

Université de Montréal

Fréquence et prédicteurs de cancer occulte en accident vasculaire cérébral ischémique

Par

Bastien Rioux

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales, option recherche clinique appliquée

30 avril 2021

© Bastien Rioux, 2021

Université de Montréal

Unité académique : Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

Fréquence et prédictors de cancer occulte en accident vasculaire cérébral ischémique

Présenté par

Bastien Rioux

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Nadia Roumeliotis

Président-rapporteur

Laura C Gioia

Directrice de recherche

Mark R Keezer

Codirecteur

Madeleine Durand

Membre du jury

Résumé

Introduction: L'inflammation chronique et l'hypercoagulabilité associées au cancer favorisent la survenue de thromboembolie. L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique peut être le premier signe d'un cancer actif non diagnostiqué (ou occulte). La fréquence et les prédictors de cancer occulte en AVC ischémique demeurent cependant débattus. Nous avons d'abord effectué une revue systématique de la littérature afin de résumer les connaissances sur la fréquence et les prédictors de cancer en AVC ischémique. Nous avons ensuite effectué une étude de cohorte rétrospective appariée pour comparer le risque de cancer chez les individus ayant subi un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire (AIT) à celui d'individus sans AVC/AIT à travers des données de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement.

Méthodes: Dans notre revue systématique, nous avons interrogé sept bases de données à la recherche d'articles publiés entre janvier 1980 et septembre 2019 rapportant des tumeurs malignes et des néoplasies myéloprolifératives diagnostiquées après un AVC ischémique (protocole PROSPERO: CRD42019132455). Dans notre cohorte appariée, nous avons utilisé les données de la cohorte globale (n=30 097) de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement, une grande cohorte populationnelle d'individus âgés de 45 à 85 ans au recrutement (2011 à 2015). Nous avons construit une cohorte rétrospective par appariement individuel exact sur l'âge (ratio 1:4) et avons utilisé des modèles à risques proportionnels de Cox pour estimer les rapports de risques instantanés de nouveau diagnostic de cancer avec et sans AVC/AIT préalable.

Résultats: Pour notre revue systématique, nous avons dépisté 15 400 entrées et inclus 51 articles. L'incidence cumulée combinée de cancer dans la première année suivant un AVC ischémique était de 13,6 par millier (intervalle de confiance à 95% [IC 95%]: 5,6 à 24,8), plus élevée pour les études d'AVC cryptogénique (62,0 par millier; IC 95%: 13,6 à 139,3 vs 9,6 par millier; IC 95%: 4,0 à 17,3; *p-value*=0,02) et pour celles rapportant des tests de dépistage du cancer (39,2 par millier; IC 95%: 16,4 à 70,6 vs 7,2 par millier; IC 95%: 2,5 à 14,1; *p-value*=0,003). L'incidence de cancer après un AVC était généralement supérieure par rapport aux individus sans AVC et la plupart des cancers étaient diagnostiqués dans les premiers mois suivants l'AVC. Nous avons identifié plusieurs

prédicteurs de cancer occulte, dont l'âge avancé, le tabagisme, l'infarctus de plusieurs territoires vasculaires cérébraux ainsi que l'élévation des d-dimères et de la protéine C-réactive. Pour notre étude de cohorte, nous avons respectivement inclus 920 et 3 680 individus dans les groupes avec et sans AVC/AIT. Nous avons observé une incidence supérieure de cancer dans la première année suivant l'AVC/AIT qui diminuait par la suite. Le risque instantané de nouveau diagnostic de cancer dans la première année suivant un AVC/AIT était significativement augmenté (rapport de risques instantanés=2,36; IC 95%: 1,21 à 4,61; *p-value*=0,012) par rapport aux individus appariés pour l'âge après ajustements. Les principaux types de cancer dans la première année étaient le cancer de la prostate (n=8, 57,1%) et le mélanome (n=2, 14,3%).

Conclusion: Nous avons observé dans notre revue systématique et notre étude de cohorte une incidence de nouveau diagnostic de cancer suivant un AVC ischémique globalement faible, mais supérieure à celle d'individus sans AVC. La fréquence de nouveau diagnostic de cancer après un AVC était également supérieure en AVC cryptogénique et après un dépistage. Plusieurs prédicteurs peuvent être utilisés pour augmenter la probabilité prétest de cancer occulte en AVC ischémique. Toutefois, l'incidence de cancer post-AVC que nous rapportons est probablement sous-estimée en raison de limites méthodologiques des études méta-analysées. Des études prospectives de plus grande taille avec documentation systématique des diagnostics de cancer post-AVC sont nécessaires pour produire des estimations plus valides et précises qui pourront guider l'élaboration d'études randomisées et contrôlées de détection précoce de cancer en AVC ischémique.

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral, Cancer, ÉLCV, Cohorte, Diagnostic, Épidémiologie, Ischémie, Méta-analyse, Occulte, Revue systématique.

Abstract

Introduction: Cancer promotes thromboembolism through inflammation and hypercoagulability, and an ischemic stroke may be the first sign of an undiagnosed (occult) malignancy. The frequency and predictors of occult cancer in people with acute ischemic stroke, however, remains unclear. We first sought to summarize the existing published data regarding the frequency and predictors of cancer after an ischemic stroke in a systematic review. We also conducted a retrospective matched cohort study to compare the incidence of cancer in people who experienced an ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) to that of people without stroke, using data from the Canadian Longitudinal Study on Aging.

Methods: For our systematic review, we searched seven databases from January 1980 to September 2019 for articles reporting malignant tumors and myeloproliferative neoplasms diagnosed after an ischemic stroke (PROSPERO protocol: CRD42019132455). For our matched cohort study, we used data from the comprehensive sub-group (n=30,097) of the Canadian Longitudinal Study on Aging, a large population-based cohort of individuals aged 45-85 years when recruited (2011-2015). We built a retrospective cohort with individual exact matching for age (1:4 ratio). We used Cox proportional hazards models to estimate hazard ratios of new cancer diagnosis with and without a prior stroke/TIA.

Results: For our systematic review, we screened 15,400 records and included 51 articles. The pooled cumulative incidence of cancer within one year after an ischemic stroke was 13.6 per thousand (95% confidence interval [CI], 5.6 to 24.8), higher in studies focusing on cryptogenic stroke (62.0 per thousand; 95% CI, 13.6 to 139.3 vs 9.6 per thousand; 95% CI, 4.0 to 17.3; p-value=0.02) and those reporting cancer screening (39.2 per thousand; 95% CI, 16.4 to 70.6 vs 7.2 per thousand; 95% CI, 2.5 to 14.1; p-value=0.003). The incidence of cancer after stroke was higher overall compared to people without stroke. Most cases were diagnosed within the first few months after stroke. Several predictors of cancer were identified, namely older age, smoking, involvement of multiple vascular territories, as well as elevated C-reactive protein and d-dimers. For our cohort study, we respectively included 920 and 3,680 individuals in the stroke and non-stroke groups. We observed a higher incidence of cancer in the first year after stroke/TIA that

declined afterwards. The hazard of new cancer diagnosis in the first year after stroke/TIA was significantly increased (hazard ratio=2.36; 95% CI, 1.21 to 4.61; p-value=0.012) as compared to age-matched non-stroke participants after adjustments. The most frequent primary cancers in the first year after stroke/TIA were prostate (n=8, 57.1%) and melanoma (n=2, 14.3%).

Conclusion: We observed in both studies of our research project that the frequency of incident cancer after an ischemic stroke is low overall, but higher as compared to people without stroke. The frequency of new cancer diagnosis after stroke is also higher in cryptogenic stroke and after cancer screening. Several predictors may increase the yield of cancer screening after an ischemic stroke. The pooled incidence of post-stroke cancer is likely underestimated due to methodological issues in most studies of our review. Larger prospective studies with systematic ascertainment of cancer after stroke are needed to produce more valid and precise estimates of post-stroke cancer risk and guide randomized controlled studies of cancer screening in people with acute ischemic stroke.

Keywords: Cancer, CLSA, Cohort, Diagnosis, Epidemiology, Ischemia, Meta-analysis, Occult, Stroke, Systematic review.

Table des matières

RÉSUMÉ	5
ABSTRACT	7
TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	19
REMERCIEMENTS	23
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION	25
1.1. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL.....	25
1.1.1. <i>Définition</i>	25
1.1.2. <i>Classification</i>	27
1.1.3. <i>Épidémiologie</i>	29
1.1.4. <i>Types et étiologies d'AVC</i>	30
1.1.5. <i>Facteurs de risque de l'AVC ischémique</i>	32
1.1.6. <i>Pronostic</i>	33
1.1.7. <i>AVC cryptogénique</i>	34
1.2. CANCER.....	36
1.2.1. <i>Définition et classification</i>	36
1.2.2. <i>Épidémiologie</i>	37
1.2.3. <i>Facteurs de risque</i>	38
1.3. THROMBOSE ASSOCIÉE AU CANCER.....	39
1.3.1. <i>Classification</i>	39
1.3.2. <i>Épidémiologie</i>	39
1.3.3. <i>Facteurs de risque</i>	39
1.4. QUESTION DE RECHERCHE.....	41
CHAPITRE 2 – RECENSION DES ÉCRITS	43
2.1. AVC ISCHÉMIQUE ASSOCIÉ AU CANCER.....	43
2.1.1. <i>Épidémiologie</i>	43
2.1.2. <i>Cancer occulte en AVC ischémique</i>	44

2.1.3. <i>Physiopathologie</i>	44
2.1.3.1. Traitements du cancer	46
2.1.3.2. Hypercoagulabilité associée au cancer	46
2.1.3.3. Mécanismes d'AVC cryptogénique	48
a) Coagulation intravasculaire	48
b) Valvulopathie	48
c) Embolisation paradoxale	49
2.1.3.4. Mécanismes communs	49
a) Athéromatose.....	49
b) Fibrillation auriculaire	50
2.1.3.5. Autres mécanismes et facteurs de risque partagés	50
2.1.4. <i>Pronostic</i>	50
2.1.5. <i>Prévention secondaire</i>	51
2.2. LIMITES DES CONNAISSANCES ACTUELLES	52
CHAPITRE 3 – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	55
3.1. REVUE SYSTÉMATIQUE	55
3.1.1. <i>Objectifs de l'étude</i>	55
3.1.2. <i>Hypothèses de l'étude</i>	55
3.2. ÉTUDE DE COHORTE	56
3.2.1. <i>Objectifs de l'étude</i>	56
3.2.2. <i>Hypothèses de l'étude</i>	56
CHAPITRE 4 – MÉTHODOLOGIE	57
4.1. REVUE SYSTÉMATIQUE	57
4.1.1. <i>Sources des données et recherches</i>	57
4.1.2. <i>Sélection des études</i>	58
4.1.3 <i>Extraction et évaluation de la qualité des études</i>	59
4.1.4. <i>Synthèse des données et analyses statistiques</i>	59
4.2. ÉTUDE DE COHORTE	61
4.2.1. <i>Source de données</i>	61
4.2.2. <i>Extraction des données</i>	62
4.2.3. <i>Cohorte rétrospective</i>	63
4.2.4. <i>Analyses</i>	63
CHAPITRE 5 – RÉSULTATS SOUS FORME D'ARTICLES	66
5.1. REVUE SYSTÉMATIQUE	66

5.1.1. Title	66
5.1.2. Authors and affiliations.....	66
5.1.3. Abstract.....	67
5.1.4. Introduction	67
5.1.5. Methods.....	68
5.1.5.1. Data sources and searches	68
5.1.5.2. Study selection.....	69
5.1.5.3. Data extraction and quality assessment.....	69
5.1.5.4. Data synthesis and analysis	69
5.1.6. Results.....	70
5.1.6.1. Study characteristics.....	70
5.1.6.2. Frequency of new cancer diagnoses after an ischemic stroke	72
5.1.6.3. Comparison of the frequency of new cancer diagnosis after an ischemic stroke with other populations.....	75
5.1.6.4. Diagnostic interval between ischemic stroke and new cancer.....	76
5.1.6.5. Predictors and correlates of new cancer diagnosis after an ischemic stroke.....	76
5.1.7. Discussion.....	78
5.1.7.1. Strengths and limitations.....	79
5.1.8. Conclusion	80
5.1.9. Statements.....	81
5.2. ÉTUDE DE COHORTE	82
5.2.1. Title	82
5.2.2. Authors and affiliations.....	82
5.2.3. Abstract.....	82
5.2.4. Introduction	83
5.2.5. Materials and methods.....	83
5.2.5.1. Data source.....	83
5.2.5.2. Data extraction and retrospective cohort	84
5.2.5.3. Statistical analyses	85
5.2.6. Results.....	86
5.2.7. Discussion.....	91
5.2.8. Conclusion	93
5.2.9. Statements.....	93
CHAPITRE 6 – DISCUSSION	95
6.1. FRÉQUENCE ET CARACTÉRISTIQUES DU CANCER OCCULTE EN AVC ISCHÉMIQUE	95
6.1.1. Fréquence et durée de suivi	95
6.1.2. Fréquence augmentée avec tests dédiés à la recherche de cancer.....	95

6.1.3. Fréquence augmentée en AVC cryptogénique	96
6.1.4. Caractéristiques du cancer : primaire, stade et histopathologie	97
6.1.4.1. Primaire du cancer	97
a) Cancer de la prostate	97
6.1.4.2. Stade du cancer	98
6.1.4.3. Type histopathologique du cancer	98
6.2. COMPARAISON DE FRÉQUENCE DE NOUVEAU DIAGNOSTIC DE CANCER POST-AVC AVEC D'AUTRES POPULATIONS	99
6.3. INTERVALLE ENTRE LES DIAGNOSTICS D'AVC ISCHÉMIQUE ET DE CANCER	100
6.3.1. Principe d'intervalle d'observation	100
6.3.2. Revue systématique	100
6.3.3. Publications après la revue systématique	100
6.3.4. Étude de cohorte	101
6.4. FACTEURS ASSOCIÉS AU CANCER OCCULTE EN AVC ISCHÉMIQUE	101
6.4.1. Définition de la population d'intérêt	101
6.4.2. Sociodémographie	102
6.4.2.1. Âge	102
6.4.2.2. Sexe	103
6.4.2.3. Origine ethnique	104
6.4.3. Habitudes de vie et poids	104
6.4.3.1. Tabagisme	104
6.4.3.2. Consommation d'alcool	104
6.4.3.3. Poids	105
6.4.4. Antécédents médicaux	106
6.4.4.1. Maladies chroniques	106
6.4.4.2. Récidive d'AVC ischémique	106
6.4.4.3. Cancer (non actif)	107
6.4.5. Caractéristiques de l'AVC	107
6.4.5.1. Imagerie cérébrale	107
6.4.5.2. Étiologie et fibrillation auriculaire	107
6.4.6. Biomarqueurs sanguins	108
6.4.6.1. Protéine C-réactive	108
6.4.6.2. Fibrinogène, monomères de fibrine, d-dimères et autres mesures de statut hémostatique	109
6.4.6.3. Hémoglobine	110
6.4.6.4. Albumine	111
6.4.6.5. Proportion de granulocytes	111
6.4.6.6. Lactate déshydrogénase	111
6.4.7. Pronostic	112

6.4.8. Scores prédictifs	112
6.5. MISE À JOUR DE L'APPROCHE ÉTIOLOGIQUE EN AVC ISCHÉMIQUE.....	114
6.5.1. Perspectives contemporaines et recommandations	114
6.5.2. Littérature issue de la thromboembolie veineuse.....	114
6.5.2.1. Pratique actuelle de dépistage du cancer en thromboembolie veineuse	115
6.5.2.2. Comment éviter les résultats négatifs de la thromboembolie veineuse.....	116
6.5.3. Faut-il considérer le cancer occulte en AVC ischémique ?.....	117
6.5.4. Approche étiologique en trois lignes d'investigations.....	118
6.5.4.1. Première ligne : dépistage limité pour tous.....	121
6.5.4.2. Deuxième ligne : recherche d'indices de cancer occulte	122
6.5.4.3. Troisième ligne : investigations dédiées au diagnostic de cancer	124
6.5.4.4. Décision partagée avec le patient.....	124
6.5.4.5. Période à risque	125
6.6. FORCES DES ÉTUDES	125
6.7. LIMITES DES ÉTUDES	126
6.7.1. Limites dans l'étude de revue systématique	126
6.7.2. Biais de sélection dans l'étude de cohorte	126
6.7.3. Biais de classification non différentiel dans l'étude de cohorte	127
6.7.4. Confusion résiduelle dans l'étude de cohorte	128
6.7.5. Biais de surveillance dans l'étude de cohorte	128
CHAPITRE 7 – CONCLUSION.....	131
7.1. SOMMAIRE DES TRAVAUX	131
7.2. IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE À VENIR	132
7.2.1. Estimation valide et précise de la fréquence de cancer occulte.....	132
7.2.2. Sélection d'un sous-groupe à haute probabilité de cancer occulte.....	132
7.2.3. Identification d'une modalité de dépistage à évaluer.....	133
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	134
ANNEXES	160
ANNEXE 1. PROTOCOLE ENREGISTRÉ (PROSPERO) – ARTICLE DE REVUE SYSTÉMATIQUE	160
ANNEXE 2. STRATÉGIE DE RECHERCHE OVID MEDLINE – ARTICLE DE REVUE SYSTÉMATIQUE	169
ANNEXE 3. ÉVALUATION DU RISQUE DE BIAIS – ARTICLE DE REVUE SYSTÉMATIQUE.....	171
ANNEXE 4. MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE – ARTICLE DE REVUE SYSTÉMATIQUE.....	172

Liste des tableaux

Tableau 1.	Facteurs de risque communs au cancer et à l'accident vasculaire cérébral (diagramme causal)	50
Tableau 2.	Predictors and correlates of cancer after an ischemic stroke	77
Tableau 3.	Baseline characteristics of participants with and without stroke.....	87
Tableau 4.	Cumulative incidence and hazard ratios of cancer diagnosis after stroke	89
Tableau 5.	Sensitivity analyses for the cumulative incidence and hazard ratios of cancer diagnosis after stroke	90
Tableau 6.	Recommandations sur le dépistage de cancer du <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> , ²⁵² adapté de Rioux et al ¹³⁵	122
Tableau 7.	Indices de cancer occulte en AVC ischémique, adapté de Rioux et al ¹³⁵	123

Liste des figures

Figure 1. Study identification and selection (PRISMA flowchart).....	71
Figure 2. Meta-analysis of the cumulative incidence of any cancer within one year after an ischemic stroke; dedicated cancer tests versus tests as per treating physician.....	72
Figure 3. Meta-analysis of the cumulative incidence of any cancer within one year after an ischemic stroke; all etiologies versus cryptogenic strokes	73
Figure 4. Meta-analysis of the cumulative incidence of any cancer after one year or more and less than five years of an ischemic stroke	74
Figure 5. Meta-analysis of the cumulative incidence of hematological disorders after an ischemic stroke.....	74
Figure 6. Cumulative incidence of cancer per year by index event group.....	88
Figure 7. Approche diagnostique au cancer occulte en AVC ischémique.....	119

Liste des sigles et abréviations

AHA/ASA	<i>American Heart Association/American Stroke Association</i>
AIT	Accident ischémique transitoire
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident vasculaire cérébral
CI	<i>Confidence interval</i>
CLSA	<i>Canadian Longitudinal Study on Aging</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
ÉLCV	Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement
ESUS	<i>Embolic stroke of undetermined source</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalle de confiance
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
LDL-C	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
NET	<i>Neutrophil extracellular trap</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
MOCHA	<i>Markers of coagulation and hemostatic activation</i>

MOOSE	<i>Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
QVSFS	<i>Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TEP/CT-scan	Tomographie par émission de positrons au 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose combinée à la tomodensitométrie
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TNM	<i>Tumor-node-metastasis</i>

«Dans certains cas, quand l'absence de tumeur visible me faisait hésiter quant à la nature de la maladie gastrique, mes doutes étaient levés par l'observation d'un phlegmasia alba dolens sur une des jambes du patient.»

Armand Trousseau. *Phlegmasia alba dolens*.

Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, 1865. 3(94): 654–712

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à ma conjointe pour son soutien indéfectible. Elle m'a toujours soutenu avec enthousiasme dans mes études et mes projets futurs. Mon parcours académique est jalonné d'épreuves et d'incertitudes, mais aussi de succès et de joies. J'ai la chance inouïe de pouvoir partager ces moments avec elle et de pouvoir planifier le futur à deux. Je ne peux pas la remercier suffisamment. Merci.

Mes seconds remerciements vont à mes parents, qui m'ont toujours soutenu et se sont assurés que les conditions optimales soient réunies pour mener à bien mes études. Merci.

Je ne saurais suffisamment remercier Dr Mark Keezer et Dre Laura Gioia pour m'avoir pris sous leurs ailes alors que j'étais résident junior en neurologie et novice en recherche. Tous deux sont des modèles de rôle et ont contribué à m'amener vers un parcours de clinicien-chercheur. Ils sont demeurés disponibles et m'ont offert des opportunités académiques que je n'aurais jamais espérées. Merci.

J'aimerais remercier spécialement toutes les personnes qui m'ont soutenu et guidé dans mon parcours académique. Je remercie particulièrement du fond du cœur Dr Alexandre Poppe, la première personne que j'avais approchée pour discuter d'un parcours de recherche. Il a su m'orienter vers les bonnes ressources et demeure pour moi un superviseur inspirant et un modèle de rôle de clinicien-chercheur. Merci.

Chapitre 1 – Introduction

1.1. Accident vasculaire cérébral

1.1.1. Définition

L'accident vasculaire cérébral (AVC; en anglais : *stroke*) désigne un évènement clinique aigu caractérisé par un ou plusieurs déficits neurologiques secondaires à un trouble de la fonction cérébrale d'origine vasculaire.¹ La définition de l'Organisation mondiale de la Santé de 1978, fréquemment utilisée en recherche, désigne l'AVC comme un syndrome clinique caractérisé par des signes rapidement évolutifs de trouble focal ou global de la fonction cérébrale durant >24 heures ou menant au décès, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire.¹

L'AVC désigne un ensemble hétérogène de conditions incluant l'AVC ischémique, l'AVC causé par une hémorragie intracérébrale, l'AVC causé par une hémorragie sous-arachnoïdienne et l'AVC causé par une thrombose veineuse cérébrale.^{2,3} La distinction terminologique suivante est importante pour comprendre certains recouvrements qui dépendent de la définition utilisée dans les études en AVC.

L'AVC ischémique (*ischemic stroke*) est défini par l'*American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) comme un épisode de dysfonction neurologique causée par un infarctus focal du cerveau, de la moelle épinière ou de la rétine objectivé par un examen paraclinique (p.ex., pathologie, imagerie).³ L'infarctus du système nerveux central silencieux (*silent central nervous system infarction*) désigne tout infarctus du cerveau, de la moelle épinière ou de la rétine sans histoire de dysfonction neurologique aiguë attribuable à la lésion.³ L'infarctus du système nerveux central (*central nervous system infarction*) désigne toute mort de cellule au cerveau, à la moelle épinière ou à la rétine attribuable à une ischémie, appuyée par une évidence clinique (c.-à-d., symptômes persistants durant ≥ 24 heures ou menant au décès) ou paraclinique (p.ex., pathologie, imagerie).³ Un infarctus du système nerveux central peut donc être symptomatique (AVC ischémique) ou asymptomatique (infarctus silencieux). L'occlusion d'artère rétinienne centrale ou de branche d'artère rétinienne est considérée comme un infarctus du système nerveux central.

