave, y otro (control), una hemorragia intracerebral grave. A los tres meses, un 43% era independiente (frente a un 25% de los controles) y un 29% había fallecido (frente a un 30%). Un subtipo etiológico indeterminado (clasificación TOAST) era más frecuente en pacientes con cáncer (71% frente a 20%).

Conclusión. Complicaciones hemorrágicas graves, potenciadas por el rtPA, pueden incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, pacientes seleccionados con cáncer que padecen un ictus isquémico agudo pueden beneficiarse del tratamiento con rtPA. Un cáncer activo no debería considerarse una contraindicación de uso de rtPA, aunque debe evaluarse el riesgo de complicaciones y la esperanza de vida para tomar la decisión.

Palabras clave. Cáncer. Efectividad. Ictus. Seguridad. rtPA. Trombólisis.

Servicio de Neurología. Hospital García de Orta. Almada, Portugal.

Correspondencia:

Dr. Tiago Geraldès. Servicio de Neurología. Hospital García de Orta EPE. Av. Torrado da Silva. 2805-267 Almada, Portugal.

E-mail:

tgeraldes@yahoo.com

Aceptado tras revisión externa:

04.01.17.

Cómo citar este artículo:

Geraldès T, Pereira L, Guarda C, Grunho M, Ribeiro AC, Coimbra J, et al. Seguridad y efectividad del rtPA en el ictus isquémico agudo en pacientes con cáncer activo: estudio de casos y controles. Rev Neurol 2017; 65: 13-8.

English version available in www.neurologia.com

© 2017 Revista de Neurología

Introducción

El ictus constituye un problema mayor de salud pública y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo [1]. Pacientes con cáncer tienen un riesgo incrementado de ictus, que puede empeorar el pronóstico de la enfermedad neoplásica y ser la causa de una mayor morbilidad y mortalidad [2,3]. La prevalencia estimada de ictus en pacientes con cáncer es de un 15% y puede surgir como una complicación temprana o tardía en el curso clínico de la neoplasia [4]. Junto a los tradicionales factores de riesgo vascular, se han propuesto múltiples mecanismos de aparición de ictus en pacientes con cáncer: directamente relacionados con el tumor, como trastornos de la coagulación, compresión directa o extensión meníngea del tumor, o asociados a complicaciones o al tratamiento del cáncer [2,5-10]. Las guías clínicas actuales recomiendan la terapia trombolítica intravenosa con activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) como tratamiento específico bien establecido para pacien-

tes que presentan un ictus isquémico agudo hasta las 4,5 horas de aparición de los síntomas. El tratamiento efectivo del ictus isquémico agudo requiere una rápida evaluación clínica, pruebas de imagen y una correcta selección de los pacientes, de acuerdo con los criterios de elección establecidos en los ensayos clínicos, con el fin de minimizar el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores e incrementar las probabilidades de una evolución favorable [11]. El desarrollo de las terapias endovasculares se ha visto estimulado por las limitaciones de la terapia intravenosa, complementando este tratamiento en pacientes seleccionados o saliendo en ayuda de pacientes que no puede optar a la terapia intravenosa con rtPA. Sin embargo, esta aproximación requiere centros de referencia de ictus altamente especializados, que actualmente no están tan extendidos como sería de desear [12]. Existen datos limitados acerca del uso y seguridad del rtPA en pacientes con cáncer activo [13-17]. Éstos tienen un perfil de riesgo de sangrado único, y factores como los efectos directos del tumor, coagulopatías e infec-

Tabla 1. Factores de riesgo de ictus en pacientes con o sin cáncer.

	Con cáncer (n = 7)	Sin cáncer (n = 20)	Total	p
Hipertensión arterial	5	15	20 (74,1%)	1,00
Diabetes mellitus	2	6	8 (29,6%)	1,00
Dislipidemia	3	9	12 (44,4%)	1,00
Tabaquismo	2	5	7 (25,9%)	1,00
Consumo de alcohol	2	5	7 (25,9%)	1,00
Antecedente de ictus	3	3	6 (22,2%)	0,29
Antecedente de infarto de miocardio	0	5	5 (18,5%)	0,28
Fibrilación auricular	2	13	15 (55,6%)	0,19
Antecedente de tratamiento preventivo de ictus	2	10	12 (44,4%)	0,41

ciones pueden constituir las causas más significativas de hemorragia intracerebral [18]. La terapia trombolítica en pacientes con cáncer que sufren un ictus isquémico agudo y cumplen otros criterios estándares para el uso de rtPA puede ser particularmente beneficiosa, pero se precisan estudios prospectivos que validen su perfil de seguridad [15].