L'accident ischémique transitoire (AIT; *transient ischemic attack*) est défini comme une ischémie focale d'origine artérielle dont les symptômes sont transitoires (c.-à-d., durée de <24 heures) et dont les examens paracliniques ne démontrent pas d'infarctus.³ L'ischémie transitoire de la rétine causant une perte visuelle monoculaire réversible est désignée par le terme amaurose fugace (*amaurosis fugax*) et est considérée comme un AIT.³

Dans l'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-11),² l'AVC ischémique n'est pas une entité diagnostique unique. Il est plutôt divisé en trois diagnostics selon l'organe atteint. L'ischémie cérébrale (*cerebral ischaemia*) comprend l'AVC ischémique cérébral (*cerebral ischaemic stroke*) et l'AIT (incluant l'amaurose fugace).² L'infarctus aigu de la moelle épinière artériel ou veineux (*acute infarction of the spinal cord*) est considéré comme une myélopathie vasculaire non compressive alors que l'ischémie rétinienne menant à un infarctus par obstruction artérielle ou veineuse est considérée comme une occlusion vasculaire rétinienne (*retinal vascular occlusion*).² Les définitions de l'AVC ischémique utilisées en recherche incluent celle du *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*⁴ et de l'ICD-11.² Les deux définitions désignent l'AVC ischémique comme un déficit neurologique durant >24 heures ou un AIT dont une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) démontre un infarctus expliquant les trouvailles cliniques.^{2, 4}

L'AVC hémorragique (*hemorrhagic stroke*) désigne l'ensemble des saignements intracérébraux et sous-arachnoïdiens non traumatiques causant des signes ou symptômes.³ Ce terme est couramment utilisé en pratique puisqu'il permet de facilement contraster l'étiologie d'un déficit neurologique avec son équivalent ischémique. Il s'agit cependant d'un abus de langage. Le terme «AVC hémorragique» n'est pas défini par l'ICD-11 ou l'AHA/ASA et son utilisation est découragée en raison de la confusion terminologique qu'elle peut engendrer.³

L'AHA/ASA, tout comme l'ICD-11, définit l'hémorragie intracérébrale (*intracerebral hemorrhage*) comme un saignement non traumatique dans le parenchyme cérébral ou le système ventriculaire.^{2, 3} L'AVC causé par une hémorragie intracérébrale (*stroke caused by intracerebral hemorrhage*) désigne les signes de dysfonction neurologique d'évolution rapide attribuables à l'hémorragie intracérébrale.³ Cette définition inclut l'ensemble des hémorragies au sein d'un

infarctus cérébral causant un effet de masse, qui sont aussi appelés hémorragies parenchymateuses (*parenchymal hemorrhages*).³ La transformation hémorragique d'un infarctus n'engendrant pas d'effet de masse est plutôt désignée par le terme infarctus hémorragique (*hemorrhagic infarction*).³ L'hémorragie sous-arachnoïdienne (*subarachnoid haemorrhage*) est définie comme un saignement non traumatique dans l'espace sous-arachnoïdien par l'ICD-11.² L'hémorragie sous-arachnoïdienne définie par l'AHA/ASA désigne tout saignement (traumatique ou non) de l'espace sous-arachnoïdien.³ L'AHA/ASA distingue cependant l'AVC causé par une hémorragie sous-arachnoïdienne (*stroke caused by subarachnoid hemorrhage*), qu'elle définit comme des signes de dysfonction neurologique d'évolution rapide ou une céphalée causée par un saignement non traumatique dans l'espace sous-arachnoïdien.³ Les hémorragies sous-durales et épidurales non traumatiques sont considérées par l'ICD-11 comme des hémorragies intracrâniennes (*intracranial hemorrhages*),², mais les symptômes associés ne sont pas désignés comme un AVC.³

La thrombose veineuse cérébrale est causée par une occlusion de veine cérébrale et peut engendrer plusieurs pathologies intracrâniennes dont l'hémorragie, l'infarctus veineux, l'œdème cérébral ou l'hypertension intracrânienne. L'ICD-11 classe la thrombose veineuse cérébrale (*cerebral venous thrombosis*) dans une catégorie diagnostique distincte de l'hémorragie intracérébrale et de l'ischémie cérébrale.² L'AHA/ASA définit l'AVC causé par une thrombose veineuse cérébrale (*stroke caused by cerebral venous thrombosis*) comme tout infarctus ou hémorragie du cerveau, de la moelle ou de la rétine secondaire à la thrombose d'une structure veineuse cérébrale, excluant l'œdème sans infarctus ou hémorragie.³

1.1.2. Classification

Plusieurs systèmes de classification étiologique de l'AVC ischémique existent, mais le plus couramment utilisé en clinique et en recherche demeure celui du *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).⁵ Les investigateurs de cette étude publiée en 1993 ont défini cinq principales catégories étiologiques, basées sur des regroupements par pronostic, risque de récurrence et traitements de prévention secondaire. Les quatre premières catégories sont l'athérosclérose de gros vaisseau (*large-artery atherosclerosis*), la cardioembolie

(*cardioembolism*), l'occlusion de petit vaisseau (*small-vessel occlusion*) et l'AVC d'autre cause déterminée (*stroke of other determined etiology*). La dernière catégorie, l'AVC d'étiologie indéterminée (*stroke of undetermined etiology*), comprend un ensemble hétérogène d'AVC avec évaluation étiologique i) complète sans cause déterminée, ii) incomplète ou iii) ayant mené à la découverte de >1 étiologie. Bien que ce système soit facile à utiliser, sa principale limite est le regroupement dans cette cinquième catégorie d'AVC sans cause après un bilan complet avec des AVC non investigués.

L'athérosclérose de gros vaisseau est définie comme toute sténose significative (c.-à-d., réduction du diamètre vasculaire de $\geq 50\%$) ou occlusion d'une artère intracrânienne ou extracrânienne, incluant les artères cervicoencéphaliques majeures et les branches artérielles corticales.^{5, 6} Les occlusions de petits vaisseaux sont à l'origine de lésions ischémiques appelées infarctus lacunaires et incluent des lésions ischémiques hémisphériques sous-corticales ou du tronc de taille maximale ≤ 15 millimètres à la tomодensitométrie cérébrale (ou ≤ 20 millimètres à l'IRM cérébrale) dans la distribution de petites artères cérébrales perforantes.⁷ L'AVC cardioembolique est défini par toute lésion ischémique non lacunaire associée à la présence d'une source cardioembolique à risque élevé ou modéré d'embolie, incluant la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le foramen ovale perméable, le thrombus intracardiaque, la valve cardiaque prothétique, le myxome auriculaire (et autres tumeurs cardiaques), la sténose mitrale, l'infarctus du myocarde récent (<4 semaines), la cardiomyopathie avec fraction d'éjection du ventricule gauche de <30%, la végétation valvulaire et l'endocardite infectieuse.⁵⁻⁷ Les autres étiologies déterminées d'AVC comprennent entre autres la dissection artérielle, l'ischémie secondaire à une drogue récréative, la vasculite et diverses conditions hématologiques (p.ex., anémie falciforme, purpura thrombocytopénique thrombotique, syndrome d'hyperviscosité).⁶

L'AVC cryptogénique correspond à la sous-catégorie d'AVC d'étiologie indéterminée après un bilan complet de la classification du TOAST. L'AVC cryptogénique a été d'abord décrit en 1989 dans une étude de la banque de données d'AVC du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*.⁸ Le bilan étiologique généralement accepté, mais non standardisé, permettant d'émettre un diagnostic d'AVC cryptogénique inclut une imagerie vasculaire (échographie doppler carotidien, angioscan cervicoencéphalique, angio-IRM, doppler

transcrânien, angiographie conventionnelle ou autopsie), une étude de rythme cardiaque (électrocardiogramme avec ou sans moniteur Holter) et une évaluation du parenchyme cérébral (tomodensitométrie, IRM ou autopsie).^{5, 8} L'AVC cryptogénique compte pour environ 65% des AVC qualifiés d'étiologie indéterminée par le TOAST, alors que le bilan incomplet et la présence de deux causes simultanées représentent respectivement 27% et 8% des AVC de cette catégorie du TOAST.⁶

Les AVC sont également classifiés sur la base de leur sévérité. La sévérité de l'AVC est généralement évaluée avec l'échelle du *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Cet outil permet d'attribuer des points pour chacun des 11 domaines de déficits neurologiques prédéfinis, afin d'obtenir un score total de zéro à 42 (un score plus élevé désignant un AVC plus sévère).⁹ L'AVC ischémique mineur est une catégorie d'AVC ischémique caractérisée par une sévérité légère n'entraînant pas ou peu d'atteinte fonctionnelle.¹⁰ Cette définition n'a pas de correspondance clinique standardisée, mais est généralement opérationnalisée par un score NIHSS de 0-4, bien qu'un maximum de trois à cinq soit employé dans certains essais cliniques récents.¹¹⁻¹⁴ Ces évènements mineurs constituent la majorité des AVC ischémiques incidents. Les deux tiers des individus subissant un AVC ischémique ont un évènement mineur,^{10, 15} alors que les AVC ischémiques évalués à l'urgence et en consultation externe ont une sévérité médiane au NIHSS d'environ trois (écart interquartile : 1, 7).¹⁵

1.1.3. Épidémiologie

L'AVC constituait la deuxième cause de décès et la troisième cause d'invalidité dans le monde en 2013.¹⁶ L'AVC contribue à 42,2% de la morbidité et de la mortalité associées à 15 conditions neurologiques communes dans le monde, suivi de loin par la migraine (16,3%) et par la maladie d'Alzheimer et les autres démences (10,4%).¹⁷ L'AVC occupait la première place dans 19 des 21 régions du monde pour le fardeau des conditions neurologiques communes mesuré en taux d'années de vie corrigées de l'incapacité (*disability-adjusted life years*) standardisé selon l'âge.¹⁷ Le taux d'incidence d'AVC standardisé selon l'âge était de 203 par 100 000 personnes alors que le taux de mortalité lié à l'AVC standardisé selon l'âge était de 87 par 100 000 personnes dans le monde en 2016.¹⁷ Des progrès en prévention primaire, secondaire et tertiaire de l'AVC ont

entraîné une baisse relative importante de 36% du taux de mortalité lié à l'AVC standardisé pour l'âge, de 34% du taux d'années de vie corrigées de l'incapacité standardisé pour l'âge et de 8% du taux d'incidence d'AVC standardisé pour l'âge de 1990 à 2016. Cependant, le fardeau absolu de l'AVC dans le monde s'est accru, avec une augmentation relative de 28% du nombre de décès liés à l'AVC, de 22% du nombre d'années de vie corrigées de l'incapacité et de 78% du nombre de nouveaux AVC de 1990 à 2016.¹⁷

Au Canada, l'AVC était responsable d'environ 5% des décès et en constituait la troisième cause en 2012.¹⁸ Le taux d'incidence standardisé selon l'âge d'un premier AVC était de 297,3 par 100 000 personnes en 2012-2013, en diminution relative moyenne de 2,7% par année depuis 2003-2004.¹⁹ La prévalence de l'AVC chez les adultes âgés de 65 et plus était d'environ 10% en 2012-2013.¹⁹ L'AVC ischémique a des impacts économiques directs et indirects d'environ 74 000 dollars canadiens par personne dans la première année.²⁰ Avec une estimation de 38 000 admissions pour AVC ischémique par année au Canada, les coûts sociétaux annuels de l'AVC ischémique sont d'au moins 2,8 milliards de dollars.²⁰ Environ 405 000 personnes vivaient au Canada en 2013 avec les conséquences physiques ou cognitives d'un AVC, représentant une prévalence populationnelle de morbidité liée à l'AVC de 1,15%.²¹ Cette prévalence a augmenté de 31% entre 2000 et 2013 en raison du vieillissement de la population, alors que la prévalence standardisée selon l'âge est demeurée stable.²¹ Il est anticipé que le nombre d'individus vivant avec les conséquences d'un AVC au Canada augmentera de 62 à 79% entre 2013 et 2038 pour atteindre une prévalence de 1,50 à 1,67% en 2038.²¹

1.1.4. Types et étiologies d'AVC

La proportion d'AVC ischémique et d'AVC causé par une hémorragie varie selon la région du monde. En Europe et en Amérique du Nord, l'AVC ischémique représente environ 85% de tous les AVC.²² La proportion d'AVC ischémique est légèrement inférieure en Asie (environ 80%) en raison de différences dans la prévalence et le contrôle de facteurs de risque hémorragiques.²³ Aux États-Unis, l'AVC causé par une hémorragie intracérébrale et l'AVC causé par une hémorragie sous-arachnoïdienne représentent respectivement 10 et 3% des nouveaux AVC.²⁴ L'AVC causé par une thrombose veineuse cérébrale représente généralement moins de 1% des AVC incidents.²⁵

L'étiologie de l'AVC ischémique diffère selon la région du monde et l'origine ethnique. À l'échelle mondiale, l'AVC de cause indéterminée est le plus fréquent (26%), suivi de l'AVC par athérosclérose de gros vaisseau (23%), par cardioembolie (22%), par occlusion de petit vaisseau (22%) et par autre cause déterminée (3%).²⁶ La proportion d'étiologie cardioembolique est plus élevée chez les individus de race blanche (28%), alors que l'athérosclérose de gros vaisseau est plus fréquente chez les individus d'origine asiatique (33%).²⁶ Dans la cohorte populationnelle anglaise *Oxford Vascular Study*, environ le tiers des AVC ischémiques et AIT étaient cryptogéniques, représentant une proportion plus élevée que l'AVC par cardioembolie (26%), par occlusion de petit vaisseau (12%), par athérosclérose de gros vaisseau (11%) ou par autre cause déterminée (2%).⁶

Un AIT précède environ 20% des AVC ischémiques²⁷ et ses principales causes sont l'occlusion de petit vaisseau et l'étiologie indéterminée.^{28, 29} Le diagnostic d'AIT est fortement dépendant de l'histoire et de l'examen physique. Le diagnostic différentiel d'un AIT inclut des symptômes neurologiques transitoires causés par la crise épileptique et l'aura migraineuse. L'absence d'étalon-or paraclinique et la prévalence élevée des imitateurs d'AIT expliquent que le diagnostic provisoire d'AIT ne soit pas retenu chez environ 30 à 50% des personnes référées en clinique de neurologie vasculaire.²⁷

La fréquence et les caractéristiques de l'AIT ont évolué avec sa définition. L'AIT désignait initialement, dans les années 1960, tout déficit neurologique focal soudain d'origine vasculaire d'une durée de <24 heures.³⁰ Cette définition était basée sur l'hypothèse qu'un déficit neurologique de courte durée n'impliquait aucun dommage permanent au parenchyme cérébral.³⁰ L'utilisation croissante de l'IRM cérébrale à partir des années 1980 a permis de constater qu'entre 30 et 50% des personnes avec déficit neurologique focal résolutif en <24 heures présentaient une ischémie à l'IRM pondérée en diffusion, elle-même fortement associée à un infarctus permanent à l'IRM en pondération T2 au suivi.³⁰ La définition de l'AIT n'est plus basée sur la durée des symptômes, mais plutôt sur l'absence d'infarctus aux examens paracliniques.³ Il persiste dans la pratique actuelle une proportion élevée d'individus ayant reçu un diagnostic d'AIT qui présentent un infarctus compatible avec un AVC. Dans une méta-analyse d'études ayant rapporté des individus avec AIT ayant eu une IRM cérébrale, le tiers des

présentations cliniques attribuées à un AIT avaient une évidence d'ischémie à l'IRM pondérée en diffusion correspondaient plutôt à un AVC ischémique malgré la résolution des symptômes.³¹ Dans une récente étude observationnelle d'individus ayant présenté des symptômes d'AVC ou d'AIT à faible risque d'évènement récidivant, un infarctus était observée sur 13,5% des IRM cérébrales.³²

1.1.5. Facteurs de risque de l'AVC ischémique

Les facteurs de risque d'AVC ischémique sont généralement divisés en facteurs non modifiables et potentiellement modifiables. Les facteurs de risque non modifiables d'AVC ischémique incluent l'âge avancé, le sexe masculin, certaines origines ethniques, une histoire familiale et certaines causes génétiques.³³ L'âge moyen au moment d'un AVC est d'environ 69 ans et le risque d'AVC double chaque décennie après l'âge de 55 ans.³³ Les hommes ont un risque standardisé selon l'âge plus élevé d'AVC par rapport aux femmes, bien que l'espérance de vie plus élevée des femmes explique leur plus grande prévalence d'AVC à vie.³⁴ Les disparités raciales/ethniques sont importantes en AVC et partiellement médiées par une prévalence plus élevée de facteurs de risque potentiellement modifiables dans certains groupes dont ceux de descendance africaine ou hispanique.^{33,35} Une histoire familiale d'AVC chez un proche du premier degré augmente le risque d'AVC d'environ 30%, alors que les jumeaux monozygotiques ont une probabilité 1,6 fois plus élevée d'AVC concordant par rapport aux jumeaux dizygotiques.³⁶ Finalement, de rares conditions monogéniques comme la maladie de Fabry et le syndrome de Marfan augmentent le risque d'AVC.²⁴

Plusieurs conditions de santé physique et psychologique potentiellement modifiables contribuent au risque d'AVC ischémique. L'hypertension artérielle est fortement associée au risque d'AVC et est responsable d'environ 46 à 64% du risque d'AVC dans la population.^{37, 38} La causalité de phénotypes intermédiaires génétiquement déterminés comme l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'obésité en AVC ischémique est supportée plus récemment par des études de randomisation mendélienne.^{39, 40} Dans l'étude transversale INTERSTROKE comprenant 13 447 individus ayant survécu à un premier AVC dans 32 pays, le pourcentage de risque attribuable dans la population était de 91,5% pour 10 facteurs de risque potentiellement

modifiables en AVC qui incluaient l'hypertension artérielle (45,7%), le diabète (7,5%), le tabagisme actif (15,1%), l'obésité (3^e tercile versus 1^e tercile de ratio taille/hanches : 20,4%), la consommation d'alcool élevée (4,6%), le ratio ApoB/ApoA1 (3^e tercile versus 1^e tercile : 34,0%), les causes cardiaques (fibrillation ou flutter auriculaire, infarctus du myocarde, maladie valvulaire rhumatismale, valve cardiaque prothétique : 11,4%), les facteurs psychosociaux (stress au travail et à la maison, évènements stressants de la vie, dépression : 15,1%), l'inactivité physique (33,4%) et la diète néfaste pour la santé cardiovasculaire (22,4%).³⁷ Le pourcentage de risque attribuable dans la population dépend de la prévalence des facteurs de risque et de la fraction étiologique (c.-à-d., la fraction des cas causés par l'exposition) et représente dans cette étude le risque d'AVC dans la population totale attribuable à l'exposition.⁴¹ Bien que la contribution de ces facteurs de risque communs puisse être surestimée,⁴² cette étude souligne leur rôle potentiel majeur dans la prévention primaire et secondaire de l'AVC.³⁷ L'étude du *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2013* a également rapporté qu'une grande proportion du fardeau de l'AVC dans la population (90,5%) était attribuable à 17 facteurs de risque communs potentiellement modifiables.

1.1.6. Pronostic

Les individus qui survivent à un premier AVC courent un risque important de récurrence, de déclin fonctionnel et de décès. L'incidence cumulée de récurrence d'AVC est d'environ 3% à 1 mois^{23, 43} et d'environ 11% à un an.^{43, 44} Dans les 10 années suivant un premier AVC, l'incidence cumulée de récurrence est élevée et atteint près de 40%.⁴³ Le risque de récurrence d'AVC dans les trois mois suivants un AVC mineur ou un AIT atteint environ 8% malgré une prévention secondaire optimale.¹² Dans une méta-analyse récente incluant des études comprenant des personnes ayant subi un AIT, le risque d'AVC ischémique atteignait 2,4% à 48 heures et 4,7% à 90 jours.⁴⁵ L'AVC par maladie des gros vaisseaux est associé à un risque de récurrence plus élevé dans les 30 premiers jours par rapport aux autres étiologies.⁴⁶ Le risque de récurrence à deux ans est cependant plus élevé après un AVC cardioembolique et atteint près de 22% contre 10 à 14% pour les autres étiologies.⁴⁷ À 10 ans, le risque de récurrence d'AVC ischémique après un premier AVC ou AIT cryptogénique est inférieur à celui des autres étiologies communes.⁶

La mortalité dans le premier mois suivant un AVC ischémique est d'environ 11% et atteint plus de 50% après cinq ans.²² La mortalité à long terme après un AVC ischémique est modifiée par son étiologie. Dans une cohorte d'AVC ischémique du jeune adulte, la mortalité à cinq ans était d'environ 30% avec une maladie des gros vaisseaux et d'environ 20% avec une cardioembolie.⁴⁸ La mortalité associée à un AVC cryptogénique ou causé par une maladie des petits vaisseaux est inférieure par rapport aux autres étiologies.^{47, 48} Cette différence pronostique s'explique en partie par le risque de récurrence supérieur et les comorbidités plus fréquentes en AVC cardioembolique et par athérosclérose de gros vaisseau.⁴⁸

Le déclin fonctionnel, les complications médicales ainsi que les conséquences physiques et neuropsychologiques sont fréquentes après un AVC. Plus de 70% des personnes sont décédées ou vivent avec une dépendance fonctionnelle cinq ans après un premier AVC ischémique.²² La moitié des individus ayant survécu à un AVC ischémique mineur conservent des symptômes alors que de 20 à 30% d'entre eux rapportent des symptômes associés à un impact fonctionnel peu après l'AVC.¹⁴ Les complications médicales touchent les trois quarts des patients dans les mois suivants l'AVC et incluent la pneumonie, l'infection urinaire, la thrombose veineuse, les plaies de pression, la chute et la constipation.²⁴ Les conséquences physiques à long terme fréquentes de l'AVC incluent la douleur, l'épilepsie, le trouble de la marche, la chute et la fracture.²⁴ Les conséquences neuropsychologiques de l'AVC incluent la dépression, l'anxiété, le trouble de concentration et le trouble neurocognitif.²⁴ L'insomnie affecte environ 16% des patients après un AVC et est associée à un déclin fonctionnel plus marqué.²⁴

1.1.7. AVC cryptogénique

L'AVC cryptogénique est une entité clinique importante puisqu'il peut suggérer la présence d'une cause moins commune ou occulte, comme le cancer non-diagnostiqué. L'étiologie d'un AVC ischémique ou AIT demeure cryptogénique dans environ 30% des cas malgré une investigation standard qui inclut la recherche de sténose artérielle, de source cardioembolique et de maladie des petits vaisseaux.⁶ L'AVC demeure cryptogénique plus fréquemment chez les jeunes patients âgés de <55 ans (48%).⁶ Les individus avec AVC cryptogénique ont moins de facteurs de risque athérosclérotiques par rapport aux autres étiologies communes d'AVC et ont une plus faible

prévalence d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie et de tabagisme que ceux avec un AVC par maladie de gros vaisseau.⁶

Une source embolique artérielle ou cardiaque occulte est généralement présumée comme cause d'AVC cryptogénique. Des investigations étiologiques plus extensives, comme le monitoring de rythme cardiaque prolongé et l'échocardiographie transoesophagienne, permettent d'identifier une cause potentielle d'AVC demeurée occulte auprès un premier bilan. Dans la cohorte populationnelle *Oxford Vascular Study*, 6% des patients avec AVC cryptogénique non-invalidant ou AIT ayant eu un monitoring ambulatoire du rythme cardiaque avaient une fibrillation auriculaire de >30 secondes potentiellement causale, alors que 37% des patients avec AVC cryptogénique avaient une source cardioembolique potentielle de risque embolique mineur.⁶ La fibrillation auriculaire paroxystique et l'embolisation paradoxale par un foramen ovale perméable sont des causes potentielles fréquemment retrouvées en AVC cryptogénique. Dans l'étude FIND-AF, l'incidence de fibrillation auriculaire de >30 secondes six mois après un AVC ischémique non athérosclérotique était de 14% avec un monitoring de rythme cardiaque prolongé contre 5% après un monitoring standard de 24 heures.⁴⁹ La causalité de fibrillation auriculaire paroxystique retrouvée plusieurs mois après un AVC demeure débattue, mais est généralement considérée suffisante pour mener à l'introduction d'une anticoagulation en prévention secondaire.⁴⁹ La prévalence du foramen ovale perméable est d'environ 25% dans la population générale et peut permettre le passage de thrombus du cœur droit vers la circulation artérielle systémique.⁵⁰ Sa prévalence est doublée en AVC ischémique et plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité de sa fermeture percutanée en prévention secondaire dans certains sous-groupes.^{50, 51}

Le concept d'AVC embolique de source indéterminée (*embolic stroke of undetermined source* ou ESUS) a été mis de l'avant en 2014 par une équipe canadienne pour mieux catégoriser les AVC cryptogéniques en vue d'essais cliniques de prévention secondaire.⁷ Il représente un sous-ensemble d'AVC traditionnellement considérés cryptogéniques pour lesquels un bilan standardisé est obtenu et permet d'exclure i) un infarctus lacunaire (avec une imagerie cérébrale), ii) une source cardioembolique à haut risque embolique (avec une échocardiographie transthoracique, un électrocardiogramme et un monitoring de rythme cardiaque de ≥ 24 heures)

et iii) une sténose athérosclérotique $\geq 50\%$ d'une artère extra ou intracrânienne vascularisant dans le territoire ischémique (avec une imagerie vasculaire cervicoencéphalique).⁷ Dans une étude d'individus avec ESUS provenant de trois registres prospectifs, au moins une source embolique potentielle était identifiée après un suivi médian de 3,7 ans chez environ 95% des patients (une source chez 29,7%; plus d'une source chez 65,5%).⁵² Les sources potentielles les plus fréquentes étaient l'hypertrophie ou la dysfonction ventriculaire gauche (c.-à-d., fraction d'éjection du ventricule gauche $< 35\%$), l'athérosclérose sans sténose significative (c.-à-d., sténose ipsilatérale $< 50\%$ ou athérome de l'arche aortique) et la cardiopathie atriale (c.-à-d., dilatation de l'oreillette gauche ou extrasystoles supraventriculaires).⁵² L'échec de deux essais cliniques d'anticoagulation en ESUS a attiré plusieurs critiques au concept, jugé trop hétérogène.⁵³ L'exclusion de certaines sources emboliques pouvant être ciblées par des interventions de prévention secondaire sans anticoagulation a été suggérée, notamment pour l'athérosclérose carotidienne non-sténotique, l'athérome de l'arche aortique, le foramen ovale perméable et l'AVC associé au cancer.⁵³ Le concept d'ESUS continue d'être utilisé en pratique et des études de prévention secondaire visant des sous-groupes d'ESUS à probabilité plus élevée de source cardioembolique occulte sont en cours.^{54, 55} Le cancer occulte figure parmi les causes potentielles fréquentes d'AVC cryptogénique et d'ESUS.^{7, 56}

1.2. Cancer

1.2.1. Définition et classification

Le cancer est un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une division incontrôlée de cellules.⁵⁷ Il existe plus d'une centaine de cancers qui sont classés selon leur site primaire et leur type histologique.⁵⁸ Les six catégories histologiques du cancer sont le carcinome, le sarcome, le myélome, la leucémie, le lymphome et les types histologiques mixtes.⁵⁷ Le carcinome est une tumeur provenant du tissu épithélial et représente de 80 à 90% de tous les cancers. Il est divisé en adénocarcinome, lorsqu'il se développe à partir d'un épithélium glandulaire, et épidermoïde (*squamous cell carcinoma*), lorsqu'il provient de l'épithélium malpighien.⁵⁷ Le site primaire du cancer réfère à l'organe ou au site anatomique d'origine du cancer. Plusieurs types histologiques peuvent se former à un même site anatomique, comme l'adénocarcinome et le cancer

épidermoïde au poumon.⁵⁷ Le cancer peut aussi être classé en tumeur produisant une ou plusieurs masses tissulaires (tumeur solide) et en tumeur provenant du sang et ne formant généralement pas de masses tissulaires (tumeur hématologique).⁵⁷ Le stade du cancer réfère à l'étendue et à la sévérité de la maladie.⁵⁹ Le système de classification *tumor-node-metastasis* (TNM) est utilisé pour décrire l'étendue anatomique du cancer au niveau du site primaire, des ganglions à proximité et des métastases à distance.⁵⁹ Le stade est déterminé selon l'extension du cancer dans chacune des trois composantes anatomiques et chiffré de I (local) à IV (métastatique) pour aider la pronostication et la prise de décision thérapeutique.⁵⁹

1.2.2. Épidémiologie

Le cancer est responsable d'un décès sur six et constitue la deuxième cause de mortalité dans le monde.⁶⁰ Environ un homme sur trois et une femme sur cinq développeront un cancer au cours de sa vie.⁶¹ Le fardeau mondial absolu associé au cancer a augmenté de 2006 à 2016, avec une croissance des nouveaux cas, des décès et des années de vie corrigées de l'incapacité.⁶¹ Les cancers les plus fréquents dans le monde sont, en ordre décroissant, les cancers de la trachée, des bronches et des poumons, le cancer colorectal, du sein, de la peau (non-mélanomes), de la prostate, de l'estomac, du foie, du col, ainsi que la leucémie et le lymphome non-Hodgkinien.⁶¹

Le cancer était responsable d'environ 30% des décès et constituait la première cause de mortalité au Canada en 2012.¹⁸ L'incidence cumulée à vie de tout diagnostic de cancer est d'environ 40% au Canada et aux États-Unis.^{62, 63} Le taux d'incidence du cancer standardisé selon l'âge était de 488 par 100 000 personnes en 2014, représentant environ 137 000 nouveaux diagnostics par année au Canada (à l'exclusion du Québec).⁵⁸ Le nombre de nouveaux diagnostics de cancer a augmenté de 59% entre 1992 et 2014 avec le vieillissement de la population et l'accroissement démographique.⁵⁸ L'amélioration des thérapies du cancer dans les dernières décennies a prolongé la survie des personnes atteintes de cancer et augmenté la prévalence de survivants du cancer dans la population.⁶⁴ Environ 810 000 personnes avaient reçu un diagnostic de cancer dans les 10 dernières années et étaient toujours vivantes en 2009 au Canada.⁶³

Les quatre principaux types de cancers au Canada (en excluant le cancer de la peau non-mélanome) sont le cancer du poumon, colorectal, du sein et de la prostate.⁵⁸ Ils constituent à eux

seuls environ la moitié de tous les nouveaux diagnostics de cancer au pays.⁵⁸ Les types de cancer les plus fréquents chez les hommes sont le cancer de la prostate, colorectal, du poumon, de la vessie et le lymphome non-Hodgkinien, alors que les plus fréquents chez les femmes sont le cancer du sein, du poumon, colorectal et de l'utérus.⁶⁵ Le taux d'incidence du cancer standardisé selon l'âge augmentera d'environ 4% chez les femmes entre 2003-2007 et 2028-2032 au Canada, principalement en raison de l'augmentation anticipée de la fréquence des cancers du poumon, de l'utérus et de la thyroïde.⁶⁵ Le taux d'incidence du cancer standardisé selon l'âge chez les hommes diminuera quant à lui d'environ 5% durant la même période au Canada avec la réduction anticipée de la fréquence des cancers du poumon et de la prostate.⁶⁵

1.2.3. Facteurs de risque

L'âge est le principal facteur de risque non modifiable du cancer.⁶⁶ Le taux d'incidence de cancer augmente jusqu'à l'âge de 70 ans puis décline graduellement.⁶⁶ Les deux tiers des nouveaux diagnostics de cancer sont posés chez des adultes âgés de ≥60 ans et cette proportion s'élèvera à 70% en 2030.⁶⁷ À l'exclusion des tumeurs spécifiques au sexe comme le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer de l'utérus chez la femme, les hommes ont une incidence de cancer plus élevée et une survie inférieure par rapport aux femmes.⁶⁸ Les individus de descendance africaine ont également un risque de cancer supérieur aux individus caucasiens.⁶⁹ Une histoire familiale chez un proche du premier degré augmente le risque de cancer pour tous les principaux types de tumeurs, surtout avec une histoire familiale de cancer avant l'âge de 60 ans.⁷⁰

Les facteurs de risque potentiellement modifiables du cancer sont nombreux et peuvent avoir un effet carcinogène sur un ou plusieurs organes. Le tabagisme, l'obésité, la consommation d'alcool, l'inactivité physique et la diète pauvre en fruits et légumes causent le tiers des décès dus au cancer dans le monde.⁶⁰ Le tabagisme est à lui seul responsable de 25% des décès dus au cancer et est le facteur de risque potentiellement modifiable du cancer le plus important en prévention primaire.⁶⁰ Les infections chroniques causent environ 13% des cancers diagnostiqués dans le monde et environ 30% des décès dus au cancer dans les pays à revenu faible et moyen-faible.⁶⁰ Ces infections incluent le virus du papillome humain, les virus de l'hépatite B et C, le virus Epstein-Barr et la bactérie *Helicobacter pylori*.⁶⁵ Le cancer peut également être causé par des

carcinogènes physiques comme les rayons ultraviolets et ionisants ainsi que des carcinogènes chimiques comme l'amiante, l'aflatoxine et l'arsenic.⁶⁰

1.3. Thrombose associée au cancer

1.3.1. Classification

Les évènements thrombotiques associés au cancer sont dichotomisés en thromboembolie veineuse et artérielle. La maladie thromboembolique veineuse désigne généralement l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde (*deep vein thrombosis*),⁷¹ mais peut aussi inclure la thrombose veineuse de site inhabituel.^{72, 73} Les thromboembolies artérielles incluent l'AVC ischémique, l'infarctus du myocarde et la thromboembolie artérielle périphérique.⁷⁴ Nous nous concentrerons sur l'AVC ischémique dans le cadre de nos travaux.

1.3.2. Épidémiologie

La fréquence de la thromboembolie artérielle en cancer est cliniquement importante. L'incidence cumulée à 6 mois d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique dans une cohorte rétrospective d'individus avec un des huit cancers associés à un risque plus élevé de thrombose était de 4,7% par rapport à 2,2% dans la cohorte contrôle sans cancer.⁷⁵ L'AVC ischémique représentait la majorité (60%) des thromboembolies artérielles en cancer, mais le rapport de risque instantané (*hazard ratio*; HR) était supérieur pour l'infarctus du myocarde (7,3) par rapport à l'AVC (4,5) dans le premier mois suivant le diagnostic de cancer.⁷⁵ Dans le volet artériel de l'étude CATS, l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC ischémique et d'ischémie périphérique était de 2,5% après un suivi médian de deux ans du diagnostic de cancer, dont la plupart étaient survenus dans les premiers six mois de suivi.⁷⁶ La survenue d'une thromboembolie artérielle est associée à une mortalité toute-cause 3,2 fois supérieure en cancer.⁷⁶

1.3.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la thrombose associée au cancer se divisent en facteurs liés au patient, au cancer et à ses traitements.⁷⁷ Les facteurs de risque liés au patient incluent l'âge avancé, l'histoire de thrombose, l'obésité et les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels.⁷⁷

L'incidence de la thromboembolie veineuse augmente fortement après l'âge de 60 ans dans la population générale⁷⁸ et l'âge avancé est un facteur de risque de thrombose associée au cancer.⁷⁹ La présence d'au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires augmente le risque d'évènements artériels en cancer.⁷⁷

Certaines caractéristiques du cancer sont associées à un risque supérieur de thrombose, dont le type de cancer et le stade de la maladie. Les primaires du pancréas et du cerveau avaient le plus haut risque de thrombose veineuse associée au cancer dans une revue systématique de 38 études.⁸⁰ Les autres primaires associés à un risque plus élevé de thrombose veineuse incluent le poumon, les ovaires, le rein, l'estomac et certaines néoplasies hématologiques (lymphome, myélome).^{79, 81, 82} Ces types de cancers sont biologiquement plus agressifs et se distinguent par leur survie globale inférieure et leur atteinte métastatique plus précoce par rapport à d'autres tumeurs.⁷⁹ La diminution de l'activité biologique du cancer explique le risque moins élevé de thrombose veineuse et artérielle après 6-12 mois du diagnostic.^{75, 79, 81} L'adénocarcinome est un prédicteur de récurrence de thromboembolie artérielle et veineuse après un premier AVC ischémique.⁸³ Un même cancer de stade plus avancé est associé à un risque plus élevé de thrombose veineuse et artérielle.^{75, 79} Le traitement du cancer modifie aussi le risque de thrombose. Certains traitements du cancer augmentent le risque de thrombose veineuse et artérielle, comme la chimiothérapie à base de cisplatine, les inhibiteurs de tyrosine kinase et certaines thérapies antiangiogéniques et hormonales.^{77, 84}

Le score de Khorana est le plus utilisé pour guider la prévention primaire de la thrombose veineuse en cancer et résume les prédicteurs les plus importants de cette condition en cancer.⁸⁵ Les critères du score qui augmentent la probabilité de thromboembolie veineuse incidente incluent le primaire à très haut risque (estomac, pancréas) et à haut risque (poumon, gynécologique, vessie, testicule, lymphome), une hémoglobine basse (<100 g/L), un décompte plaquettaire élevé ($\geq 350 \times 10^9/L$), un décompte leucocytaire élevé ($> 11 \times 10^9/L$) et une obésité de classe ≥ 2 (indice de masse corporelle [IMC] $\geq 35 \text{ kg/m}^2$).⁸⁵ L'incidence de thrombose veineuse à 6 mois est élevée (11%) avec un score à haut risque.⁸⁵ Ce score performe toutefois mal pour prédire les évènements thromboemboliques après un premier AVC ischémique dans la population avec cancer.⁸⁶ Le score développé dans la cohorte CATS inclut également le primaire de cancer et

ajoute le niveau de d-dimères pour la prédiction du risque de thromboembolie veineuse à six mois chez les patients ambulatoires avec cancer solide.⁸⁷

1.4. Question de recherche

L'AVC et le cancer sont deux conditions fréquentes et l'état procoagulant associé au cancer actif peut favoriser l'AVC ischémique. Le cancer actif est souvent connu au moment de l'AVC, mais il peut également être en phase pré-diagnostique (occulte) lors de l'ischémie cérébrale. L'objectif de notre projet de recherche est de déterminer la fréquence et les prédictors de cancer occulte chez les individus ayant survécu à un AVC ischémique. Cette question est importante, puisqu'une meilleure connaissance de la fréquence et des prédictors de cancer occulte en AVC ischémique pourrait guider des interventions de détection précoce pour améliorer le pronostic de cette population à haut risque de récurrence d'événement thromboembolique.

Chapitre 2 – Recension des écrits

2.1. AVC ischémique associé au cancer

2.1.1. Épidémiologie

La prévalence de la maladie cérébrovasculaire dans la population oncologique est élevée. Dans une grande série de 3 426 patients avec cancer primaire non neurologique évalués dans un centre de cancérologie américain entre 1970 et 1981, la prévalence à l'autopsie de lésions cérébrovasculaires était d'environ 15%. Les lésions cérébrovasculaires représentaient la deuxième complication touchant le système nerveux central la plus fréquente au décès, devancées seulement par les métastases cérébrales. L'infarctus cérébral constituait la moitié des complications cérébrovasculaires, alors que près de la moitié des patients avec infarctus cérébral avaient eu des symptômes d'AVC associés (3,4% de la population d'étude).⁸⁸ La prévalence de cancer (actif ou en rémission) chez les patients hospitalisés pour AVC ischémique aux États-Unis en 2006 était de 10,6%.⁸⁹ Une hausse relative d'environ 16% de la prévalence de cancer en AVC ischémique a été observée de 1997 à 2006, attribuable à la meilleure survie des patients avec cancer.⁸⁹

Le cancer actif ou passé augmente globalement le risque d'AVC ischémique. Dans une récente revue systématique de 20 cohortes populationnelles, le risque d'AVC ischémique chez les survivants d'un cancer était 1,66 fois supérieur à la population générale.⁹⁰ L'incidence d'AVC après le diagnostic de cancer n'est pas constant dans le temps et suit plutôt une courbe en U.⁸² Le risque d'AVC ischémique est maximal dans les premiers mois suivant le diagnostic du cancer en raison de l'activité biologique plus importante du cancer et des effets prothrombotiques de certains traitements du cancer. Le contrôle du cancer réduit progressivement le risque thrombotique pour revenir à un risque comparable à celui de la population générale pendant cinq à 10 ans. Le risque réaugmente progressivement au-delà d'environ 10 ans en raison des effets cardiovasculaires délétères de certaines thérapies du cancer.

Le risque d'AVC ischémique est élevé et supérieur à celui de la population générale dans les premiers mois suivant le diagnostic de cancer. Le rapport de risque instantané d'AVC

ischémique en cancer à risque élevé de thrombose par rapport à des individus sans cancer est de 4,5 dans le premier mois, de 1,7 d'un à trois mois, de 1,3 entre trois et six mois pour venir à un niveau comparable au-delà de six mois.⁷⁵ L'incidence cumulée d'AVC ischémique est d'environ 3,0% dans les 6 premiers mois d'un diagnostic de cancer avec primaire à risque élevé de thrombose.⁷⁵ Dans une grande étude de cohorte rétrospective incluant tout diagnostic de cancer en Suède de 1987 à 2008, le ratio d'incidence standardisé d'AVC ischémique était plus élevé (1,6) dans les six premiers mois du diagnostic, mais demeurait supérieur pour le reste du suivi jusqu'à >10 ans (1,1 à 1,2).

Le risque d'AVC ischémique à long terme chez les survivants de cancer est également augmenté. Dans une revue systématique de cohortes populationnelles, les études avec un suivi de <5 ans et de ≥10 ans avaient un risque relatif combiné d'AVC ischémique après le cancer supérieur à la population générale (respectivement 1,5 et 2,2), alors que l'estimé combiné des études avec un suivi de cinq à 10 ans n'était pas significatif.⁹⁰ Le risque d'AVC incident après un cancer était plus élevé avec certains cancers, dont les primaires du pancréas, du poumon, de la tête et du cou, les cancers hématologiques et de l'estomac.⁹⁰

2.1.2. Cancer occulte en AVC ischémique

L'AVC ischémique peut être le mode de présentation initial d'un cancer non diagnostiqué (c.-à-d., occulte; *covert*). Plusieurs cohortes descriptives hospitalières ont rapporté une incidence cliniquement importante de cancer découvert peu après un AVC ischémique de toute cause (jusqu'à 4%)⁹¹⁻⁹³ ou cryptogénique (jusqu'à 10%).^{94, 95} Le risque de nouveau diagnostic de cancer dans les mois suivants un AVC ischémique pourrait également être supérieur à celui de la population générale.^{96, 97} Certains marqueurs cliniques de cancer occulte en AVC ischémique ont été suggérés, dont l'AVC cryptogénique, l'élévation des d-dimères et l'ischémie dans plusieurs territoires vasculaires.⁹⁴

2.1.3. Physiopathologie

Le cancer actif et ses traitements sont le plus fréquemment une cause composante de l'AVC ischémique et ne sont généralement pas une cause suffisante à eux seuls pour causer l'AVC. L'AVC ischémique demeure cryptogénique chez environ la moitié des patients avec cancer actif.^{98, 99}

L'étude de l'étiologie des AVC associés au cancer est cependant limitée par l'hétérogénéité méthodologique des études. La contribution causale du cancer à l'AVC est un continuum et certains auteurs considèrent le cancer actif comme une cause déterminée,⁹³ alors que d'autres ne le considèrent pas comme une cause déterminée dans la classification étiologique TOAST.⁹³¹⁰⁰ Les patients avec AVC et cancer occulte sont généralement considérés comme des ESUS, mais certains auteurs argumentent que cette classification limite les investigations étiologiques qui demeurent insuffisantes d'après la définition d'ESUS pour conclure à une cause indéterminée d'embolie.⁵³

Les marqueurs de contribution causale du cancer en AVC sont un domaine de recherche actif. L'attribution de la causalité d'un AVC au cancer actif peut être difficile et requiert l'évaluation du potentiel prothrombotique du cancer (p.ex., site primaire, histologie, stade), des marqueurs paracliniques d'hypercoagulabilité et d'inflammation (p.ex., d-dimères, fibrinogène, protéine C-réactive [*C-reactive protein*; CRP]), et l'exclusion de cause alternative dont la contribution du cancer est marginale (p.ex., artériolosclérose). Par exemple, un adénocarcinome du pancréas métastatique avec élévation des d-dimères et de la CRP sans autre cause identifiée aura une probabilité plus élevée d'avoir contribué à la physiopathologie de l'AVC qu'un mélanome localisé sans perturbation du bilan paraclinique avec AVC lacunaire.

Certains auteurs ont introduit dans la littérature une dichotomisation des AVC ischémiques avec cancer. L'AVC chez les patients avec cancer (*stroke in cancer patients*) désigne tout AVC avec cancer actif ou passé prévalent (causal ou non), alors que l'AVC relié au cancer (*cancer-related stroke*) ou associé au cancer (*cancer-associated stroke*) désignent tout AVC causé par un cancer actif.¹⁰⁰ Un score peut aider à distinguer, parmi les patients avec AVC et cancer (actif ou non), les facteurs associés à l'absence d'autre étiologie que le cancer (c.-à-d., la probabilité d'AVC associé au cancer).¹⁰⁰ Ces facteurs comprennent l'élévation des d-dimères, les lésions dans plusieurs territoires vasculaires, le cancer actif, la thrombopénie et le sexe féminin.¹⁰⁰ Des auteurs ont récemment argumenté que l'AVC associé au cancer devrait être ajouté comme catégorie étiologique distincte du TOAST.¹⁰¹ Nous abordons dans les prochaines pages les mécanismes de l'AVC associé au cancer avec le modèle de cause suffisante-composante.

2.1.3.1. Traitements du cancer

Plusieurs modalités de traitement utilisées en oncologie peuvent contribuer au risque d'AVC dans cette population. Ces traitements incluent la chimiothérapie procoagulante (p.ex., cisplatine, fluorouracile, L-asparaginase), la chimiothérapie cardiotoxique (p.ex., anthracyclines, fluorouracile), des thérapies médicales autres (p.ex. bévacizumab), la radiothérapie et la chirurgie. Leur contribution au risque cérébrovasculaire ne s'applique toutefois qu'aux patients avec cancer actif et connu, puisque le diagnostic du cancer précède son traitement.