En este artículo se revisa el uso de rtPA para el tratamiento del ictus agudo en pacientes con cáncer activo en nuestra institución. Mediante un registro clínico, se evalúa también la eficacia y seguridad del rtPA intravenoso en pacientes con ictus isquémico agudo y neoplasia maligna activa.

Sujetos y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de casos y controles, en el cual se evaluó a pacientes con ictus isquémico agudo y enfermedad neoplásica concomitante, admitidos en nuestra unidad de ictus. Se identificó a los pacientes que recibieron rtPA mediante las bases de datos de la unidad de ictus y del hospital entre enero de 2010 y junio de 2015. Todos los pacientes fueron examinados al ingreso por un neurólogo y la gravedad de los síntomas del ictus se midió empleando la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) [19]. Fueron seleccionados para el estudio aquellos pacientes con ictus isquémico agudo con clínica o evidencia imagenológica de infarto cerebral. La evaluación de rutina

en todos los pacientes antes del tratamiento con rtPA incluía examen neurológico y físico, tomografía craneal computarizada, electrocardiograma y pruebas de laboratorio. El rtPA intravenoso se administró siguiendo las recomendaciones para tratamiento trombolítico. Para evaluar la etiología del ictus se recurrió a resonancia magnética cerebral, Doppler transcraneal, ecografía carotídea, electrocardiograma Holter, ecocardiografía transtorácica y, en algunos casos, ecocardiografía transesofágica. Se revisaron los registros médicos para cualquier información clínica. La etiología del ictus isquémico agudo se clasificó en el momento del alta, de acuerdo con la clasificación TOAST [20]. Los resultados del ictus se midieron utilizando la escala de Rankin modificada (mRS) [21]. Un resultado favorable se definió como una puntuación en la mRS ≤ 2 puntos, y un resultado desfavorable, como una puntuación de 3-6 puntos en la mRS.

Todos los pacientes seleccionados fueron entrevistados específicamente en busca de antecedentes o enfermedad neoplásica actual. El diagnóstico de cáncer se basó en los exámenes clínicos, de laboratorio, de imagen e histológicos. La malignidad se clasificó en actual o pasada. Los pacientes con cáncer activo fueron considerados como casos. El tratamiento oncológico incluía cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal, terapia combinada o no tratamiento.

Los pacientes con ictus isquémico agudo y sin antecedentes de cáncer fueron seleccionados como controles, pareados por su ingreso en la unidad de ictus en el mismo período, edad y clasificación en el *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP). El grupo control se formó con una proporción de 3 a 1. En caso de no haber suficientes controles emparejados por edad, la proporción fue de 2 a 1.

Análisis estadístico

El análisis se realizó usando el programa estadístico SPSS v. 23. Se compararon los datos categóricos usando pruebas de χ^2 al cuadrado y los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Un total de 387 pacientes tratados con rtPA por un ictus isquémico agudo ingresaron en la unidad de ictus entre enero de 2010 y junio de 2015. De ellos, siete (seis hombres y una mujer), tratados con rtPA y entre 51 y 82 años (mediana: 76 años), recibieron el diagnóstico de cáncer activo. Los factores de ries-

Tabla II. Características clínicas de los pacientes oncológicos con ictus tratados con trombólisis intravenosa.

	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Diagnóstico de cáncer ya conocido	Tratamiento oncológico	Complicaciones hemorrágicas	NIHSS al ingreso	NIHSS al alta	Rankin a los tres meses
Paciente 1	Varón	51	Cáncer orofaríngeo	No	Quimioterapia	–	19	12	4
Paciente 2	Varón	76	Cáncer rectal	Sí	Cirugía	–	12	1	2
Paciente 3	Mujer	72	Cáncer uterino	No	Quimioterapia	–	6	1	1
Paciente 4	Varón	69	Cáncer de vejiga y próstata	Sí	Quimioterapia + terapia hormonal	–	6	1	1
Paciente 5	Varón	78	Cáncer hepático	No	–	Hematoma retroperitoneal	11	–	6
Paciente 6	Varón	82	Linfoma no Hodgkin	No	–	–	22	–	6
Paciente 7	Varón	80	Cáncer de próstata	Sí	Terapia hormonal	Transformación hemorrágica asintomática	16	15	4

go vasculares y los eventos trombóticos previos no fueron significativamente diferentes entre los grupos. La hipertensión fue el factor de riesgo vascular más común en ambos grupos (Tabla I).