2.1.3.2. Hypercoagulabilité associée au cancer

Le cancer est la deuxième condition entraînant une hypercoagulabilité acquise la plus fréquente dans la population générale après le syndrome antiphospholipide.¹⁰² L'hypercoagulabilité associée au cancer est multifactorielle et résulte d'une interaction impliquant l'activation de la cascade de coagulation, de l'endothélium et des éléments figurés du sang.⁷⁷

Une composante centrale de l'hypercoagulabilité associée au cancer est la mise en circulation de facteur tissulaire et de protéinase activatrice du facteur X appelée *cancer procoagulant*.^{74, 103, 104} Le cancer alimente aussi la cascade de coagulation en favorisant la libération de plusieurs de ses constituants, dont le fibrinogène et les facteurs V, VIII, IX, XII.¹⁰² Le cancer est associé à une réduction des protéines C et S circulantes qui exercent une action anticoagulante sur la cascade en inactivant les facteurs Va et VIIIa.^{102, 105} Les adénocarcinomes confèrent un risque de complication thromboembolique plus important que les autres types histologiques par la mise en circulation de mucine, une protéine procoagulante qui active les plaquettes et l'endothélium.¹⁰⁶

L'activation de l'endothélium favorise la formation de caillot en cancer. Les cytokines pro-inflammatoires libérées par le cancer entraînent une dysfonction endothéliale.¹⁰² L'élévation du facteur de von Willebrand facilite l'adhésion plaquettaire à l'endothélium et la diminution de la thrombomoduline possédant des propriétés anticoagulantes à la surface endothéliale favorise la thrombose en cancer.¹⁰⁷ Les cellules tumorales peuvent aussi adhérer directement à l'endothélium et activer la coagulation.¹⁰²

Les éléments figurés du sang favorisent aussi la thrombose en cancer. L'élévation des plaquettes et des leucocytes circulants sont des prédictors de thromboembolie veineuse en cancer.¹⁰⁸ Les plaquettes et les leucocytes, en plus d'avoir un décompte plus élevé en cancer, ont une fonction anormale prothrombotique.^{108, 109} Les propriétés procoagulantes des plaquettes en cancer sont médiées par l'activation de la cascade de coagulation et l'adhésion facilitée à l'endothélium.¹⁰⁹ Les cellules tumorales sécrètent dans leur microenvironnement des vésicules extracellulaires dérivées du cancer contenant du matériel membranaire ou endosomal (p.ex., protéines, lipides, récepteurs de surface, acide ribonucléique [ARN] non-codant, microARN). Les molécules contenues dans ces vésicules pourraient constituer une voie d'activation des plaquettes et des leucocytes.¹⁰⁴ Le rôle prothrombotique des *neutrophil extracellular traps* (NETs) est aussi mieux caractérisé depuis leur première description en 2004.¹⁰⁸ Les NETs constituent un mécanisme de défense immunitaire inné et sont formés de chromatine entourée de protéines aux propriétés antimicrobiennes.¹⁰⁸ Les neutrophiles peuvent être activés et amenés à relâcher des NETs en l'absence d'infection par le microenvironnement tumoral, l'élévation du facteur de stimulation de colonies de granulocytes (*granulocyte colony-stimulating factor*) et l'activation des plaquettes en cancer.¹⁰⁸ Les propriétés prothrombotiques des NETs sont médiées par l'activation et l'agrégation plaquettaire ainsi que l'activation de la cascade de coagulation.¹⁰⁹ Les thrombi endovasculaires récupérés en thrombectomie artérielle ont une plus grande fraction de plaquettes et une moins grande fraction d'érythrocytes en cancer par rapport aux thrombi récupérés chez des individus sans cancer.¹¹⁰ Une proportion de fibrine et de plaquettes $\geq 65\%$ permettrait de discriminer l'AVC associé au cancer de l'AVC d'autre cause commune.¹¹¹

Le rôle de l'hypercoagulabilité en AVC associé au cancer est supporté par des études mécanistiques en AVC. Plusieurs marqueurs endothéliaux sanguins sont plus élevés en AVC associé au cancer par rapport à l'AVC sans cancer, dont la thrombomoduline et le *vascular cell adhesion molecule-1*.¹¹² Les niveaux de marqueurs de vésicules extracellulaires dérivées du cancer et de NETs sont supérieurs en AVC associé au cancer par rapport aux AVC sans cancer, en plus d'être associés aux niveaux de d-dimères.^{104, 113} Les d-dimères sont un marqueur de statut hémostatique s'élevant entre autres suite à la lyse endogène de caillots.¹¹⁴ L'élévation des d-dimères est fréquente en cancer actif¹¹⁵ et est associée à la survenue et à la récurrence d'AVC

ischémique.^{104, 116} Leur élévation est plus commune en présence de signaux emboliques au doppler transcrânien en cancer, un marqueur de microembolies et de risque de récurrence d'AVC ischémique.^{117, 118} Les signaux emboliques sont aussi plus fréquents chez les patients avec AVC associé à un adénocarcinome, qui possède des propriétés prothrombotiques plus importantes.¹¹⁸ L'anticoagulation d'un AVC ischémique associé au cancer corrige rapidement les d-dimères circulants et de vésicules extracellulaires dérivées de cellules cancéreuses.^{104, 117}

2.1.3.3. Mécanismes d'AVC cryptogénique

Cette hypercoagulabilité associée au cancer peut mener à un AVC par des mécanismes moins fréquents qui demeurent souvent cryptogéniques. Ceux-ci incluent la coagulation intravasculaire, la valvulopathie et l'embolisation paradoxale.

a) Coagulation intravasculaire

La coagulation intravasculaire disséminée peut être la présentation initiale d'une néoplasie et s'accompagner de thrombose cérébrale. Cette présentation demeure rare en AVC ischémique et s'accompagne généralement d'anomalies de la coagulation sévères.¹¹² Certains auteurs suggèrent que la coagulopathie intravasculaire cérébrale, sans atteinte systémique sévère de la coagulation compatible avec une coagulation intravasculaire disséminée, est la principale cause d'AVC ischémique en cancer.¹⁰⁴ Elle survient lorsqu'un ou plusieurs caillots se forment spontanément dans la vascularisation cérébrale.¹¹²

b) Valvulopathie

L'endocardite marantique (endocardite non-infectieuse; *non-bacterial thrombotic endocarditis*) est une cause fréquente et sous-diagnostiquée d'AVC associé au cancer. Elle est causée par la formation de végétations stériles de plaquettes et de fibrine sur les valves cardiaques qui peuvent s'emboliser dans la circulation cérébrale.¹¹² Deux raisons expliquent la difficulté à reconnaître l'endocardite marantique en AVC associé au cancer. La première reflète une préférence des patients et soignants pour approcher de façon moins invasive le bilan étiologique dans un contexte de pronostic limité.¹⁰⁰ La deuxième raison du sous-diagnostic de l'endocardite marantique est la faible sensibilité de l'échocardiographie. Dans une revue de dossiers de patients avec AVC ischémique et cancer actif référés pour une échocardiographie transoesophagienne,

une endocardite marantique a été identifiée chez 18% d'entre eux, alors que la majorité (57%) des patients ayant eu une échocardiographie transthoracique au préalable n'avaient pas de végétations identifiées à cet examen.¹¹⁹

c) Embolisation paradoxale

L'embolisation d'un thrombus veineux du cœur droit au cœur gauche par un foramen ovale perméable est une cause possible d'AVC associé au cancer dont la fréquence est incertaine. L'embolie paradoxale peut aisément survenir, puisqu'environ le quart de la population possède un foramen ovale perméable et que l'incidence de thromboembolie veineuse en cancer est de 8% dans l'année suivant le diagnostic.¹²⁰ Dans une évaluation de 11 patients avec AVC associé au cancer comprenant un doppler transcrânien et une échocardiographie transoesophagienne (ou autopsie), un foramen ovale perméable avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire a été identifié chez six patients (55%), alors qu'aucune endocardite marantique n'a été détectée.¹²¹

2.1.3.4. Mécanismes communs

En plus des mécanismes liés à l'hypercoagulabilité décrits précédemment, le cancer peut potentialiser le risque d'AVC associé à des conditions communes comme l'athéromatose et la fibrillation auriculaire.

a) Athéromatose

L'inflammation chronique de bas grade associée au cancer peut accélérer la formation de plaques athérosclérotiques et favoriser leur rupture dans les vaisseaux extra et intracrâniens.^{82, 122} La formation d'athérome de l'arche aortique, une cause fréquente et sous-diagnostiquée en AVC cryptogénique,^{7, 123} pourrait aussi être accélérée en cancer.¹¹² L'hypercoagulabilité associée au cancer pourrait également contribuer à la formation de thrombus au site de rupture de plaque instable. L'AVC lacunaire peut occasionnellement être causé par de l'athéromatose ostiale ou à l'origine des artères cérébrales perforantes et par une embolie se logeant à l'origine d'une ou plusieurs perforantes, deux mécanismes que le cancer peut favoriser.¹⁰¹

b) Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est fortement associée à l'AVC ischémique, en plus d'être une cause commune, d'avoir une physiopathologie et des traitements distincts des autres étiologies fréquentes d'AVC.¹⁰¹ Le cancer pourrait augmenter le risque de développer une fibrillation auriculaire.¹²⁴ L'état procoagulant associé au cancer pourrait aussi favoriser la formation de thrombus dans l'oreillette gauche en fibrillation auriculaire.⁵⁶ Chez des patients avec AVC ischémique cardioembolique et cancer actif, jusqu'à 25% des patients peuvent avoir un thrombus cardiaque.¹⁰⁰

2.1.3.5. Autres mécanismes et facteurs de risque partagés

L'embolisation tumorale peut occlure la vascularisation cérébrale suite à l'envahissement d'une artère par une masse cancéreuse ou l'infiltration d'une chambre cardiaque.¹²⁵ La compression locale d'une artère cérébrale par une tumeur peut causer un compromis hémodynamique et un infarctus cérébral.¹²⁶ Les facteurs de risque de mécanismes conventionnels d'AVC et de cancer se recoupent et peuvent confondre l'association des deux conditions, sans relation causale. L'âge est le principal facteur de confusion de ces deux maladies fortement associées au vieillissement. D'autres facteurs incluent le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et l'obésité (Tableau 1).¹²⁷

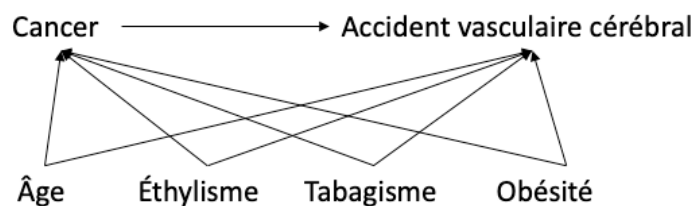


Tableau 1. Facteurs de risque communs au cancer et à l'accident vasculaire cérébral (diagramme causal)

2.1.4. Pronostic

La récurrence de thromboembolie et la mortalité suite à un AVC ischémique associé au cancer sont importantes. La récurrence de thromboembolie artérielle ou veineuse après un premier AVC

ischémique chez des patients avec cancer systémique actif est élevée, avec une incidence cumulée de 21% à un mois, 31% à trois mois et 37% à six mois.⁸³ Environ une personne sur 10 a un AVC récidivant dans le premier mois suivant un premier AVC ischémique associé au cancer.¹²⁸

La présence de cancer actif en AVC ischémique est associée à une mortalité supérieure à long terme, indépendamment des comorbidités.⁴⁸ Dans une cohorte d'AVC du jeune adulte, la mortalité à cinq ans chez les patients ayant survécu au moins un mois après l'AVC inaugural était supérieure avec un cancer actif (56%) par rapport à ceux sans cancer (8%).⁴⁸ Le cancer actif double le risque de dépendance fonctionnelle ou de décès après un AVC ischémique.¹²⁹ L'étiologie cryptogénique est associée à une survie inférieure en AVC associé au cancer.¹³⁰ La probabilité de dépendance fonctionnelle, de récurrence d'AVC et de mortalité intrahospitalière est supérieure en ESUS associé au cancer par rapport à l'AVC cardioembolique ou d'autres types d'ESUS.¹³¹

2.1.5. Prévention secondaire

Les trois piliers de la prévention secondaire de l'AVC ischémique sont i) l'identification et la gestion optimale par modalité pharmacologique et/ou non pharmacologique des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, le tabagisme, l'inactivité physique et l'alimentation associée à la maladie cardiovasculaire, ii) la recherche d'étiologie pouvant mener à une modification thérapeutique, dont la sténose artérielle athérosclérotique ou la fibrillation auriculaire et iii) la thérapie antithrombotique.¹³² Un antiplaquettaire (acide acétylsalicylique, clopidogrel ou dipyridamole à libération prolongée avec acide acétylsalicylique) devrait être proposé en prévention secondaire en l'absence d'indication d'anticoagulation.¹³²

La prévention secondaire de l'AVC requiert l'inclusion du patient dans la prise de décision quant aux risques et aux bénéfices des traitements proposés, à plus forte raison en AVC associé au cancer en regard de son pronostic plus réservé. Les patients avec AVC associé au cancer sont en effet plus nombreux à ne pas recevoir de thérapie antithrombotique (12,8%) par rapport aux individus avec AVC sans cancer (1,5%).¹³³ Le traitement optimal du cancer permettant de réduire son activité biologique demeure la pierre angulaire de la prévention secondaire en AVC associé au cancer.¹¹² La recherche d'une étiologie et la gestion des facteurs de risque vasculaires sont

d'autant plus importantes en AVC associé au cancer parce que son risque de récurrence est supérieur. La thérapie antithrombotique optimale demeure cependant incertaine. Les lignes directrices canadiennes (2017) et américaines (2014) actuelles ne fournissent pas de recommandations ciblées pour la prévention de l'AVC associé au cancer.^{132, 134} Dans un sondage de 77 sites d'étude des *National Institutes of Health StrokeNet* en 2020, 88% des sites rapportaient qu'une majorité de neurologues vasculaires considéraient qu'une incertitude persistait quant à l'antithrombotique à proposer en AVC associé au cancer (anticoagulation avec apixaban versus acide acétylsalicylique).¹¹² Dans la pratique actuelle, la thérapie antithrombotique en AVC ischémique associé au cancer est généralement individualisée pour optimiser l'équilibre entre le risque de récurrence d'AVC ischémique et de complications hémorragiques.¹³⁵

2.2. Limites des connaissances actuelles

Plusieurs équipes de recherche ont démontré un intérêt grandissant dans la dernière décennie pour l'AVC associé au cancer avec la publication de plusieurs revues narratives.^{56, 82, 101, 112, 126} Les principaux thèmes de recherche sur l'AVC associé au cancer incluent son évolution naturelle, sa physiopathologie, sa prévention secondaire optimale et le cancer occulte en AVC ischémique.

Le cancer occulte est une cause de plus en plus reconnue d'AVC ischémique. Bien que la fréquence de cancer occulte apparaisse cliniquement importante en AVC ischémique, le pronostic des patients avec AVC ischémique et cancer occulte demeure moins favorable qu'en l'absence de cancer avec un risque supérieur de récurrence d'AVC,¹³⁶⁻¹³⁹ de mortalité à court⁹⁷ et à long terme.¹⁴⁰ Un diagnostic précoce de cancer occulte pourrait en théorie réduire le risque de récurrence de complication thromboembolique en traitant le cancer et en adaptant la thérapie antithrombotique de prévention secondaire.^{22, 117, 141, 142} Un diagnostic précoce pourrait aussi améliorer le traitement du cancer.¹⁴¹ L'utilité et les modalités optimales du dépistage de cancer occulte en AVC ischémique demeurent cependant inconnues.

Deux principaux facteurs limitent l'étude d'une stratégie de dépistage systématique du cancer en AVC ischémique. D'abord, l'épidémiologie descriptive du cancer non diagnostiqué en AVC ischémique demeure limitée par des données provenant de petites cohortes hospitalières

rétrospectives avec un temps de suivi variable. La fréquence et le risque relatif de cancer après un AVC ischémique ainsi que la période à risque sont incertains. L'utilité relative de tests de dépistage comme l'imagerie ou la mise à jour des dépistages recommandés pour l'âge et le sexe est inconnue. Ensuite, les prédictors de cancer occulte décrits dans cette population sont inconstants. Or, une stratégie de dépistage avec un rapport coût-efficacité acceptable dans cette population nécessiterait probablement l'identification au préalable d'individus à plus haute probabilité de cancer occulte. Il y a donc un besoin de mieux caractériser la fréquence, le risque relatif et les prédictors de cancer occulte afin de guider le développement de cohortes prospectives et d'essais de détection précoce du cancer en AVC ischémique.

Chapitre 3 – Objectifs et hypothèses

Notre objectif global est de déterminer la fréquence et les prédictors de cancer occulte en AVC ischémique. Nous avons d'abord effectué une revue systématique de la littérature avec méta-analyse, puis constitué une cohorte rétrospective d'individus avec AVC.

3.1. Revue systématique

3.1.1. Objectifs de l'étude

L'objectif global de notre revue systématique était de déterminer la fréquence et les prédictors de cancer occulte en AVC ischémique et AIT dans les travaux de recherche publiés. Nos quatre objectifs spécifiques de recherche étaient les suivants :

1. Déterminer la fréquence (c.-à-d., prévalence ponctuelle, incidence cumulée, taux d'incidence, nombre absolu) de nouveau diagnostic de cancer après un AVC ischémique ;
2. Comparer la fréquence de nouveau diagnostic de cancer après un AVC ischémique à celle d'autres populations (p.ex., population générale, population sans AVC) ;
3. Caractériser l'intervalle de temps (c.-à-d., mesures de tendance centrale et de dispersion) entre un AVC ischémique incident et un nouveau diagnostic de cancer post-AVC ;
4. Déterminer les prédictors et facteurs corrélés au nouveau diagnostic de cancer après un AVC ischémique.

3.1.2. Hypothèses de l'étude

Nous avons posé l'hypothèse que l'incidence de nouveau diagnostic de cancer après un AVC ischémique est faible, soit de l'ordre de 1-3% dans la première année. Nous nous attendions à ce que la fréquence de nouveau diagnostic de cancer soit supérieure à celle de la population générale dans la première année suivant un AVC ischémique et qu'elle revienne au niveau de la population générale au-delà de cette première année. Notre hypothèse sur l'intervalle interdiagnostique était qu'une majorité des diagnostics de cancers observés dans les premières années suivant un AVC ischémique allaient être posés peu après l'AVC, avec une distribution des nouveaux cas en fonction du temps étalée à droite. Nous anticipions que les prédictors et

facteurs associés au nouveau diagnostic de cancer après un AVC ischémique allaient comprendre des marqueurs d'hypercoagulabilité et d'inflammation comme des niveaux élevés de d-dimères et de CRP.

3.2. Étude de cohorte

3.2.1. Objectifs de l'étude

L'objectif global de notre étude de cohorte était de comparer la fréquence de nouveau diagnostic de cancer dans l'année suivant un AVC ischémique ou AIT à celle d'une population générale sans AVC préalable.

Nos trois objectifs spécifiques de recherche étaient les suivants :

1. Déterminer l'incidence de nouveau diagnostic de cancer dans la première année après un AVC ischémique, qui représente une variable proxy pour la prévalence de cancer occulte au moment de l'AVC ;
2. Comparer l'incidence de nouveau diagnostic de cancer dans la première année après un AVC ischémique à celle d'une population générale sans AVC préalable ;
3. Caractériser les types de cancer (sites primaires) diagnostiqués dans la première année après un AVC ischémique et les comparer à ceux diagnostiqués dans la population générale sans AVC préalable.

3.2.2. Hypothèses de l'étude

Nous avons posé l'hypothèse que l'incidence de nouveau diagnostic de cancer dans la première année après un AVC ischémique est faible (environ 1-3%), mais qu'elle est supérieure à celle observée dans une population générale sans AVC préalable. Nous nous attendions à ce que les sites primaires de cancer associés à un potentiel thrombotique plus élevé soient surreprésentés dans la première année après un AVC ischémique par rapport à la population générale sans AVC préalable.

Chapitre 4 – Méthodologie

4.1. Revue systématique

Notre protocole prédéfini de revue systématique est enregistré sur PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero; identifiant: CRD42019132455) et accessible en annexe. Nous rapportons nos résultats selon les recommandations du *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement*¹⁴³ et du *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) proposal*.¹⁴⁴

4.1.1. Sources des données et recherches

Nous avons considéré toute étude rapportant i) au moins une néoplasie maligne diagnostiquée après un AVC ischémique ou un AIT et ii) au moins une mesure de fréquence, de comparaison ou d'association. Nous avons défini l'issue comme toute néoplasie maligne solide ou hématologique répertoriée sur le site web du *National Cancer Institute*.⁵⁷ Nous avons autant considéré les nouveaux diagnostics que les récurrences de cancer après une période de rémission, mais avons exclu les cancers actifs et connus au moment de l'AVC du calcul de fréquence lorsque possible. Les néoplasies myéloprolifératives ont aussi été considérées en raison de leur potentiel pro-thrombotique.¹⁴⁵ Nous avons inclus les études rapportant des néoplasies malignes et bénignes, mais avons exclu les néoplasies bénignes du calcul de fréquence lorsque possible.

Nous avons exclu les études ne rapportant pas d'imagerie cérébrale permettant d'éliminer un AVC non ischémique ainsi que les études rapportant exclusivement des AVC non ischémiques (hémorragies cérébrales et/ou des thromboses veineuses cérébrales). Nous avons cependant inclus les études rapportant à la fois des AVC ischémiques et non ischémiques puisque nous prévoyions qu'une proportion importante des cohortes populationnelles ne distingueraient pas le type d'AVC à l'inclusion. Les séries de cas comprenant <10 participants ont été exclues pour limiter le potentiel de biais par effet d'études de petite taille (*small-study effect*) dans nos résultats.¹⁴⁶ Nous avons exclu les études rapportant uniquement des cancers présumés, mais non corroborés par un examen paraclinique (p. ex. imagerie, pathologie). Les travaux non originaux

(revues systématiques, duplicatas) et les résumés de conférence ont été exclus. Nous avons décidé d'inclure les études cas-témoins et les séries de cas dans les méta-analyses de fréquence lorsqu'elles rapportaient un dénominateur de cadre d'échantillonnage adéquat pour le calcul d'incidence.

Nous avons développé notre stratégie de recherche avec l'aide d'une spécialiste de l'information scientifique possédant une expertise en recherche documentaire et synthèse de connaissance (GG). Nos principaux concepts de recherche étaient le cancer et l'AVC ischémique.¹⁴⁷ Nous avons intégré un filtre de devis d'étude précédemment décrit à notre stratégie de recherche pour améliorer sa spécificité tout en maintenant sa sensibilité.¹⁴⁸

Quatre principales bases de données électroniques ont été interrogées : Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, BIOSIS Citation Index sur Web of Science et CINAHL sur EBSCOhost. Nous avons exploré la littérature grise en interrogeant les bases de données SIGLE et ProQuest Dissertations and Theses Global et recherché des études en cours sur le site clinicaltrials.gov. Aucune contrainte de langage n'a été appliquée pour éviter un biais de langue de publication. Nous avons mené notre recherche pour la période allant de janvier 1980 à février 2019 puis l'avons mis à jour en septembre 2019. Nous n'avons pas étendu notre recherche avant 1980 puisque les méthodes contemporaines d'imagerie utilisées pour le diagnostic de l'AVC et du cancer n'étaient pas communément accessibles. La stratégie de recherche complète pour Ovid MEDLINE est disponible en annexe.

Nous avons examiné les comptes rendus des deux éditions les plus récentes des deux plus importants congrès de neurologie vasculaire (*International Stroke Conference* : 2017 et 2018; *World Stroke Congress* : 2016 et 2018). Pour chaque résumé retenu dans les bases de données ou les comptes rendus, nous avons recherché un article révisé par les pairs correspondant sur Ovid MEDLINE. Nous avons également examiné la liste des références des études pertinentes déjà repérées.

4.1.2. Sélection des études

Deux réviseurs indépendants (BR/LT ou BR/AN) ont examiné la liste des items provenant de la stratégie de recherche par titre et résumé. Les articles jugés potentiellement pertinents par au

moins un réviseur ont été examinés par texte complet. Les informations manquantes pour conclure à la sélection d'un article ont été sollicitées à l'auteur correspondant. Un troisième membre de l'équipe (MRK) arbitrait les différends sur l'inclusion finale d'un article et tranchait au besoin.

4.1.3 Extraction et évaluation de la qualité des études

Deux réviseurs indépendants (BR/LT ou BR/AN) ont extrait les données préséparées et évalué la qualité des études avec EndNote (version X9). Nous avons conçu un formulaire MS Excel (version 16)¹⁴⁹ dédié à l'extraction des données par texte brut et champ de codification, testé sur cinq études pour en assurer le fonctionnement adéquat. Les données discordantes ont été résolues par discussion et arbitrées au besoin par un troisième membre de l'équipe (MRK). Nous avons, lorsque possible, retiré du calcul de fréquence les néoplasies bénignes ainsi que les cancers connus et actifs au moment de l'AVC. Les auteurs correspondants ont été contactés au besoin pour obtenir des données manquantes.

Nous avons construit un outil d'évaluation de risque de biais pour études non-randomisées adapté à notre question de recherche en s'inspirant de trois guides d'évaluation du risque de biais en revue systématique.^{144, 150, 151} Ceci permettait de mieux adapter l'évaluation du risque de biais au contexte des études. L'inclusion avérée ou incertaine de néoplasies bénignes dans la mesure de fréquence était un critère de risque de biais. L'outil a été testé sur cinq études pour assurer son fonctionnement adéquat. Les réviseurs attribuaient un risque global de biais faible, élevé ou incertain à chaque étude selon la fiche d'évaluation en annexe.

4.1.4 Synthèse des données et analyses statistiques

Nous avons d'abord rendu compte des résultats de notre revue par une synthèse qualitative, à laquelle nous avons joint une synthèse quantitative (méta-analyse) lorsqu'au moins trois études étaient disponibles pour une même mesure de fréquence. Nous avons utilisé des modèles à effets aléatoires (*random effects models*) par méthode de DerSimonian Laird et appliqué une transformation de type *double arcsine* pour stabiliser les variances.¹⁵² Nous avons rapporté l'intervalle entre les diagnostics d'AVC et de cancer, la comparaison du risque de cancer post-AVC

et les prédicteurs/corrélats de cancer post-AVC par synthèse qualitative seulement en raison de l'hétérogénéité clinique et méthodologique trop élevée entre les études.