Las localizaciones más comunes del tumor primario fueron el tracto gastrointestinal ($n = 3$) y la próstata ($n = 2$). Un paciente presentó simultáneamente dos tumores primarios independientes (Tabla II). Tres tenían un antecedente previo de ictus (pacientes 2, 5 y 6), dos de los cuales estaban tomando una medicación preventiva (pacientes 2 y 6).

En el grupo de cáncer activo, los pacientes tenían una puntuación mediana de 12 en la NIHSS (rango: 6-22), y todos recibieron rtPA dentro de las tres horas de inicio de los síntomas. El cáncer se diagnosticó antes de la administración de rtPA en tres pacientes (43%). Dos (29%) experimentaron complicaciones directas del procedimiento, en comparación con seis pacientes del grupo control (30%; $p = 1,00$). Un 14% sufrió transformación hemorrágica (frente a un 20%; $p = 1,00$). Un paciente (caso) sufrió una hemorragia sistémica grave, y otro (control), una hemorragia intracerebral grave. A los tres meses de seguimiento, un 43% era independiente (escala de Rankin modificada: 0-2) frente a un 25% de los controles ($p = 0,63$), y un 29% había fallecido (frente a un 30%; $p = 1,00$) (Tabla III).

Usando la clasificación TOAST, en el grupo de cáncer activo, dos ictus fueron de etiología cardioembólica, y cinco, de causa desconocida, lo que denota que el subtipo etiológico indeterminado era más frecuente en pacientes con cáncer en comparación con los controles (71% frente a 20%; $p < 0,05$).

Tabla III. Características del ictus en pacientes con o sin cáncer.

	Con cáncer ($n = 7$)	Sin cáncer ($n = 20$)	Total	p
NIHSS < 7 al ingreso	2	1	3 (11,1%)	0,16
NIHSS < 7 al alta	3	11	14 (51,9%)	0,68
TOAST: etiología indeterminada (5b)	5	4	9 (33,3%)	0,02
Complicaciones directas del procedimiento	2	6	8 (29,6%)	1,00
Rankin 0-2 a los tres meses	3	5	8 (29,6%)	0,63
Fallecimiento a los tres meses	2	6	8 (29,6%)	1,00

Discusión

En nuestro estudio, de acuerdo con la clasificación TOAST y emparejando casos y controles por edad y tipo de ictus según el OCSF, el subtipo etiológico indeterminado era más frecuente en pacientes con cáncer. Estos resultados parecen coincidir con la bibliografía actual, según la cual el subtipo etiológico indeterminado es más prevalente en los casos de cáncer asociado a ictus y constituye un factor de riesgo independiente de recurrencia de ictus [9,10,22]. El cáncer sistémico puede presentar diversas complicaciones neurológicas, y el ictus sistémico agudo sería relativamente común en estos pacientes [2,23]. Se han propuesto numerosos mecanismos fisiopatológicos para explicar esta asociación, incluyendo ate-

rosclerosis, embolismo, hipercoagulabilidad o efectos derivados del tratamiento oncológico, pero no existe consenso entre los múltiples estudios [2,5-8].

La diferencia en la prevalencia de factores de riesgo vascular clásicos entre pacientes con cáncer y controles con ictus isquémico agudo no era estadísticamente significativa en nuestro análisis, en concordancia con recientes estudios [2,23].

En nuestro estudio, sólo se produjeron dos complicaciones directas del procedimiento: una hemorragia sistémica grave (en un paciente con carcinoma hepático) y una transformación hemorrágica (en un paciente con carcinoma de próstata). La baja incidencia de complicaciones graves en la cohorte de pacientes con cáncer activo tratados con rtPA concuerda con la bibliografía actual [14].