Nous avons groupé les études par cancer observé (tout type ou hématologique seulement) et par durée totale de suivi (<1 an, ≥1 à <5 ans, ou ≥5 ans) pour réduire l'hétérogénéité entre études d'une même méta-analyse. Nous avons exploré l'hétérogénéité entre études par inspection visuelle des graphiques en forêt, τ^2 (variance de l'effet observé entre études, une mesure absolue de l'hétérogénéité entre les études), I^2 (proportion de la variance observée attribuable à l'hétérogénéité entre études) et par analyse de sous-groupe. Nos analyses préspecifiées comprenaient des sous-groupes par décennie de publication, région d'échantillonnage, exclusion de participants selon l'âge, étiologie d'AVC et type de dépistage de cancer. Nous avons ajouté des analyses de sous-groupe post-hoc pour le type d'AVC, le devis d'étude, le risque de biais de sélection, la taille d'échantillon et le type de suivi afin de mieux expliquer l'hétérogénéité entre études.

Nous avons défini une étude utilisant des tests dédiés à la recherche de cancer comme l'utilisation d'au moins une imagerie corporelle non neurologique à l'exception de l'échocardiographies (p. ex. radiographie pulmonaire) chez tous les participants.^{153, 154} Nous avons évalué la différence entre sous-groupes d'études par test Q. Le biais de divulgation des résultats (*reporting bias*) a été exploré par inspection visuelle de graphique en entonnoir lorsqu'au moins 10 études étaient disponibles pour une même mesure de fréquence. Nous avons défini le seuil de signification statistique comme un p-value <0.05. Nous avons effectué nos analyses avec R Studio (v. 1.2)¹⁵⁵ et le progiciel *meta* (v. 4.9-5).¹⁵⁶

4.2. Étude de cohorte

Nous rapportons nos résultats selon les recommandations du *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement*.¹⁵⁷

4.2.1. Source de données

L'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV; *Canadian Longitudinal Study on Aging* [CLSA]) est une vaste cohorte populationnelle supportée par les Instituts de recherche en santé du Canada dont l'objectif est de mieux comprendre la santé du vieillissement.¹⁵⁸ Elle contient de deux cohortes complémentaires (cohorte de surveillance et globale) formées de 51 338 hommes et femmes âgés de 45 à 85 ans au recrutement. Les critères d'exclusion à l'ÉLCV incluaient l'hébergement en institution ou en établissement de soins de longue durée. Les individus avec incapacités physiques ou cognitives limitant leur habileté à participer de manière autonome à l'étude étaient également exclus.

La cohorte de surveillance (*tracking cohort*) est composée de 21 241 participants issus des 10 provinces canadiennes dont les données sont uniquement collectées par entrevue téléphonique assistée par ordinateur. La cohorte globale (*comprehensive cohort*) est composée de 30 097 participants échantillonnés à partir d'individus vivant à proximité des 11 sites de collecte de données localisés dans sept provinces. Les informations de la cohorte globale sont obtenues par entrevues en personne à domicile et au site désigné de collecte de données, où les questionnaires sont complétés d'évaluations physiques et de prélèvements de biospécimens.

Environ les trois quarts des participants de l'ÉLCV ont été échantillonnés au moyen d'enquête téléphonique par composition aléatoire de lignes fixes (*random digit dialing of landline telephones*).¹⁵⁹ Des foyers à proximité des sites de collecte de données étaient d'abord contactés aléatoirement par téléphone pour répertorier leurs domiciliés éligibles. Les individus ainsi identifiés étaient considérés prérecrutés et recevaient un nouveau contact téléphonique pour confirmer leur intérêt et compléter le questionnaire menant au recrutement. Le quart des participants de l'ÉLCV ont été recrutés à partir de registres de santé provinciaux ou de deux cohortes canadiennes déjà constituées (l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes

- Vieillessement en santé¹⁶⁰ et l'Étude longitudinale québécoise sur la nutrition et le vieillissement).¹⁶¹

Le recrutement et la collecte de données initiale ont été complétés de 2011 à 2015 et le premier suivi a été complété de 2015 à 2018. Le taux de réponse global était de 10% alors que 45% des individus prérecrutés ont accepté de participer. À la fin du premier suivi, environ 4% des participants étaient perdus de vue et 3% étaient décédés. Tous les participants ont fourni un consentement écrit valide au recrutement. Cette analyse secondaire des données de l'ÉLCV a été approuvée par notre comité d'éthique de la recherche institutionnel et les données sont disponibles à partir de l'ÉLCV (www.clsa-elcv.ca) pour les chercheurs qui répondent aux critères d'accès aux données désidentifiées de l'ÉLCV. Une description plus détaillée du profil de la cohorte est accessible.¹⁵⁸

4.2.2. Extraction des données

Nous avons limité nos analyses à la cohorte globale puisque la définition d'AVC fournie pendant la collecte de données («lorsque la circulation sanguine d'une partie du cerveau est arrêtée»; «*when blood flow to a part of the brain stops*») permettait de capter avec plus de spécificité l'AVC ischémique plutôt qu'hémorragique. En plus de l'AVC, les participants étaient invités à rapporter tout diagnostic préalable d'AIT (aussi désigné dans le questionnaire anglais comme «*ministroke*»). Nous avons utilisé les deux premières questions de l'algorithme de l'ÉLCV sur les événements cérébrovasculaires dérivés du questionnaire validé *Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status* (QVSFS) pour capter les diagnostics préalables d'AVC et d'AIT.¹⁶² Les données extraites à partir du premier suivi comprenaient l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et certains diagnostics médicaux préalables incluant l'AVC, l'AIT et le cancer. L'origine ethnique et le tabagisme ont été extraits du questionnaire de base, plus détaillé.

Un antécédent de tabagisme était défini comme la consommation quotidienne passée ou active d'au moins une cigarette pendant un mois. Nous avons défini un antécédent de consommation d'alcool comme toute consommation préalable d'alcool sans critère de quantité ou de fréquence par contrainte liée à la codification des données. Nous avons utilisé l'âge au moment des diagnostics autorapportés pour les situer dans le temps.

4.2.3. Cohorte rétrospective

Nous avons construit une cohorte rétrospective de participants avec et sans AVC par appariement individuel exact sur l'âge. Les participants du premier suivi de la cohorte globale étaient échantillonnés aléatoirement sans remplacement avec un ratio d'un exposé (AVC, AIT) pour quatre non-exposés (pas d'AVC ou AIT), en ordre chronologique par âge au moment de l'AVC.¹⁶³ Pour chaque participant avec AVC rapporté à un âge donné (p.ex., 60 ans), quatre autres participants sans AVC à cet âge d'appariement étaient échantillonnés.

Nous avons défini l'âge index chez les exposés comme l'âge au moment d'un AVC ou d'un AIT et chez les non-exposés comme l'âge d'appariement. Nous avons seulement considéré l'évènement survenu en premier lorsqu'un participant rapportait à la fois un AVC et un AIT (n=128). Nous avons défini un cancer incident comme tout premier diagnostic autorapporté de cancer survenu après l'âge index, en excluant les cancers cutanés non-mélanomes vu leur évolution bénigne (n=896).¹⁶⁴ Nous avons considéré le temps entre les diagnostics d'AVC et de cancer comme la différence entre l'âge autorapporté de chacun des diagnostics afin de manipuler adéquatement ces données censurées par intervalles.¹⁶⁵ Nous avons exclu les participants dont l'âge était manquant pour l'AVC (n=21), l'AIT (n=84) et le cancer (n=74). Les individus rapportant un cancer à un âge préalable (n=303) ou identique (n=36) à celui de l'AVC étaient exclus pour s'assurer de ne retenir que les cancers diagnostiqués après un AVC. L'observation de l'issue basée sur l'âge rapporté au moment du diagnostic ne permettait pas de distinguer les cancers occultes et connus lorsqu'un même âge était rapporté pour l'AVC et le cancer. Nous avons donc exclu les 36 individus avec cancer et AVC au même âge pour s'assurer que tous les cancers étaient diagnostiqués après l'AVC. Une différence d'au moins un an entre l'âge index et l'âge au premier suivi était requise pour permettre l'observation de l'issue (exclus : n=145). Ces 145 individus avaient eu un AVC dans la même année que le premier suivi de la cohorte globale. Leur durée d'observation n'était pas suffisante pour permettre la capture d'un diagnostic de cancer.

4.2.4. Analyses

Nous avons comparé les caractéristiques de base des participants par test t de Student pour les variables continues et par test du chi-carré pour les variables catégorielles. Nous avons calculé

l'incidence cumulée de cancer par 1000 individus avec des intervalles de confiance à 95 % de Wilson pour proportion binomiale. Pour tester l'hypothèse d'une fréquence plus élevée de cancer peu après l'AVC, nous avons comparé la répartition observée de cancers post-AVC dans les trois premières années de suivi à une distribution homogène théorique du même nombre de cas par test du chi-carré.

Nous avons utilisé des modèles de Cox à risques proportionnels pour estimer le rapport de risque instantané pour un nouveau diagnostic de cancer avec et sans AVC préalable. Nous avons ensuite construit trois modèles parallèles, avec pour chacun une variable dépendante alternative selon le temps de suivi (tout temps, quatre ans ou un an après l'AVC) pour tester l'hypothèse d'un risque de diagnostic de cancer variant avec le temps après l'AVC.¹⁶⁶ Nous avons défini le temps entre l'AVC et le diagnostic du cancer comme la différence entre l'âge rapporté aux deux diagnostics, représentant le point central de l'intervalle.¹⁶⁵ Par exemple, pour une différence d'un an entre les deux diagnostics, le temps réel écoulé se situait entre 1 jour et 2 ans moins 1 jour. Nous avons considéré le nouveau diagnostic de cancer dans l'année suivant l'AVC comme une variable de substitution (ou proxy) pour la prévalence de cancer occulte au moment de l'AVC ischémique.^{167, 168} Nous avons identifié les variables confondantes potentielles à contrôler par diagramme causal et créé une famille de trois modèles par variable dépendante ajustés pour i) les variables démographiques seules (âge, ethnie), ii) les variables démographiques plus les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool) et iii) les variables démographiques et les habitudes de vie plus les comorbidités (hypertension, diabète). Le modèle final pour chaque variable dépendante a été retenu par critère d'information d'Akaike. Nous avons dichotomisé l'origine ethnique dans nos modèles (blanc vs autre) pour respecter le minimum d'évènements d'issue par variable.¹⁶⁹ Nos modèles contenaient aussi une variable d'âge index pour tenir compte de l'appariement.¹⁷⁰ Nous n'avons pas apparié pour l'ensemble des variables de confusion pour limiter la déplétion de l'échantillon de base. Nous avons vérifié l'hypothèse de proportionnalité de risque avec inspection visuelle de courbe de survie et tests basés sur les résidus de Schoenfeld.^{170, 171} Nous avons effectué des analyses de sensibilité après exclusion des individus rapportant un déclin cognitif et de ceux rapportant un AIT pour réduire la possibilité d'erreur de

classification des diagnostics autorapportés.¹⁷² Nous avons analysé nos données avec R Studio (v.1.2)¹⁵⁵ et défini la signification statistique par un p-value <0.05.

Chapitre 5 – Résultats sous forme d’articles

5.1. Revue systématique

Ce manuscrit a été publié dans *International Journal of Stroke* le 16 novembre 2020 (DOI : 10.1177/1747493020971104). Les figures et tableaux principaux (indiqués en chiffres arabes) sont inclus dans le corps de l’article pour faciliter la lecture. Les figures et tableaux supplémentaires (indiqués en chiffres romains) sont disponibles en ligne et inclus en annexe par souci de lisibilité. Les références de l’article suivent la numérotation de celles du mémoire et sont présentées dans la bibliographie du mémoire. La citation complète de l’article est incluse en référence.¹⁷³

5.1.1. Title

Frequency and predictors of occult cancer in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis

5.1.2. Authors and affiliations

Bastien Rioux MD^{a,b}; Lahoud Touma MD^{a,b}; Ahmad Nehme MD^{a,b}; Genevieve Gore MLIS^c; Mark R Keezer MDCM, PhD^{a,b,d}; Laura C Gioia MD, MSc, FRCPC^{a,b}

^a Department of Neurosciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

^b Centre hospitalier de l’Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^c Schulich Library of Physical Sciences, Life Sciences, and Engineering, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

^d School of Public Health, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

5.1.3. Abstract

Background: The optimal approach for cancer screening after an ischemic stroke remains unclear.

Aims: We sought to summarize the existing evidence regarding the frequency and predictors of cancer after an ischemic stroke.

Summary of review: We searched seven databases from January 1980 to September 2019 for articles reporting malignant tumors and myeloproliferative neoplasms diagnosed after an ischemic stroke (PROSPERO protocol: CRD42019132455). We screened 15,400 records and included 51 articles. The pooled cumulative incidence of cancer within one year after an ischemic stroke was 13.6 per thousand (95% confidence interval [CI]: 5.6-24.8), higher in studies focusing on cryptogenic stroke (62.0 per thousand; 95% CI: 13.6-139.3 vs 9.6 per thousand; 95% CI: 4.0-17.3; $p=0.02$) and those reporting cancer screening (39.2 per thousand; 95% CI: 16.4-70.6 vs 7.2 per thousand; 95% CI: 2.5-14.1; $p=0.003$). Incidence of cancer after stroke was generally higher compared to people without stroke. Most cases were diagnosed within the first few months after stroke. Several predictors of cancer were identified, namely older age, smoking, and involvement of multiple vascular territories as well as elevated C-reactive protein and d-dimers.

Conclusions: The frequency of incident cancer after an ischemic stroke is low, but higher in cryptogenic stroke and after cancer screening. Several predictors may increase the yield of cancer screening after an ischemic stroke. The pooled incidence of post-stroke cancer is likely underestimated, and larger studies with systematic assessment of cancer after stroke are needed to produce more precise and valid estimates.

5.1.4. Introduction

Ischemic stroke (IS) is a common complication of cancer and may be the first manifestation of an occult malignancy. Cancer-related hypercoagulability and inflammation can promote cerebral infarct through paroxysmal embolism of venous thrombosis, nonbacterial thrombotic endocarditis, atrial fibrillation and atherosclerosis.¹²⁶ Growing interest in the relationship between IS and occult cancer has led to the publication of several observational studies.¹²⁶ The optimal approach for cancer screening after an IS, however, remains unclear.

We sought to summarize the existing published data regarding the frequency and predictors of cancer after an IS. The objectives of this systematic review were to i) determine the frequency of cancer after an IS, ii) compare the frequency of cancer after an IS to that of other populations, iii) determine the elapsed time between an IS and a new cancer diagnosis, and iv) determine the predictors or correlates of cancer after an IS.

5.1.5. Methods

We registered our review protocol in PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero; registration number CRD42019132455). We used the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)¹⁷⁴ and the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)¹⁴⁴ reporting guidelines. Supplemental figures and tables are presented using Roman numerals and available online.

5.1.5.1. Data sources and searches

We considered studies reporting data on measures of frequency, association, predictors, or correlates of any incident malignant neoplasm diagnosed at the time or after an IS or transient ischemic attack. New cancers and recurrences following a period of remission were included. A cancer was considered as any diagnosis of a solid or hematological malignant neoplasm listed on the National Cancer Institute cancer types website (www.cancer.gov). Myeloproliferative neoplasms listed by the National Cancer Institute were included, as they may also first present with an IS. We included studies reporting malignant and non-malignant neoplasms, but only considered malignant cases in the meta-analyses. We excluded studies that were limited to non-ischemic strokes (intracranial hemorrhage and cerebral venous thrombosis) but included those with ischemic and non-ischemic strokes, as most population-based studies were likely to include both. Exclusion criteria are listed in Figure 1.

The search strategy was developed in collaboration with a medical librarian (GG) with expertise in knowledge synthesis. Cancer and IS were used as main concepts, along with design and clinical search hedges using previously published strategies.^{148, 175} The full electronic search strategy for Ovid MEDLINE is available in PROSPERO. We searched four electronic databases (Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, BIOSIS Citation Index on Web of Science, and CINAHL on EBSCOhost).

Gray literature was explored using databases (SIGLE and ProQuest Dissertations and Theses Global) and clinicaltrials.gov. Searches were conducted for all languages from January 1980 to February 2019 and updated in September 2019. References listed in included papers were read for additional relevant studies. Abstracts retained after screening were searched in Ovid MEDLINE for related peer-reviewed articles. Proceedings from the International Stroke Conference (2017, 2018) and the World Stroke Congress (2016, 2018) were screened.

5.1.5.2. Study selection

All records were independently screened using title and abstract by two reviewers (BR, and either AN or LT). The full text of articles deemed potentially relevant by either reviewer was independently assessed by two reviewers to determine eligibility. Disagreement on the final inclusion of a full-text article was settled by consensus, and a third reviewer (MK) intervened to break any ties. Any additional information needed for eligibility assessment was asked of the contact authors.

5.1.5.3. Data extraction and quality assessment

Two independent reviewers (BR, and either AN or LT) extracted pre-specified data. Discrepancies were identified and settled through discussion, with the input from a third reviewer (MK) if necessary. Where possible, cancers diagnosed before the index stroke and active at the time of stroke were subtracted from the denominator. The risk of bias was assessed at the study level using custom questions which we drafted based on published guidelines (see PROSPERO protocol) and piloted on five studies.

5.1.5.4. Data synthesis and analysis

We pooled data in a meta-analysis if there were ≥ 3 studies for a given measure of frequency. To explain interstudy heterogeneity, we pooled studies by types of cancer assessed and duration of follow-up (<1 year, ≥ 1 to <5 years, ≥ 5 years), when possible. We used random-effects models (DerSimonian and Laird method) and double arcsine transformation to stabilize variances. Heterogeneity between studies was explored by visual inspection of forest plots, I^2 , T^2 , and subgroup analyses. We used Q-tests to evaluate differences between subgroups of studies. We carried out pre-specified subgroup analyses across decade of publication, age, geographic region,

stroke etiology, cancer type, and extent of cancer investigation. We added post-hoc subgroup analyses for stroke type, study design, risk of selection bias, sample size, and follow-up setting to better explain heterogeneity. Dedicated cancer tests were defined as the use of at least one non-neurological body imaging investigation (e.g. chest X-ray) in all subjects, with the exclusion of echocardiograms.¹⁵⁴ Statistical significance for heterogeneity and subgroup tests was defined as a p-value of <0.05. Reporting bias was explored by visual inspection of funnel plots, when at least 10 studies for a specific frequency measure were available. Analyses were performed with R Studio (v. 1.2) using the *meta* package (v. 4.9-5).¹⁵⁶

5.1.6. Results

5.1.6.1. Study characteristics

The search strategy yielded 10,971 records after the removal of duplicates, and 4,429 records were identified through proceedings, all screened with title and abstract, for a total of 15,400 records (Figure 1). After full-text eligibility assessment on 174 records, 44 were included after two-rater assessments (Cohen's Kappa, 0.77; 95% confidence interval [CI]: 0.66-0.88) and 7 more after updating the review. Inclusion and exclusion details are presented in Figure 1.

A total of 51 articles were included in our systematic review and 26 in the meta-analyses (Table I-A, which includes the references to all included articles). Publication year ranged from 1990 to 2019 (median, 2015; interquartile range [IQR]: 2012-2018). About half of the study populations were from Europe (25/51; 49.0%) and most used hospital-based, single-center samples (30/51; 58.8%). Most studies assessed more than one cancer type (37/51; 72.5%) and included all stroke etiologies (42/51; 82.4%). Only 7 of 51 (13.7%) studies reported dedicated cancer tests, while others reported various combinations of cardiovascular and biochemical work-ups (Table I-B).^{91, 93, 94, 140, 176-178} Only three studies explicitly reported age-appropriate cancer screening, such as fecal occult blood test or screening update.^{93, 94, 177} Of the 26 studies in the meta-analyses, only four included non-IS, in proportions of 6.2-15.8%.¹⁷⁹⁻¹⁸² The meta-analyses included a total of 46,633 individuals with stroke (per study: median, 1,132; IQR: 407-3,069), of which about 0.5% (n=226) were non-ischemic.

Over half of studies (29/51; 56.9%) were deemed at high risk of bias for selection of subjects, most often because of a lack of objective diagnostic criteria for stroke as per reviewer (19/51; 37.3%) and inclusion of non-IS in the sample (16/51; 31.4%; Figure 1). Most studies explicitly excluded non-malignant neoplasms (44/51; 86.3%).

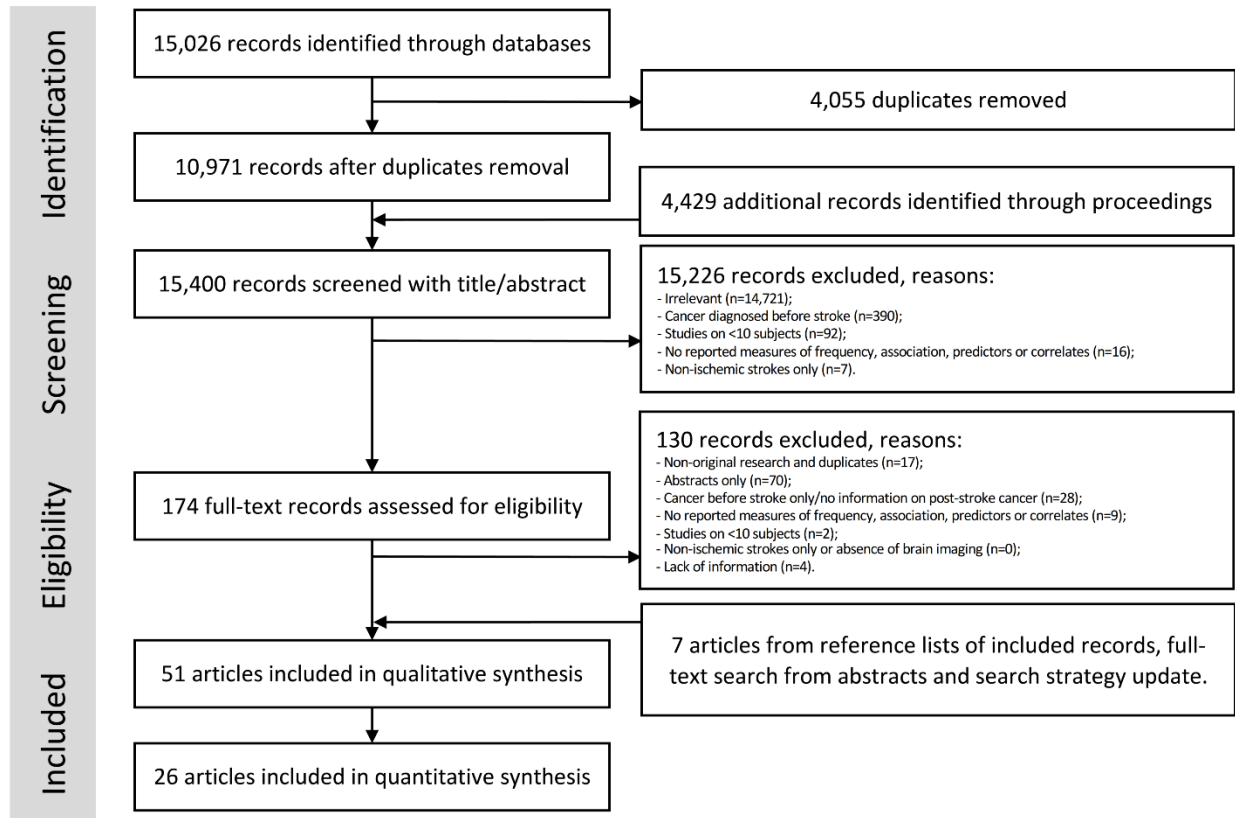


Figure 1. Study identification and selection (PRISMA flowchart)

5.1.6.2. Frequency of new cancer diagnoses after an ischemic stroke

Fourteen studies reported the cumulative incidence of any cancer within the first year following a stroke, with a pooled estimate of 13.6 per thousand (95% CI: 5.6-24.8; Table II-A, Figure 2). The incidence was higher in studies reporting dedicated cancer tests when compared to those that did not (39.2 per thousand; 95% CI: 16.4-70.6 vs 7.2 per thousand; 95% CI: 2.5-14.1; $p=0.003$; Figure 2). Studies restricted to cryptogenic strokes had a higher cancer incidence as compared to those including all stroke subtypes (62.0 per thousand; 95% CI: 13.6-139.3 vs 9.6 per thousand; 95% CI: 4.0-17.3; $p=0.02$; Figure 3). Two studies that included both ischemic and non-ischemic strokes had a lower cancer incidence within one year as compared to those including ischemic strokes only (3.4 per thousand; 95% CI: 1.4-6.1 vs 16.2 per thousand; 95% CI: 6.4-30.0; $p=0.006$; Table III-A). In both studies, however, the frequency of cancer in non-ischemic versus ischemic strokes was not significantly different.