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a los resultados y la mortalidad del ictus a los tres meses. En nuestro estudio, el cáncer activo en pacientes con ictus isquémico agudo no mostró un impacto significativo sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con rtPA.

El tracto gastrointestinal y la próstata fueron las localizaciones tumorales primarias más prevalentes, quizá influido por la cohorte pequeña y por la poco diferenciada localización de los tumores en nuestro estudio. En Portugal, las localizaciones más habituales de un tumor son la próstata, la mama, los colorrectales, el pulmón, el cuerpo uterino y el estómago [24]. En nuestros pacientes, el fallecimiento y las complicaciones directas del procedimiento no eran específicos de un tipo de cáncer.

El cáncer activo a menudo es un criterio de exclusión de tratamiento con rtPA, tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales [25-27]. Sólo unos pocos estudios han sido diseñados para obtener datos sobre seguridad y resultados del tratamiento con rtPA en pacientes con un tumor maligno [14-17]. Como el ictus isquémico agudo en casos de cáncer activo se ha asociado con peores resultados y con un incremento de la morbilidad y la mortalidad, debería evaluarse el tratamiento con rtPA en estos pacientes. Sin embargo, como recientemente se ha publicado en un documento de consenso, sus perfiles de eficacia y seguridad todavía no se han establecido con claridad (clase IIb; nivel de evidencia C). A pesar de ello, los mismos autores recomiendan que la terapia trombolítica en pacientes con cáncer e ictus isquémico agudo, sin otras contraindicaciones para el empleo de rtPA y una razonable expectativa de vida (> 6 meses), puede ser particularmente beneficiosa [28]. Nuestros resultados confirman esta opinión y pretenden añadir conocimiento a un área poco investigada. Hacemos

énfasis en la dificultad de identificar a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Tras evaluar un elevado número de pacientes, identificamos siete casos de cáncer activo con ictus isquémico agudo que fueron tratados con rtPA.

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen el tamaño reducido de la muestra y la naturaleza retrospectiva y monocéntrica del estudio. Sin embargo, en base a nuestros hallazgos, creemos que un tumor maligno activo, en pacientes con ictus isquémico agudo tratado con rtPA, no debe implicar necesariamente un mayor riesgo de transformación hemorrágica grave, un peor resultado o un incremento de la mortalidad. Sugerimos que pacientes oncológicos con ictus isquémico agudo seleccionados, incluso descontando el riesgo de complicaciones y la esperanza de vida, podrían beneficiarse del tratamiento con rtPA.

Pacientes con cáncer conocido con frecuencia son excluidos del tratamiento con rtPA en caso de ictus isquémico agudo debido a su historial de sangrado, diseminación conocida del neoplasma, incluyendo el sistema nervioso central, o simplemente porque están en cuidados paliativos. Nuestros casos constituyen un subgrupo particular de pacientes con cáncer, cuyos médicos no conocen esta condición o, a pesar de conocerla, consideran que los pacientes están suficientemente preparados para recibir rtPA. A pesar de ello, nuestras conclusiones no son generalizables a todos los pacientes oncológicos con ictus agudo.

Además, hemos de considerar que pacientes con posibles contraindicaciones para el uso de rtPA, como aquellos con metástasis avanzada, trombocitopenia, coagulopatía o cirugía reciente, pueden beneficiarse de la terapia endovascular [29,30]. Debido a la incidencia y tasas de supervivencia crecientes en pacientes con enfermedad neoplásica, es de esperar una mayor prevalencia de cáncer asociado a ictus en el futuro [31]. Por ello, sugerimos no sólo desarrollar estudios sobre la seguridad y eficacia de la trombólisis intravenosa, sino también de la terapia endovascular.

En conclusión, complicaciones hemorrágicas graves, potenciadas por el rtPA, pueden incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad, especialmente si subyace un cáncer asociado a coagulopatía. Sin embargo, pacientes oncológicos con ictus isquémico agudo seleccionados pueden beneficiarse del tratamiento con rtPA. Un cáncer activo no debería considerarse una contraindicación absoluta para el uso de rtPA. El riesgo de complicaciones y la esperanza de vida deberían tenerse en cuenta para valo-

rar el acceso de estos pacientes con ictus agudo a los procedimientos de revascularización, aunque este razonamiento no tendría que demorar significativamente la decisión.