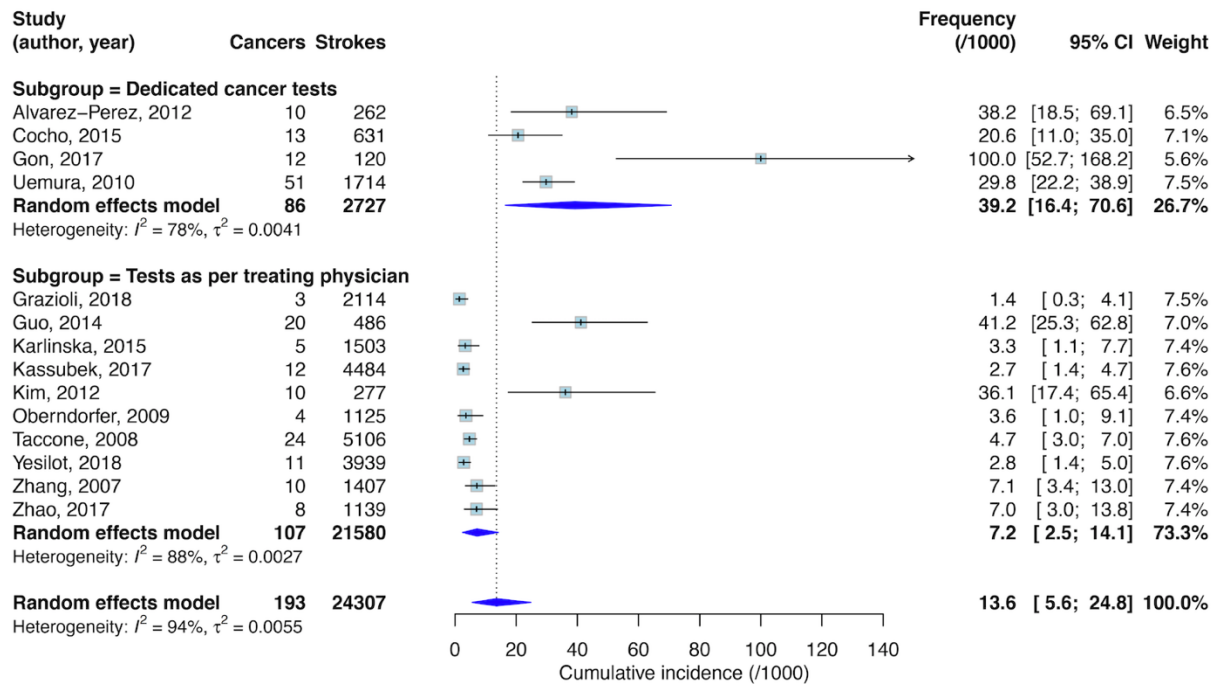


Figure 2. Meta-analysis of the cumulative incidence of any cancer within one year after an ischemic stroke; dedicated cancer tests versus tests as per treating physician

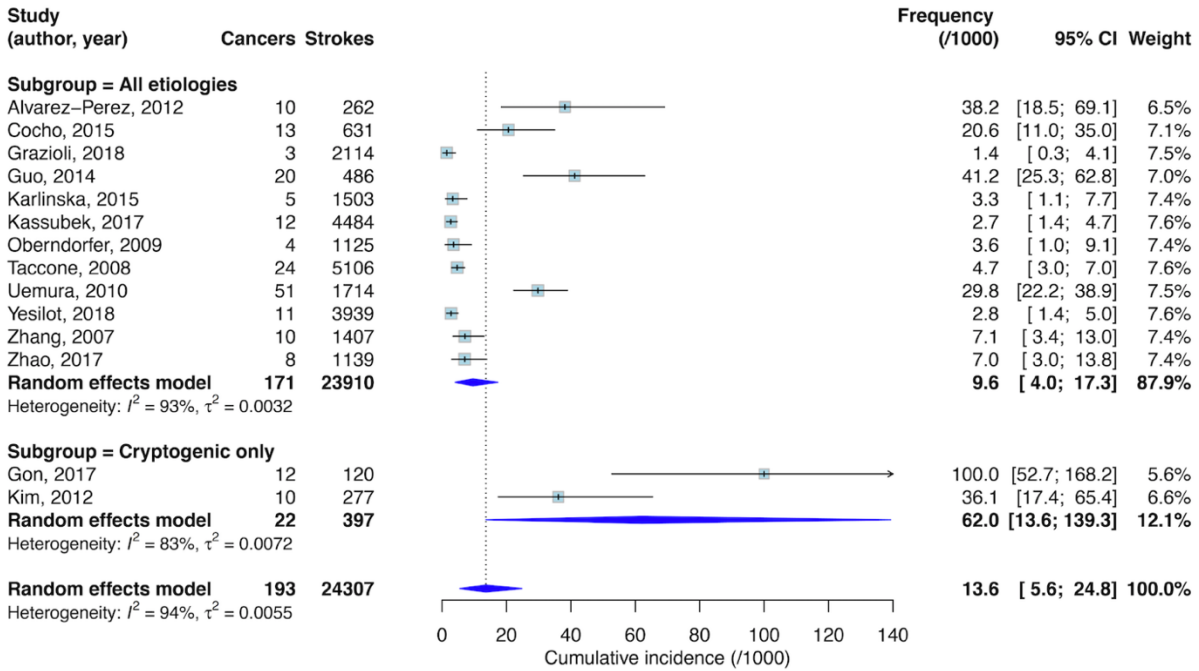


Figure 3. Meta-analysis of the cumulative incidence of any cancer within one year after an ischemic stroke; all etiologies versus cryptogenic strokes

Five studies reported the cumulative incidence of any cancer after one year or more and less than five years of an IS, with a pooled estimate of 49.5 per thousand (95% CI: 35.0-66.4; Table II-B, Figure 4). Seven studies reported the cumulative incidence of hematological neoplasms after an IS, with a pooled estimate of 3.0 per thousand (95% CI: 1.6-4.9; Table II-C, Figure 5). Other subgroup analyses and frequency measures are presented in Tables III and IV. All meta-analyses showed high heterogeneity upon visual inspection of the forest plots with Higgin's I^2 of 54-94% and T^2 of 0.0002-0.0072, which was slightly reduced within subgroups (Figure II).

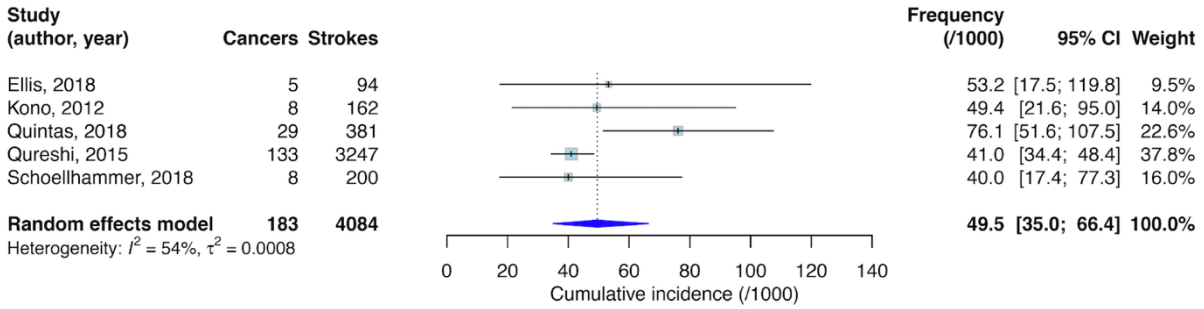


Figure 4. Meta-analysis of the cumulative incidence of any cancer after one year or more and less than five years of an ischemic stroke

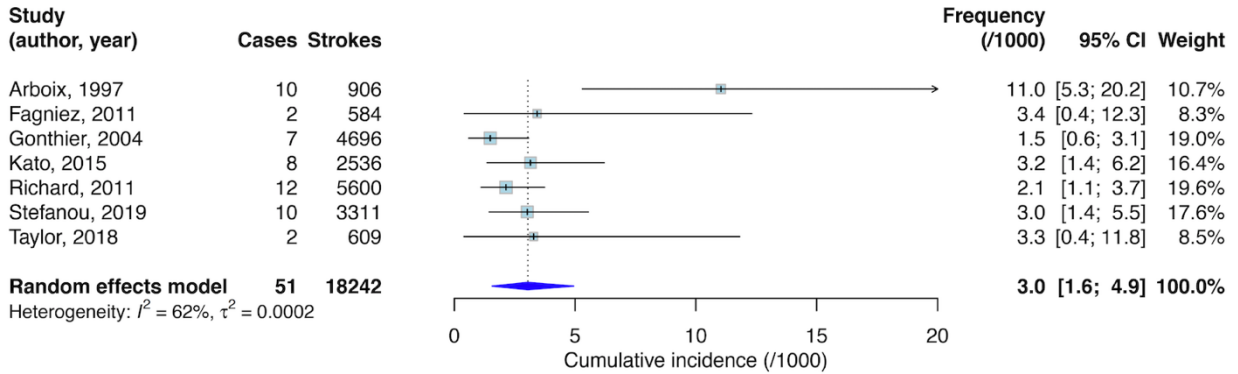


Figure 5. Meta-analysis of the cumulative incidence of hematological disorders after an ischemic stroke

Eighteen studies assessed more than one cancer type and reported primary sites after stroke (Table V). The most frequent cancer location was the gastrointestinal tract, pancreas, liver and hepatobiliary tract (1,861/7,155; 26.0%). Amongst the four studies which reported histopathology results, adenocarcinomas were predominant (median, 66.1%; IQR: 62.0-73.1). The median proportion of systemic metastases at diagnosis was 64.6% (IQR: 35.9-70.6) in 10 studies which reported cancer stage. Of the eight studies reporting IS subtypes according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria, the median proportion of cryptogenic/undetermined etiology was 32.9% (IQR: 20.0-48.9).

Visual inspection of the funnel plot for the cumulative incidence of any cancer within one year after an IS did not allow us to exclude a small study effect, although heterogeneity resulting from study characteristics such as types of investigations and stroke subtypes may explain most of the scattered distribution (Figure II).

5.1.6.3. Comparison of the frequency of new cancer diagnosis after an ischemic stroke with other populations

Twelve studies compared the incidence of cancer after an IS either with a control group without prior stroke or with the expected incidence in a reference population (Table VI). Half reported a statistically significant association of either any or subtypes of cancer after stroke, with an effect as strong as a relative risk of 3.84 (95% CI: 2.82-5.24).^{96, 97, 183-186} Two studies found higher odds of IS in the year prior to cancer diagnosis compared to subjects without cancer, with respective odds ratios (OR) of 1.75 (95% CI: 1.65-1.85) and 1.59 (95% CI: 1.50-1.69).^{164, 187}

Conversely, two studies with a long-term follow-up after stroke found significantly higher crude hazards ratios (HR) for cancer after stroke as compared to controls without stroke at baseline on unadjusted analyses, but became non-significant when adjusted for variables such as age and smoking.^{188, 189} Furthermore, two studies failed to demonstrate an association between stroke and incident cancer,^{166, 190} and one study reported a negative association between IS and several cancer subtypes.¹⁹¹ Overall, these five studies observed cancer incidence over a longer period (up to 33 years) than other studies.

5.1.6.4. Diagnostic interval between ischemic stroke and new cancer

Fifteen studies reported either a diagnostic interval between stroke and cancer or measures of association of cancer after stroke stratified by observation span (Table VII). The diagnostic interval between stroke and cancer diagnoses measured by either mean or median was one to eight months in studies with observation periods of two years or less.^{138, 192, 193} Two studies assessing prior stroke in people with cancer respectively found an increased odds of IS in the five months preceding cancer diagnosis as compared to matched controls¹⁸⁷ and an increase in stroke frequency three months prior to cancer diagnosis.¹⁹⁴ Two population-based studies reported that the first year after stroke was associated with cancer diagnosis and declined thereafter.^{96, 166}

One study reported cancer types stratified by time after stroke and showed that esophageal cancer may be diagnosed later after stroke (mean, 2.3 years) than other cancer types (overall mean, 0.4 years).¹⁹⁴

5.1.6.5. Predictors and correlates of new cancer diagnosis after an ischemic stroke

The most consistent clinical features associated with occult cancer in IS were older age and a history of smoking (Tableau 2 for summarized findings; Table VIII for details). Although cancer may promote atrial fibrillation, it was associated with post-stroke cancer in only one study.¹⁶⁶ Stroke features associated with occult cancer included undetermined stroke etiology⁹¹ and involvement of multiple vascular territories on neuroimaging.^{94, 195} In one study, 61.5% of patients with IS and occult cancer had a cryptogenic stroke compared to 23.9% of those without cancer ($p=0.003$).⁹¹ Lesions in multiple vascular regions in cryptogenic IS were associated with occult cancer (OR, 7.40; 95% CI: 1.70-39.45; $p=0.01$).⁹⁴

Category	Feature associated with incident cancer after an ischemic stroke in any individual study of the review*	
	In one study	In at least two studies
Socio-demographics	Male Caucasian	Older age
Anthropometry and habits	Lower body mass index Heavy drinking	Smoking
Past medical history	Chronic obstructive pulmonary disease Congestive heart failure Chronic kidney disease Atrial fibrillation Ischemic stroke Cancer (non-active)	-
Stroke features	Undetermined stroke etiology	Multiple vascular territories involved
Laboratory	Lower albumin Higher fibrin monomer Higher granulocyte to leucocyte proportion Higher lactate dehydrogenase	Lower hemoglobin Higher C-reactive protein Higher d-dimer Higher fibrinogen
Prognosis	Worse functional status post-stroke	Worse survival post-stroke

*Any variable with a statistically significant measure of association (p-value<0.05) for incident cancer in people with ischemic stroke, as reported by any individual study included in the review.

Tableau 2. Predictors and correlates of cancer after an ischemic stroke

The most consistent laboratory features associated with cancer after an IS were lower hemoglobin levels,^{93, 94, 192} higher C-reactive protein (CRP),^{91, 94, 136, 195} higher d-dimers,^{93, 94, 136} and higher fibrinogen.^{91, 136, 192} The median hemoglobin was lower in patients with cancer (mostly originating from the gastro-intestinal tract) as compared to those without cancer after an IS (121 vs 134 g/L; p<0.001) with an optimal cut-off set at 128 g/L (sensitivity [Se] and specificity [Sp] not reported).⁹³ The optimal CRP cut-off was >20 mg/L (Se, 75%; Sp, 96%) for the diagnosis of occult cancer in cryptogenic IS,⁹¹ whereas that for d-dimers was >1.3 ng/dL (Se/Sp not reported) in all IS.⁹³ Higher fibrinogen levels were also associated with occult cancer in IS with an optimal cut-off of >600 mg/dL (Se, 67%; Sp, 91%).⁹¹

Ischemic stroke with subsequent cancer was also associated with a worse prognosis (fatal/disabling stroke or death) in one adjusted analysis (OR, 2.3; 95% CI: 1.4-3.7; $p=0.001$),⁹⁷ and a higher risk of death in two studies with adjusted analyses (OR, 3.1; 95% CI: 1.8-5.4; $p<0.001$ and HR, 2.64; 95% CI: 1.58-4.43; $p<0.001$).^{97, 140}

5.1.7. Discussion

Our systematic review revealed that the overall cumulative incidence of cancer after an ischemic stroke is low (on average, 1.4% in the first year), but higher in select populations such as cryptogenic stroke (6.2%) or when dedicated cancer screening tests are performed (3.9%). Our meta-analyses showed high heterogeneity, along with a high risk of bias in most included studies and potential methodological issues in several studies. This mandates caution in the interpretation of the pooled results, which likely underestimate the true incidence of cancer after an IS. Nonetheless, cancer diagnosis after stroke was more frequent when compared to control populations across most studies. Most cancers were diagnosed within the first few months of a stroke, suggesting a potential opportunity for occult cancer screening in specific populations such as cryptogenic stroke. A number of predictors and correlates of cancer diagnosis after an IS were identified, namely elevated CRP and d-dimers, which may aid in decision-making regarding whether cancer screening is warranted after an IS.

Several findings in this review support the hypothesis that a cancer diagnosed after an IS may contribute to stroke pathogenesis. First, cancer features that convey an enhanced pro-coagulant potential were frequent after stroke, namely adenocarcinomas, and cancer of the gastrointestinal tract, pancreas, liver and hepatobiliary tract as well as metastatic disease.¹²⁶ Second, predictors of occult cancer in IS patients were consistent with mechanisms involving hypercoagulability, inflammation, and thromboembolism. Markers of up-regulated coagulation activity such as elevated d-dimers, fibrin monomer, and fibrinogen were associated with cancer after stroke, as were markers of inflammation such as high CRP, hypoalbuminemia, and anemia.⁹⁴ A pattern of infarction in multiple vascular territories and undetermined stroke etiology are consistent with occult thromboembolism, such as seen in embolic stroke of undetermined source.

In our review, studies with a follow-up of several years generally showed a higher cancer incidence in the first few months after stroke that declined to that of controls after the first year following the event. This time-varying cancer risk supports that stroke survivors are truly at increased risk of cancer diagnosis shortly after the index event. Surveillance bias, however, may lead to an overestimation of this association as people with an IS are likely followed more closely than individuals without a recent IS (for example, the general population) in identified studies. The adoption of protective health behaviors in stroke survivors is hypothesized to explain the negative association between prior stroke and cancer incidence in long-term follow-up studies.^{189, 191} Methodological limitations in individual studies may partly explain these findings, including residual confounding and survival bias. As cancer-associated strokes have higher fatality, people with stroke and occult cancer are less likely to survive long enough to be diagnosed with cancer, leading to an underestimation of the frequency of occult cancer in stroke.

Whether patients should undergo dedicated cancer screening tests and to which extent following an IS remains unknown. In our systematic review, we found two studies reporting worse prognosis and higher risk of death in people with post-stroke cancer, suggesting that strategies to improve outcomes in this population are needed. The early detection of cancer after an IS may be important to prevent stroke recurrence through effective antithrombotic and cancer treatments.¹²⁶ We did not identify any studies assessing the effect of cancer screening in IS on morbidity or mortality. However, the higher incidence of cancer in people with dedicated cancer screening tests suggests that cancer may currently be under-diagnosed in stroke patients.

5.1.7.1. Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first systematic review assessing cancer frequency and predictors after an IS. The strengths of this review include a wide search to improve inclusion sensitivity as well as a pre-specified and published protocol. The results of the meta-analyses have some important limitations, which mandate caution in the interpretation of the pooled estimates of cancer. Most included studies were small and retrospective, had a high or unclear risk of bias, and several studies used case-control and case series designs. These studies are more prone to methodological issues regarding valid ascertainment of cancer, and the incidence they report is likely underestimated, as supported by the lower cancer incidence found in these subgroups.

Other studies only evaluated cancer diagnoses at the time of stroke hospitalization, which likely contributed to underestimate the true frequency of cancer after stroke. The inclusion of two studies in which a subset of patients had non-IS may have led to an underestimation of one-year cancer incidence after stroke. At the study level, however, there was no significant difference in cancer frequency for hemorrhagic versus ischemic strokes, and the proportion of non-IS was low overall (about 0.5%).

5.1.8. Conclusion

In this systematic review, the overall frequency of newly-diagnosed cancer after an ischemic stroke was low, but higher in studies limited to cryptogenic strokes and those where dedicated cancer screening was systematically performed. The pooled estimates are preliminary and should be interpreted with caution as they likely underestimate the true frequency of cancer after stroke. Cancer incidence was higher after an IS as compared to people without stroke in most studies, with a diagnosis of cancer generally occurring within the first few months after stroke. Future research should focus on designing scores to stratify the probability of occult cancer in patients with IS using common, non-invasive tests to help clinicians individualize their approach to cancer after stroke. Additional research is also needed to determine the effect of cancer screening in people with IS on morbidity and mortality. Most importantly, larger multicenter studies with systematic capture of cancer cases after stroke are needed to produce more precise and valid estimates of cancer incidence after stroke.

5.1.9. Statements

Acknowledgements: We would like to thank Dr Samuel Lapalme-Remis and Mrs. Xue Xi Duan for their valuable translation support in Japanese and Chinese, respectively.

Declaration of conflicting interests: MRK reports speaker and advisory fees for Eisai, Elsevier, Sunovion, Novartis and UCB, unrestricted educational grants from UCB and Eisai, and research grants from UCB and Eisai. LCG reports speaker fees and advisory board honoraria from Bayer, BMS Pfizer and Servier, and investigator-initiated funding from Servier. BR, LT, AN, and GG report no potential conflicts of interest.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Data accessibility statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author (LCG), upon reasonable request.

5.2. Étude de cohorte

Ce manuscrit a été publié dans *Canadian Journal of Neurological Sciences* le 26 mars 2021 (DOI : 10.1017/cjn.2021.55). Les références de l'article suivent la numérotation de celles du mémoire et sont présentées dans la bibliographie du mémoire. La citation complète de l'article est incluse en référence.¹⁹⁶

5.2.1. Title

Risk of Cancer Following an Ischemic Stroke in the Canadian Longitudinal Study on Aging

5.2.2. Authors and affiliations

Bastien Rioux MD^{1,2}, Laura C Gioia MD, MSc, FRCPC^{1,2}, Mark R Keezer MDCM, PhD^{1,2,3}

¹ Department of Neurosciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

³ School of Public Health, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

5.2.3. Abstract

Background: Stroke survivors may be at higher risk of incident cancer, although the magnitude and the period at risk remain unclear. We conducted a retrospective cohort study to compare the risk of cancer in stroke survivors to that of the general population.

Methods: The Canadian Longitudinal Study on Aging is a large population-based cohort of individuals aged 45-85 years when recruited (2011-2015). We used data from the comprehensive sub-group (n=30,097) to build a retrospective cohort with individual exact matching for age (1:4 ratio). We used Cox proportional hazards models to estimate hazard ratios of new cancer diagnosis with and without a prior stroke.

Results: We respectively included 920 and 3,680 individuals in the stroke and non-stroke groups. We observed a higher incidence of cancer in the first year after stroke that declined afterwards (p-value=0.030). The hazard of new cancer diagnosis after stroke was significantly increased (hazard ratio: 2.36; 95% CI: 1.21, 4.61; p-value=0.012) as compared to age-matched non-stroke

participants after adjustments. The most frequent primary cancers in the first year after stroke were prostate (n=8, 57.1%) and melanoma (n=2, 14.3%).

Conclusions: The hazard of new cancer diagnosis in the first year after an ischemic stroke is about 2.4 times higher as compared to age-matched individuals without stroke after adjustments. Surveillance bias may explain a portion of post-stroke cancer diagnoses although a selection bias of healthier participants likely led to an underestimation of post-stroke cancer risk. Prospective studies are needed to confirm the potentially pressing need to screen for post-stroke cancer.

5.2.4. Introduction

Cancer promotes thromboembolism through inflammation and hypercoagulability, and an ischemic stroke may be the first sign of an occult malignancy.¹³⁵ Early recognition of cancer in stroke survivors represents an opportunity to tailor antithrombotic therapy and offer cancer treatments to improve secondary prevention.¹³⁵ The benefits of routine cancer screening, however, are uncertain, partly because estimates of cancer incidence after stroke are conflicting. Additional research with adjustments for potential confounders is needed to reach valid estimates of post-stroke cancer risk. We conducted a retrospective cohort study to compare the risk of cancer in people who experienced an ischemic stroke to that of the general population, using data from the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA).

5.2.5. Materials and methods

We used the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement to report our work.¹⁵⁷

5.2.5.1. Data source

The CLSA is a large, national population-based cohort study on adult aging. It consists of 51,338 Canadian women and men aged 45-85 years at the time of enrolment, intended to be followed every three years for up to 20 years or death in one of two complementary cohorts (tracking and comprehensive).¹⁹⁷ The comprehensive cohort includes 30,097 participants randomly drawn (mostly using random digit dialing of landline telephones) from people living within 25-50 kilometers of 11 designated data collection sites located in seven Canadian provinces. Participants

were asked to report information relevant to health and aging, such as socio-demographics and prior diagnoses. Exclusion criteria at enrolment included people living in institutions and long-term care facilities, as well as those with physical or cognitive impairments limiting their ability to participate with the study. Recruitment and baseline data collection were completed between 2011 and 2015, while the first follow-up period began in 2015 and ended in 2018. Further details on the study methods are available.¹⁵⁸

5.2.5.2. Data extraction and retrospective cohort

We limited our analyses to data from the comprehensive cohort, as a formal definition of stroke was read to participants during data collection (“when blood flow to a part of the brain stops”) which allowed for a distinction to be made between ischemic and hemorrhagic stroke, while the tracking cohort did not. In addition to stroke, participants were asked to report a prior diagnosis of “ministroke” or transient ischemic attack (TIA). We used the first two questions of the CLSA’s cerebrovascular event algorithm derived from the validated Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS) to ascertain stroke and TIA status in our study.¹⁶² We extracted data from the first follow-up on current age, sex at birth, past alcohol use, self-reported medical diagnoses (including cancer and stroke) and age at the time of diagnosis. Smoking and ethnicity were extracted from the baseline data.

We defined index age in the exposed group as the age of either TIA or stroke and defined that of non-exposed as the age of matching. When both TIA and stroke were reported by a participant (n=128), we only considered the first event. We defined incident cancer as any self-reported diagnosis of a first cancer occurring after the index age, excluding non-melanomatous skin cancers (n=896) given their benign course.¹⁶⁴ Time from stroke to cancer diagnosis was a priori defined as the difference in the self-reported age at the time of cancer and stroke diagnoses, to adequately manipulate interval-censored data.¹⁶⁵ We excluded participants whose age at the time of TIA (n=84), stroke (n=21) or cancer (n=74) was missing. We also excluded individuals reporting cancer before (n=303) or at the same age (n=36) as that of index stroke to exclude pre-stroke cancer, and those without at least one year of follow-up after the index event (n=145).

We built our cohort of exposed and unexposed participants using individual exact matching for age. We randomly sampled each participant from the base cohort without replacement, in chronological order by age at the time of the index event.¹⁶³ For each participant with stroke at a given index age, four unexposed participants without a prior cancer or stroke were drawn from the base cohort.

5.2.5.3. Statistical analyses

We compared baseline characteristics with Student's t-test for continuous variables and chi-squared test for categorical variables. We calculated the cumulative incidence of cancer per 1,000 individuals along with 95% confidence intervals (CI) using the Wilson interval for binomial proportions. We compared the first three years of post-stroke cancer incidence with a theoretical homogeneous distribution using the chi-squared goodness of fit test. We used Cox proportional hazards models to estimate the hazard ratios of new cancer diagnosis with and without a prior stroke. We built three parallel models, each with an alternative dependent variable for time of follow-up (any time, four years, and one year after stroke) as we hypothesized that the risk of cancer would be time-dependent.¹⁶⁶ We identified potential confounders with causal graphs and built a family of three models per dependent variable adjusted for i) demographics alone (sex, ethnicity), ii) demographics plus lifestyle habits (smoking status, alcohol consumption) and iii) demographics and lifestyle habits plus comorbidities (hypertension, diabetes mellitus). We selected the final model for each dependent variable with the Akaike information criterion. We dichotomized the ethnicity variable in our model (white or other) to respect requirements on minimum outcome events per predictor variable.¹⁶⁹ We included index age in our models to adequately account for matching and verified the proportional hazards assumption with graphs and tests based on the Schoenfeld residuals.^{170, 171} We performed sensitivity analyses after excluding people who reported a cognitive decline and those reporting a TIA to reduce misclassification of self-reported diagnoses.¹⁷² We analyzed our data with R Studio (v.1.2) and defined statistical significance as a p-value <0.05.¹⁵⁵

5.2.6. Results

We identified 920 individuals in the stroke group and 3,680 individuals in the age-matched non-stroke group. The stroke group had a significantly higher proportion of common risk factors for stroke (male sex, smoking, hypertension, diabetes mellitus), as well as more frequent comorbidities (myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease; Tableau 3). The index event in the stroke group was either TIA (n=614; 66.7%), stroke (n=252; 27.4%), or both (n=54; 5.9%). The median follow-up after the index stroke event was 10 years in the stroke group (interquartile range [IQR]: 4, 17) and 11 years in the non-stroke group (IQR: 5, 19).

A total of 105 individuals with stroke (11.4%; 95% CI: 9.5, 13.6) and 418 age-matched non-stroke participants (11.4%; 95% CI: 10.4, 12.4) received a new diagnosis of cancer during follow-up, with a median time to diagnosis of 8 (IQR: 4, 17) and 10 years (IQR: 5, 18), respectively. In the first year of follow-up, 14 individuals in the stroke group (1.5%; 95% CI: 0.9, 2.5) and 26 individuals in the non-stroke group (0.7%; 95% CI: 0.5, 1.0) reported a new cancer. As compared to a theoretical homogeneous distribution of cancer diagnoses after stroke, the observed distribution of cancer in the first three years after stroke was uneven (p-value=0.030), with a higher incidence of cancer in the first year that declined thereafter (Figure 6). The most frequent primary cancers diagnosed in the first year of follow-up were prostate (n=8; 57.1% in the stroke group versus n=8; 30.8% in the non-stroke group) and melanoma (n=2; 14.3% versus n=3; 11.5%). Less frequent sites were bladder (n=1; 7.1% versus n=1; 3.8%), non-Hodgkin lymphoma (n=1; 7.1% versus n=2; 7.7%), kidney (n=1; 7.1% versus none) and other (n=1; 7.1% versus n=2; 7.7%).

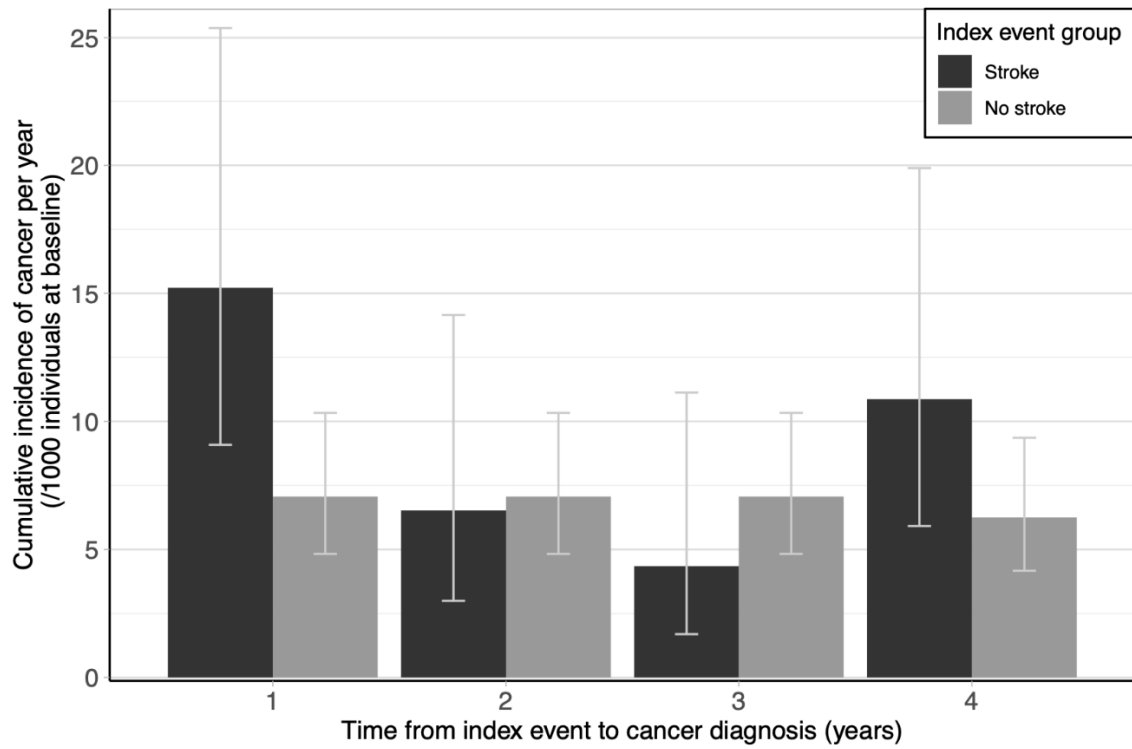
The hazard of cancer in the first year after stroke was significantly higher as compared to people without stroke after adjusting for sex, ethnicity, alcohol use, smoking, hypertension and diabetes mellitus, with a hazard ratio of 2.36 (95% CI: 1.21, 4.61; p-value=0.012). The hazard of cancer was not significantly increased beyond the first year (Tableau 4). Analyses after excluding people with cognitive impairment (71 with stroke and 310 without stroke) yielded similar results (Tableau 5). The association was no longer significant in the first year after excluding TIAs (n=614) and age-matched non-stroke participants (n=2,456), although the hazard ratio point estimates

were similar. Visual inspection and non-significant Schoenfeld residual-based tests supported the assumption of proportional hazards in all models.

Characteristics	Stroke (n=920)	No stroke (n=3,680)	p-value
Age, mean (SD)	58.8 (14.0)	58.8 (14.0)	1
Male sex	508 (55.3)	1,833 (49.8)	0.003
Ethnicity			0.246
White	869 (94.8)	3,510 (95.7)	
African descent	7 (0.8)	17 (0.5)	
Asian	12 (1.3)	71 (1.9)	
Latin American	3 (0.3)	10 (0.3)	
Other	26 (2.8)	59 (1.6)	
Ever smoked ≥1 month	486 (53.0)	1,754 (47.9)	0.007
Ever consumed alcohol	896 (97.4)	3,574 (97.1)	0.739
Hypertension	290 (32.5)	875 (24.3)	<0.001
Diabetes mellitus	137 (15.1)	332 (9.1)	<0.001
Myocardial infarction	51 (5.5)	130 (3.5)	0.007
Chronic obstructive pulmonary disease	53 (5.8)	127 (3.5)	0.002
Chronic kidney disease	29 (3.2)	63 (1.7)	0.008

Numbers refer to n (%) unless otherwise specified. Bold characters indicate a p-value <0.05. Abbreviations: SD, standard deviation.

Tableau 3. Baseline characteristics of participants with and without stroke



Cumulative incidence of cancer per year by index event group. This figure shows the cumulative incidence of cancer (per thousand individuals at baseline) per year after the index event, with 95% confidence intervals.

Figure 6. Cumulative incidence of cancer per year by index event group

Index event	Cancer, n (%)	Hazard ratio, simple model* (95% CI)	p-value	Hazard ratio, adjusted model [†] (95% CI)	p-value
One year after the index event					
Stroke	14 (1.5)	2.17 (1.13, 4.15)	0.020	2.36 (1.21, 4.61)	0.012
No stroke	26 (0.7)	Reference		Reference	
Four years after the index event					
Stroke	34 (3.7)	1.38 (0.93, 2.03)	0.108	1.41 (0.95, 2.09)	0.089
No stroke	101 (2.7)	Reference		Reference	
Any time after the index event					
Stroke	105 (11.4)	1.17 (0.94, 1.45)	0.150	1.20 (0.97, 1.49)	0.096
No stroke	418 (11.4)	Reference		Reference	

*Matched for age. [†]Matched for age and adjusted for sex, ethnicity, alcohol use, smoking, hypertension and diabetes mellitus. Bold characters indicate a p-value <0.05. Abbreviations: CI, confidence interval.

Tableau 4. Cumulative incidence and hazard ratios of cancer diagnosis after stroke

Index event	Exclusion of cognitively impaired participants					Exclusion of transient ischemic attacks				
	Cancer, n (%)	Hazard ratio, simple model* (95% CI)	p-value	Hazard ratio, adjusted model† (95% CI)	p-value	Cancer, n (%)	Hazard ratio, simple model* (95% CI)	p-value	Hazard ratio, adjusted model† (95% CI)	p-value
One year after the index event										
Stroke	13 (1.5)	2.08 (1.06, 4.06)	0.032	2.21 (1.12, 4.39)	0.023	6 (2.0)	2.20 (0.81, 5.95)	0.120	2.35 (0.84, 6.60)	0.104
No stroke	25 (0.7)	Reference		Reference		11 (0.9)	Reference		Reference	
Four years after the index event										
Stroke	32 (3.8)	1.33 (0.89, 1.98)	0.162	1.35 (0.90, 2.02)	0.144	13 (4.2)	1.86 (0.97, 3.57)	0.062	2.08 (1.07, 4.05)	0.032
No stroke	97 (2.9)	Reference		Reference		30 (2.5)	Reference		Reference	
Any time after the index event										
Stroke	97 (11.4)	1.12 (0.90, 1.40)	0.309	1.15 (0.92, 1.44)	0.221	35 (11.4)	1.21 (0.83, 1.74)	0.323	1.26 (0.86, 1.83)	0.230
No stroke	392 (11.6)	Reference		Reference		149 (12.2)	Reference		Reference	

*Matched for age. †Matched for age and adjusted for sex, ethnicity, alcohol use, smoking, hypertension and diabetes mellitus. Bold characters indicate a p-value <0.05. Abbreviations: CI, confidence interval.

Tableau 5. Sensitivity analyses for the cumulative incidence and hazard ratios of cancer diagnosis after stroke

5.2.7. Discussion

In this retrospective age-matched analysis of the CLSA cohort, the hazard of newly diagnosed cancer in the first year following an ischemic stroke is about 2.4 times higher as compared to people without stroke after adjusting for socio-demographics and shared risk factors. This one-year period at risk after stroke supports a phenomenon of reverse causation, whereby some cancers were truly occult at the time of stroke and acted as component cause. Neoplasms may evolve from several months to a few years before they reach a clinically overt phase, and the interval of greater risk of cancer diagnosis after stroke fits a plausible preclinical phase.¹⁶⁸

We identified two published population-based studies that stratified the comparison of cancer risk by year after stroke.^{96, 166} Both found a higher risk of cancer in the first year after stroke that declined afterwards. These studies, however, used external comparators (from Danish registries) and did not control for important confounders. One study only assessed colorectal cancer¹⁶⁶ and the other used data collected before the common use of contemporary diagnostic techniques (1977-1984).⁹⁶ We used, in contrast, an internal comparator which allowed us to control for common risk factors (i.e. sources of confounding bias) and included all cancer types. A more recent cohort study of young people followed up to nine years after a first-ever stroke reported a higher risk of cancer diagnosis overall, although the authors did not explore the risk by time after stroke.¹⁸³

Prostate is the most frequent primary cancer site in both groups of our study in the first year of follow-up. Despite its lower thrombotic potential than other sites such as the pancreas, prostate cancer remains a common cause of cancer-associated thromboses because of its high prevalence in the general population.¹⁹⁸ In a large retrospective cohort study using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program database, the risk of ischemic stroke was significantly increased by about 60% in the first month following a diagnosis of prostate cancer.⁷⁵ In a recent review, genitourinary cancers (including prostate) were the second most commonly reported after stroke (18.3% overall), and the most frequent post-stroke cancer in three studies.¹⁷³ Up to 50% of strokes associated with prostate cancer do not have a determined etiology, a finding that suggests less common causes of stroke may be involved in these

patients.¹³⁶ Non-bacterial thrombotic endocarditis, a common but underdiagnosed cause of cancer-associated cryptogenic stroke, also occurs in prostate cancer.¹³⁷

The strengths of our study include a large, population-based cohort and control for common risk factors in the association of stroke and cancer. Our study, however, has limitations. First, a selection bias likely led to an underestimation of the true association between stroke and cancer. Participants in the CLSA comprehensive cohort needed to be relatively mobile and independent at recruitment, reflected by our high proportion of TIAs (66.7%) as compared to hospital-based cohorts (about 15%).⁹³ People with stroke and occult cancer more often die or have a recurrent stroke as compared to those without cancer, which in combination with independence requirements at inclusion in our study likely led to a depletion of cancer-associated strokes.^{97, 137} People with a TIA preceding an ischemic stroke, on the other hand, do not appear to have a different risk of incident cancer diagnosis as compared to those with an ischemic stroke only.^{166, 199} The exclusion of cancers diagnosed at the same age as stroke and better self-rated general health in the CLSA cohort are additional factors that may explain the lower cancer incidence in the first year after stroke (1.5%) as compared to other prospective studies (up to 5%).²⁰⁰ Second, the relative distribution of cancer types observed in our study needs to be interpreted with caution. The retrospective design of the study likely led to a depletion of aggressive malignancies with a higher mortality and may explain the absence of pancreas adenocarcinomas in both study groups. Third, a recent stroke or TIA increases the likelihood of a medical contact that may lead to a diagnosis of cancer unrelated to stroke. This surveillance bias would manifest as an increased proportion of cancers diagnosed after stroke. Participants of the CLSA comprehensive cohort, however, report higher socioeconomic status overall than the general population, which is associated with greater cancer screening utilization in the community and lowers the potential effect of a surveillance bias in our study.^{201, 202} Fourth, diagnoses were all self-reported and therefore prone to errors in classification. A diagnostic accuracy study of the QVSFS, however, found a high specificity (99%) and a moderate sensitivity (79%) for self-reported strokes as compared to history and examination by an experienced neurologist.¹⁶² Self-reported TIAs also had a high specificity (97%), but a lower sensitivity (45%).¹⁶² When compared to medical records, the combination of self-reported strokes and TIAs has a high

specificity (99%) and a moderate sensitivity (78%) for ischemic cerebrovascular events.²⁰³ The effect of this bias on our results was likely small as the hazard ratio point estimates were similar after excluding TIAs, although the few participants left in the analyses yielded non-significant results.

5.2.8. Conclusion

In this retrospective cohort study from the CLSA, we found that the one-year risk of a new cancer diagnosis is about 2.4 times higher in people with an incident ischemic stroke as compared to those without a history of stroke. Additional research is needed to determine whether cancer screening tests after ischemic stroke are warranted, and in which sub-populations.

5.2.9. Statements

Acknowledgement: This research was made possible using the data collected by the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). Funding for the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA) is provided by the Government of Canada through the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) under grant reference: LSA 94473 and the Canada Foundation for Innovation. This research has been conducted using the CLSA Baseline Tracking Dataset version 3.4, Comprehensive Baseline Dataset version 4.0, Follow-up 1 Tracking Dataset version 1.0, Comprehensive Follow-up 1 Dataset version 1.0, under Application ID 190243. The CLSA is led by Drs. Parminder Raina, Christina Wolfson and Susan Kirkland.

Statement of Ethics: Subjects involved in the CLSA study have given their written informed consent, and our institutional Research Ethics Board approved this secondary analysis.

Disclosure Statement (Conflict of Interest Statement): BR reports no potential conflicts of interest. MRK reports unrestricted educational grants from UCB and Eisai, and research grants from UCB and Eisai. LCG reports speaker fees and advisory board honoraria from Bayer, BMS Pfizer and Servier, and investigator-initiated funding from Servier.

Funding Sources Statement: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclaimer Statement: The opinions expressed in this manuscript are the authors' own and do not reflect the views of the CLSA.

Data Availability Statement: Data are available from the CLSA (www.clsa-elcv.ca) for researchers who meet the criteria for access to de-identified CLSA data.

Statement of Authorship: All authors contributed to the design, data preparation, analyses, interpretation and writing of the manuscript.

Chapitre 6 – Discussion

6.1. Fréquence et caractéristiques du cancer occulte en AVC ischémique

6.1.1. Fréquence et durée de suivi

Dans notre revue, l'incidence de nouveau diagnostic de cancer après un AVC était de 13,6 par millier dans les études avec <1 an de suivi et de 49,5 par millier dans celles avec 1-5 ans de suivi. Les études avec un suivi de >5 ans n'ont pas été combinées dans une méta-analyse en raison de l'hétérogénéité de leur durée de suivi (6-22 ans). Ces résultats supportent que la fréquence de diagnostic de cancer post-AVC est faible dans l'ensemble, soit environ 1,4% dans la première année et environ 5,0% dans les cinq premières années.

6.1.2. Fréquence augmentée avec tests dédiés à la recherche de cancer

Dans notre revue, les études rapportant au moins une imagerie corporelle non neurologique (excluant l'échocardiographie) chez tous les individus avec AVC observaient une incidence de nouveau diagnostic de cancer significativement plus élevée par rapport aux études n'en rapportant pas. Pour les études avec un suivi de <1 an, l'incidence était de 39,2 par millier avec imagerie par rapport à 7,2 par millier sans imagerie, alors qu'elle était respectivement de 11,0 par millier contre 2,1 par millier pour les néoplasies hématologiques.

Nous avons constaté une grande hétérogénéité de tests offerts aux patients rapportés dans les études de notre revue. Certaines études ont rapporté des tests sanguins (p.ex., antigène prostatique spécifique),⁹³ des tests de dépistage de cancer ciblés (p.ex., recherche de sang occulte dans les selles)⁹³ ou une mise à jour des dépistages appropriés pour l'âge et le sexe.¹⁷⁷ D'autres études n'ont pas rapporté les investigations effectuées pour la recherche étiologique d'AVC ou de cancer.^{179, 204, 205} L'évaluation étiologique de l'AVC n'était généralement pas standardisée et laissée aux médecins traitants.^{94, 95, 137, 179, 195, 199, 204-206} Les études rapportant des investigations étiologiques de l'AVC incluaient pourtant toutes au moins une imagerie vasculaire et une étude du rythme cardiaque tel que recommandé.²⁰⁷ Cette observation traduit l'hétérogénéité des

pratiques individuelles et le manque de recommandations quant à l'indication et à la manière de rechercher un cancer occulte en AVC ischémique.

La fréquence plus élevée de nouveau diagnostic de cancer dans les études rapportant au moins une imagerie corporelle non neurologique chez tous les individus suggère que le cancer actif demeure couramment non diagnostiqué après un AVC. Une partie des cancers actifs non diagnostiqués échappent à l'évaluation étiologique de routine après un AVC ischémique.

Ces résultats sont limités par la définition restreinte des tests dédiés à la recherche de cancer que nous avons employée. Nous n'avons pas considéré les tests non radiologiques pour simplifier nos analyses, bien qu'ils aient pu contribuer à augmenter la probabilité de détecter un cancer. Nous n'avons considéré que l'imagerie pour définir un test dédié à la recherche de cancer puisqu'elle est rapportée de façon plus uniforme entre études et qu'elle peut révéler des anomalies suggestives de néoplasie solide ou hématologique.¹⁵⁴

6.1.3. Fréquence augmentée en AVC cryptogénique

Dans notre revue, nous avons identifié deux études de cohorte hospitalière d'individus avec AVC cryptogénique et suivi de <1 an. L'incidence de nouveau diagnostic de cancer était significativement plus élevée dans ces deux études (62,0 par millier) par rapport à celles incluant toute étiologie d'AVC (9,6 par millier). Pour un suivi de 1-5 ans, une seule étude d'individus avec AVC cryptogénique a rapporté une fréquence de 53,2 par millier qui n'était pas significativement supérieure aux études avec toute étiologie (66,5 par millier), sans source embolique (41,0 par millier) ou athérosclérotique (40,0 par millier). Ces résultats suggèrent que l'AVC cryptogénique est associé à une probabilité plus élevée de cancer occulte et supportent les observations faites dans certaines cohortes quant à la fréquence plus élevée de cancer actif en AVC cryptogénique.^{91,}

112, 126, 208

Cette conclusion est limitée par le devis des études restreintes aux AVC cryptogéniques.^{94,}
⁹⁵ Ces études étaient rétrospectives, monocentriques et avaient une petite taille d'échantillon. Une surveillance plus étroite pour des signes de cancer, suggérée par la mesure des d-dimères et du fibrinogène dans les deux études et par la recherche de sang occulte dans les selles dans une étude, a pu contribuer à la différence de fréquence au-delà de l'étiologie de l'AVC.

6.1.4. Caractéristiques du cancer : primaire, stade et histopathologie

Les caractéristiques des cancers diagnostiqués après un AVC sont influencées par les propriétés prothrombotiques associées au primaire, au stade et au type histopathologique du cancer.