Bibliografía

- Jacquin GJ, Van Adel BA. Treatment of acute ischemic stroke: from fibrinolysis to neurointervention. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (Suppl 1): S290-6.
- Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, De Angelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 2004; 62: 2025-30.
- Oberndorfer S, Nussgruber V, Berger O, Lahrmann H, Grisold W. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol* 2009; 94: 221-6.
- Arboix A. Enfermedad cerebrovascular en el paciente con cáncer. *Rev Neurol* 2000; 31: 1250-2.
- Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DKY. Risk factor, pattern, aetiology and outcome in ischaemic stroke patients with cancer: a nested case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 181-7.
- Seok JM, Kim SG, Kim JW, Chung CS, Kim GM, Lee KH, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischaemic stroke. *Ann Neurol* 2010; 68: 213-9.
- Li SH, Chen WH, Tang Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 150-6.
- Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 1-16.
- Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke aetiology. *Stroke* 2012; 43: 3029-34.
- Lee EJ, Nah HW, Kwon JY, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Ischaemic stroke in patients with cancer: is it different from usual strokes? *Int J Stroke* 2014; 9: 406-12.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
- Goyal M, Yu AY, Menon BK, Dippel DW, Hacke W, Davis SM, et al. Endovascular therapy in acute ischemic stroke: challenges and transition from trials to bedside. *Stroke* 2016; 47: 548-53.
- Casado-Naranjo I, Calle ML, Falcón A, Serrano A, Portilla JC, Ramírez-Moreno JM. Intravenous thrombolysis for acute stroke in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 82: 1404-5.
- Masrur S, Abdullah AR, Smith EE, Hidalgo R, El-Ghandour A, Rordorf G, et al. Risk of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in patients with current malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 124-30.
- Murthy SB, Karanth S, Shah S, Shastri A, Rao CP, Bershad EM, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: a population study. *Stroke* 2013; 44: 3573-6.
- Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, Tomelleri G, Ajena D, Moretto G, et al. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci* 2013; 325: 100-2.
- Sobolewski P, Broła W, Szczuchniak W, Fudala M, Sobota A. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke including concomitant neoplastic disease sufferers –experience from Poland. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 666-73.
- Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 16-35.
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-70.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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: 35-41.
- UK-TIA Study Group. The UK-TIA aspirin trial: interim results. *Br Med J* 1988; 296: 316-20.
- Kim JM, Jung KH, Park KH, Lee ST, Chu K, Roh JK. Clinical manifestation of cancer related stroke: retrospective case-control study. *J Neurooncol* 2013; 111: 295-301.
- Lindvig K, Møller H, Mosbech J, Jensen OM. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 498-504.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
- IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Dávalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; 47: 581-641.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-13.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
- Bang OY, Seok JM, Kim SG, Hong JM, Kim HY, Lee J, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol* 2011; 7: 53.

Safety and outcome of rtPA in acute ischemic stroke in patients with active cancer: case-control study

Introduction. Cancer patients have increased stroke risk from direct and indirect malignancy effects. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is standard medical treatment for acute ischemic stroke (AIS).

Aim. To review rtPA use in AIS patients with active cancer.

Subjects and methods. Retrospective observational case-control study evaluating patients with AIS and cancer admitted to our stroke unit between January/2010 and June/2015.

Results. Seven cases were identified (86% male; median age: 76), and 20 controls were included matched for age and Oxfordshire Community Stroke Project classification. 29% experienced direct procedure complications vs 30% within the control group, 14% suffered haemorrhagic transformation (vs 20%), one patient experienced serious systemic haemorrhage (case) and one patient experienced serious intracerebral haemorrhage (control). After three months' follow-up, 43% were independent compared with 25% controls, and 29% had died (vs 30%). Undetermined aetiology subtype (TOAST classification) was more frequent in cancer patients when compared to controls (71% vs 20%).

Conclusion. Severe haemorrhagic complications, potentiated by rtPA, carry increased risk of morbidity and mortality. Nevertheless, selected cancer patients with AIS may benefit from rtPA treatment. Active cancer should not be considered an absolute contraindication to rtPA use. Risk of complications and life expectancy should be assessed when making this decision.

Key words. Cancer. Outcome. rtPA. Safety. Stroke. Thrombolysis.