6.1.4.1. Primaire du cancer

Les primaires observés en thrombose associée au cancer ont généralement une distribution relative similaire à celle retrouvée dans la population générale.¹⁹⁸ On retrouve fréquemment chez les hommes le cancer colorectal, de la prostate et du poumon et chez les femmes le cancer du sein, du poumon et de l'ovaire.¹⁹⁸ Par exemple, le cancer de l'estomac était le plus fréquent après un AVC (18% des cancers) dans une étude coréenne, un pays où le cancer de l'estomac est également le plus fréquent dans la population générale.¹³³ Dans une étude du Danemark, les primaires les plus fréquents dans la population générale étaient également les plus fréquents chez les individus avec cancer occulte et AVC (poumon, prostate et colon).²⁰⁹

Toutefois, certains cancers sont associés à un potentiel thromboembolique plus élevé. Le risque d'AVC dans le premier mois du diagnostic de cancer est plus élevé pour les primaires du poumon, du pancréas et colorectal.⁷⁵ Dans une cohorte d'individus avec AVC cryptogénique et cancer actif, le primaire le plus fréquent était le pancréas suivi des cancers gynécologiques et du poumon.¹⁰⁰ Dans notre revue systématique, les cancers les plus fréquemment rapportés étaient des primaires du tractus gastro-intestinal, du pancréas, du foie et des voies hépatobiliaires (26%), alors qu'ils étaient les plus fréquents dans 10 études sur 19. Ces résultats suggèrent qu'une partie importante des cancers diagnostiqués après l'AVC ont généralement un potentiel prothrombotique élevé et supporte leur contribution causale.

a) Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate était le site primaire le plus fréquent dans la première année de suivi de notre étude de cohorte dans les groupes AVC et sans AVC. Le cancer de la prostate est une cause fréquente de thrombose associée au cancer en raison de son incidence élevée dans la population générale.^{67, 198} Le cancer de la prostate a généralement un potentiel prothrombotique moins élevé que d'autres sites comme le pancréas et le poumon,¹⁹⁸ mais augmente tout de même de manière significative le risque d'évènement vasculaire. Dans une grande étude de cohorte

rétrospective du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results*, le risque d'AVC ischémique était significativement augmenté d'environ 60% dans le premier mois suivant le diagnostic du cancer de la prostate.⁷⁵ Dans notre revue systématique, les cancers génito-urinaires (incluant la prostate) étaient les deuxièmes plus communs après un AVC (18%) et les plus fréquents dans trois études de cancer post-AVC. Jusqu'à 50% des AVC associés au cancer de la prostate n'ont pas d'autre étiologie déterminée, ce qui suggère que des mécanismes thromboemboliques moins fréquents tel qu'observés en cancer pourraient être impliqués chez ces patients.¹³⁶ Par exemple, l'endocardite marantique, une cause commune, mais fréquemment sous-diagnostiquée en AVC cryptogénique associé au cancer, est observée en cancer de la prostate.¹³⁷

6.1.4.2. Stade du cancer

Le stade du cancer exerce une modification d'effet importante du type de cancer sur le risque thromboembolique artériel. Le risque de thromboembolie artérielle augmente avec le stade du cancer et est le plus élevé chez les patients avec un cancer de stade III ou IV.⁷⁵ Par contre, même les individus avec un cancer de stade I ont un risque supérieur d'événement.⁷⁵ Le potentiel prothrombotique des cancers avancés est également suggéré par l'élévation de certains marqueurs d'activation de la cascade de la coagulation, comme les d-dimères.²¹⁰ Dans une cohorte rétrospective de patients avec cancer actif ayant survécu à un AVC ischémique, la majorité des patients avaient des métastases systémiques au moment de leur AVC (69%).⁸³ Dans notre revue, le stade de cancer était rapporté dans 10 études avec une proportion médiane de métastases systémiques au diagnostic de 65%. La proportion élevée de maladies avancées au moment de l'AVC supporte la contribution étiologique du cancer à l'AVC et pourrait suggérer, dans le modèle du *lower-stage-at-diagnosis* de Connor,²¹¹ qu'une partie des individus avec AVC et cancer occulte non avancé ne sont pas diagnostiqués en temps opportuns.

6.1.4.3. Type histopathologique du cancer

L'adénocarcinome confère un potentiel prothrombotique plus élevé par rapport aux autres types histopathologiques. Certains adénocarcinomes ont la capacité à produire et de relâcher dans la circulation de la mucine, une molécule prothrombotique pouvant activer les plaquettes et

l'endothélium.¹⁰⁶ Dans une cohorte de patients avec cancer actif et connu traités dans un centre tertiaire de cancérologie et ayant survécu à un premier AVC ischémique, la majorité des cancers étaient des adénocarcinomes (60%).⁸³ L'adénocarcinome était également associé de manière indépendante au risque de récurrence d'évènement thromboembolique.⁸³ Dans notre revue systématique, les quatre études ayant rapporté un type histopathologique de cancer avaient une prédominance d'adénocarcinomes (médiane : 66%). Dans l'étude de Guo et al,²¹² les trois quarts des patients avec AVC et cancer occulte avaient un adénocarcinome. La proportion élevée d'adénocarcinomes, possédant un haut potentiel thromboembolique, supporte la contribution du cancer comme cause composante de l'AVC ischémique chez au moins une partie des patients.

6.2. Comparaison de fréquence de nouveau diagnostic de cancer post-AVC avec d'autres populations

Dans notre revue, six des 12 études ayant comparé la fréquence de diagnostic de cancer après un AVC à celle d'une autre population ont observé une fréquence plus élevée de cancer dans le groupe AVC avec un suivi de 1-12 ans.^{96, 97, 183-186} Toutes ces études ont contrôlé pour l'âge ou le sexe, mais aucune n'a contrôlé pour des facteurs de confusion importants comme le tabagisme.¹⁸⁶

Les études n'ayant pas observé d'association positive de l'AVC avec le diagnostic de cancer avaient en commun l'observation du diagnostic de cancer sur un plus long intervalle, de 10-33 ans. Dans l'étude de Sealy-Jefferson et al,¹⁹¹ les femmes post-ménopausées ayant survécu à un AVC avaient un risque instantané de cancer à long terme inférieur à celles sans AVC après ajustements. Une observation similaire a été rapportée par Chen et al.¹⁹¹ Ces deux auteurs ont suggéré que le changement d'habitudes de vie néfastes pouvait réduire le risque de cancer après un AVC.

6.3. Intervalle entre les diagnostics d'AVC ischémique et de cancer

6.3.1. Principe d'intervalle d'observation

L'incidence de nouveau diagnostic de cancer peu après l'AVC est souvent considérée comme une variable de substitution (ou proxy) pour la prévalence de cancer occulte au moment de l'AVC. Des données de programmes de dépistage de cancer supportent qu'un cancer puisse évoluer pendant plusieurs mois avant de devenir symptomatique.^{167, 168} La plupart des études qui rapportent une incidence de cancer stratifiée par durée de suivi définissent un intervalle d'intérêt d'un an après l'AVC pour supporter la présence du cancer au moment de l'AVC.^{96, 166, 187, 209, 213} Un délai plus long diminue la probabilité que le cancer diagnostiqué après l'AVC ait été actif au moment de l'AVC. Certains auteurs ont recours à une définition plus conservatrice (p.ex., <6 mois) pour limiter la contamination par des cancers absents au moment de l'AVC.²¹²

6.3.2. Revue systématique

Les résultats de notre revue suggèrent qu'une proportion élevée des cancers sont diagnostiqués peu après l'AVC. Dans l'étude coréenne de Kwon et al,¹³⁸ l'intervalle moyen était de 31 jours pour une durée de suivi totale de six mois. Deux études avec un suivi de 18 et 24 mois ont observé la moitié des nouveaux diagnostics de cancer à l'intérieur des six et 8 premiers mois, respectivement.^{192, 193} Deux autres études avec un suivi plus long ont observé une incidence de diagnostic de cancer significativement plus élevée dans la première année après l'AVC par rapport à la population générale qui n'était plus significative au-delà de la première année.^{96, 166} Deux études ont également observé une fréquence plus élevée d'AVC dans les trois à cinq mois avant le diagnostic du cancer.^{187, 194}

6.3.3. Publications après la revue systématique

Dans deux études de registres danois évaluant le cancer occulte en AVC publiées après notre revue systématique, la plupart des nouveaux diagnostics de cancer observés après une année de suivi survenaient peu après l'AVC.^{209, 214} Environ la moitié des nouveaux diagnostics de cancer posés dans l'année suivant l'AVC le sont dans les trois premiers mois.^{209, 214} Dans la première semaine suivant l'AVC, les hommes et les femmes reçoivent respectivement quatre et sept fois

plus de diagnostics de cancer que la population générale au Danemark.²⁰⁹ Ces nouvelles données supportent les conclusions de notre revue systématique et de notre étude de cohorte.

6.3.4. Étude de cohorte

Nous avons observé dans l'étude de cohorte un risque instantané significativement plus élevé dans la première année de suivi après l'AVC par rapport au groupe sans AVC qui chutait par la suite et n'était plus significatif au-delà de la première année. Ce risque variant avec le temps suggère que les individus ayant survécu à un AVC ischémique ont seulement un risque augmenté de diagnostic de cancer peu après l'évènement et supporte la contribution causale de certaines tumeurs.

6.4. Facteurs associés au cancer occulte en AVC ischémique

Nous avons identifié 13 études qui ont testé l'association de 61 variables avec le diagnostic de cancer post-AVC ischémique. Nous discutons de l'implication clinique des principaux facteurs d'intérêt, incluant les 24 variables avec une association (positive ou négative) statistiquement significative dans au moins une étude de la revue.

6.4.1. Définition de la population d'intérêt

Nous avons restreint notre revue systématique et nos discussions aux individus présentant un AVC ischémique dans le contexte d'un cancer occulte afin d'assurer la généralisabilité de nos résultats à cette population. Il est cependant important de délimiter deux populations étudiées en AVC ischémique associé au cancer. Certains auteurs les combinent pour étudier les indices de cancer occulte en AVC ischémique, bien qu'à notre avis elles demeurent distinctes sur les plans physiopathologique et clinique.^{95, 195}

La première population est composée d'individus avec AVC et cancer connu, alors que la seconde est constituée d'individus avec AVC et cancer occulte. La définition opérationnelle d'un cancer actif et connu inclut généralement un diagnostic ou toute forme de traitement dans les six derniers mois. Cet intervalle est basé sur le risque de thrombose associée au cancer, maximal dans les 3-6 mois suivant le diagnostic,⁷⁹ mais cette définition peut aller jusqu'à cinq ans ou plus selon les auteurs.^{133, 200} Nous voyons deux raisons principales d'identifier les facteurs cliniques

qui distinguent l'AVC associé au cancer de l'AVC sans cancer. La première implique l'évaluation physiopathologique. Par exemple, des marqueurs d'hypercoagulabilité élevés et moins d'étiologies conventionnelles en AVC associé au cancer supportent la contribution de causes emboliques occultes, comme l'endocardite marantique. La deuxième implique l'évaluation de la causalité. Les biomarqueurs d'AVC cryptogénique associé au cancer peuvent être utilisés chez des individus avec AVC et cancer en plus d'une autre cause identifiée (p.ex., fibrillation auriculaire) pour stratifier la contribution du cancer à l'AVC.¹⁹⁵ Des indicateurs d'hypercoagulabilité paranéoplasique pourraient suggérer une contribution du cancer, en plus de l'autre mécanisme conventionnel.

Les résultats générés par l'étude d'AVC associé au cancer connu ne devraient généralement pas être utilisés pour l'identification de cancer occulte, sinon de manière prudente. En effet, les traitements du cancer, dont la chimiothérapie et la chirurgie, peuvent modifier la sensibilité et la spécificité de biomarqueurs étudiés dans une population avec cancer connu par rapport à une population avec cancer occulte.⁹⁵ Les patients avec cancer connu et AVC pourraient également différer des patients avec cancer occulte sur le plan de leurs comorbidités.²⁰⁴ Finalement, la sélection de patients avec AVC et diagnostic de cancer pour étudier les facteurs associés au cancer occulte en AVC peut introduire un biais d'incidence-prévalence.^{176, 200}

6.4.2. Sociodémographie

6.4.2.1. Âge

L'âge avancé est le facteur de risque le plus important en cancer.⁶⁷ Plusieurs études de notre revue ont reproduit l'association entre l'âge avancé et le cancer occulte en AVC ischémique. Dans l'étude de Selvik et al,¹³⁶ chaque incrément d'une année de vie au moment de l'AVC était associé à une augmentation du risque de cancer occulte d'environ 4% après ajustement pour des facteurs de risque communs. Dans l'étude de Uemura et al,⁹³ l'âge médian au moment de l'AVC était significativement supérieur d'environ quatre années en présence de cancer occulte (77 versus 73 ans). Deux études publiées après notre revue supportent également la contribution de l'âge avancé dans la probabilité de cancer occulte en AVC. Un âge avancé était associé à une

augmentation de l'incidence de diagnostic de cancer dans l'année suivant un AVC,²⁰⁹ alors que le risque de nouveau diagnostic de cancer était accru de 27% par gain de 10 années de vie.²¹⁴

Nous n'avons pas identifié de seuil de discrimination optimal d'âge pour le cancer occulte en AVC. Toutefois, dans l'étude de registre danois de Tybjerg et al,²⁰⁹ la fréquence de cancer occulte en AVC augmentait graduellement à partir de 40 ans et atteignait un pic à 70-80 ans (femmes : 35,6/1000 individus; hommes : 42,4/1000 individus) pour ensuite diminuer. Dans une cohorte d'AVC ischémiques du jeune adulte (15-49 ans), plus d'un cancer sur 10 a été observé chez les individus âgés de 40-49 ans (92%) alors qu'ils ne représentaient que 68% des individus de la sous-cohorte sans cancer post-AVC.¹⁴⁰ Dans la population générale, le risque de diagnostic de cancer augmente drastiquement après l'âge de 40 ans.⁶⁷ Ces données suggèrent que la probabilité prétest de cancer occulte en AVC ischémique augmente à partir de 40 ans pour atteindre un pic vers 70-80 ans. L'âge avancé pourrait être un indice utile pour discriminer les individus avec AVC et cancer occulte, mais la validité de ce marqueur demeure inconnue.

6.4.2.2. Sexe

Plusieurs études de cohortes populationnelles rapportent une incidence plus élevée ainsi qu'un pronostic moins favorable chez les hommes pour la majorité des types de cancer.⁶⁸ Les cancers avec le plus grand ratio de taux d'incidence homme/femme sont le sarcome de Kaposi, le mésothéliome ainsi que les cancers du larynx et du foie.⁶⁸ Sur les neuf études de notre revue ayant évalué l'association du sexe avec la fréquence de cancer occulte en AVC ischémique, une seule a observé une proportion plus élevée d'hommes chez les individus avec cancer occulte (72%) par rapport ceux sans cancer (62%).⁹⁷ Dans la cohorte populationnelle danoise de Tybjerg et al,²⁰⁹ les hommes avaient un risque 25% supérieur aux femmes de nouveau diagnostic de cancer dans l'année suivant un AVC, mais sans ajustement pour des facteurs de confusion comme le tabagisme. Ces résultats pourraient suggérer que les hommes ont un risque plus élevé de diagnostic de cancer post-AVC. Il demeure incertain si le sexe devrait modifier la probabilité prétest de cancer occulte en AVC, puisque ces observations proviennent de deux études isolées n'ayant pas contrôlé pour d'autres facteurs de risque de cancer associés au sexe et au cancer.

6.4.2.3. Origine ethnique

Une seule étude a observé une prévalence plus élevée d'origine ethnique blanche et moins élevée de descendance africaine chez les individus avec AVC et cancer occulte par rapport à ceux sans cancer.⁹⁷ Cependant, la plupart des cancers rapportés dans cette étude étaient de primaire cutané (35%), dont l'incidence est plus élevée chez les personnes avec une couleur de peau claire.²¹⁵ La probabilité de lien causal entre des cancers cutanés non-mélanomes et un AVC est généralement moins élevée en raison de leur faible potentiel prothrombotique.¹⁶⁴ Aucune des autres études de la revue systématique n'a testé l'association de l'origine ethnique avec le risque de cancer post-AVC.

6.4.3. Habitudes de vie et poids

6.4.3.1. Tabagisme

Une histoire de consommation de tabac était associée au cancer post-AVC dans cinq études sur huit de la revue. Deux de ces études ont observé une association statistiquement significative après ajustement pour d'autres variables associées au cancer et au tabagisme, comme l'âge.^{136, 192} Le tabagisme actif ou ancien augmente le risque de plusieurs cancers. Les cancers du poumon ainsi que de la tête et du cou sont le plus fortement associés à l'exposition au tabac, avec un risque dose-dépendant.²¹⁶ Les autres cancers fréquents et associés au tabagisme incluent le cancer de l'estomac, colorectal, du foie, du pancréas, de la vessie, du rein et du col de l'utérus.²¹⁶ Dans une étude de registres populationnels danois publiée après notre revue systématique, le risque de nouveau diagnostic de cancer pulmonaire dans la première année suivant un AVC était multiplié par sept chez les fumeurs actifs et par 1,7 chez les anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs à vie.²¹⁴ Cette association était également observée pour tout type de cancer dans une étude de registre danoise similaire.²⁰⁹ Andersen et al¹⁶⁴ ont également rapporté un risque d'AVC dans l'année précédant le diagnostic de cancer plus élevé pour les huit tumeurs associées au tabagisme les plus communes par rapport aux autres tumeurs.

6.4.3.2. Consommation d'alcool

Dans l'étude d'Aarnio et al,¹⁴⁰ la prévalence de consommation excessive d'alcool (*heavy drinking*) était près de trois fois plus élevée chez les individus avec cancer post-AVC par rapport à ceux sans

cancer. Les cancers les plus fréquents dans cette étude provenaient du tractus gastro-intestinal et de la sphère tête/cou (20%). Bien que l'AVC soit également associé à la consommation excessive d'alcool, l'effet dose-dépendant de l'excès d'alcool sur le cancer, particulièrement pour les primaires fréquemment observés dans l'étude, pourrait expliquer cette observation.^{217, 218} Bentsen et al²¹⁹ ont toutefois rapporté une proportion deux fois moins élevée de consommation excessive d'alcool chez des individus avec lésion pulmonaire suspecte de cancer et AVC. Dans cette étude, 12 des 20 lésions suspectes de cancer se sont avérées bénignes et seuls des primaires pulmonaires étaient observés, dont l'association avec la consommation excessive d'alcool est tout au plus faible.^{217, 218} Cinq autres études avec différentes mesures d'exposition à la consommation d'alcool n'ont pas observé d'association avec le cancer occulte.^{91, 97, 192, 209, 214}

6.4.3.3. Poids

L'adiposité à l'âge adulte est un facteur de risque reconnu par le *World Cancer Research Fund* pour 12 cancers, incluant le cancer colorectal, du sein et de la prostate. Gon et al⁹⁴ ont rapporté un IMC significativement inférieur chez les patients avec AVC cryptogénique et cancer occulte par rapport à ceux sans cancer occulte. Cette observation reflète plausiblement une causalité inversée entre un faible IMC et le diagnostic de cancer, dans laquelle la cachexie induite par le cancer précède sa découverte. Le site colorectal et le stade avancé sont deux caractéristiques du cancer associées à la cachexie.²²⁰ Or, dans cette étude, le site primaire le plus fréquent était le cancer colorectal (25%) et la majorité des patients avaient un stade III ou IV (58%). Le mécanisme de cachexie induite par le cancer est supporté par le score de dénutrition plus élevé chez les patients avec AVC et cancer occulte par rapport à ceux avec AVC sans cancer.²¹² L'étude de Gon et al⁹⁴ est également la seule à avoir rapporté une albumine inférieure, un indicateur de dénutrition, en présence de cancer occulte. Une autre étude n'a pas rapporté de différence d'IMC chez les patients avec ou sans cancer post-AVC, mais le principal primaire observé était cutané (35%).⁹⁷ Deux autres études n'ont pas rapporté d'association entre l'obésité et le cancer post-AVC, sans mesure plus détaillée d'adiposité.^{166, 192}

6.4.4. Antécédents médicaux

6.4.4.1. Maladies chroniques

La plupart des articles ayant recensé des prédictors de cancer occulte en AVC ischémique ont testé l'association d'une ou plusieurs comorbidités. Aucune étude n'a rapporté d'association négative entre le cancer occulte en AVC et l'hypertension,^{91, 93, 94, 97, 136, 140, 166, 192, 209, 214} le diabète,^{91, 93, 94, 97, 136, 140, 166, 192, 219} la dyslipidémie^{91, 93, 94, 140, 166, 192, 219} ainsi que la maladie coronarienne,^{91, 97, 136, 140, 192} vasculaire périphérique,¹⁴⁰ pulmonaire (tout type)^{97, 192} ou rhumatologique.¹⁶⁶ Les patients avec cancer occulte étaient cependant davantage nombreux à avoir des diagnostics préalables de maladie pulmonaire obstructive chronique,¹⁶⁶ d'insuffisance cardiaque⁹⁷ et d'insuffisance rénale.¹⁹² Un diagnostic de diabète augmentait également le risque de nouveau diagnostic de cancer après un AVC d'environ 25%.²⁰⁹ Certains auteurs ont suggéré que l'absence de maladies chroniques en AVC ischémique devrait augmenter la probabilité prétest de cancer occulte.¹³⁷ L'ensemble de nos données suggère cependant que l'absence de facteur de risque vasculaire conventionnel n'est pas un bon prédicteur de cancer occulte.

6.4.4.2. Récidive d'AVC ischémique

Les individus avec cancer actif et connu ont généralement un risque de récurrence d'AVC ischémique plus important après un premier événement. Dans une étude chez des patients avec cancer connu, le risque de récurrence d'AVC ischémique après un premier événement était de 7 % à un mois, 13% à trois mois et 16% à six mois.⁸³ Certaines études suggèrent que le risque de récurrence d'AVC ischémique est élevé après un premier événement avec un cancer occulte.¹³⁷⁻¹³⁹ Une seule étude a observé une prévalence d'AVC ischémique ancien légèrement plus élevée chez les individus avec cancer occulte (24%) par rapport à ceux sans cancer (14%).¹³⁶ D'autres études avec groupe comparateur sans cancer n'ont pas reproduit cette observation.^{83, 91, 94, 140, 219} L'étendue des valeurs de prévalence d'antécédent d'AIT chez les individus avec AVC ischémique et cancer occulte était de 11 à 30 % dans les articles de notre revue et n'était toutefois pas supérieure chez les individus avec cancer occulte par rapport à ceux sans cancer.^{93, 140, 166, 219} Ces données limitées suggèrent que les individus se présentant avec un AVC récidivant pourraient avoir une probabilité plus élevée de cancer sous-jacent.

6.4.4.3. Cancer (non actif)

Un antécédent de cancer considéré non actif au moment de l'AVC peut indiquer une probabilité plus élevée de cancer occulte, soit par récurrence du cancer initial, soit par les mêmes facteurs de risque favorisant une seconde tumeur. Cette association a été observée dans deux études.^{192, 214} Il est cependant important de considérer des complications associées au traitement de la première tumeur, dont la sténose d'artère cervicale induite par la radiation de cancer de la tête et du cou.⁸²

6.4.5. Caractéristiques de l'AVC

6.4.5.1. Imagerie cérébrale

Dans les études d'AVC ischémique et cancer actif, l'atteinte simultanée des territoires vasculaires antérieurs (bilatéral) et du territoire postérieur est fréquemment citée comme un signe discriminant et appelée signe des trois territoires (*three territory sign*).²²¹ Dans notre revue systématique, deux études ont observé que l'atteinte de plus d'un territoire vasculaire était plus fréquente à l'imagerie cérébrale en AVC avec cancer occulte qu'en absence de cancer.^{94, 195} Chez les 22 patients avec AVC cryptogéniques et d-dimères élevés rapportés par Kim et al,⁹⁵ l'ensemble des 10 patients qui présentaient des lésions ischémiques multiples impliquant plus d'un territoire vasculaire (antérieur et postérieur, ou antérieur bilatéral) avaient un cancer occulte. Chez les 12 autres patients, dont aucun n'avait de lésions multiples dans plus d'un territoire vasculaire, aucun cancer n'a été retrouvé. Dans l'étude de Guo et al,²¹² 92% des patients avec cancer occulte avaient des lésions dans plus d'un territoire vasculaire, dont la présence avait une sensibilité de 92% et une spécificité de 65% pour le cancer occulte.

6.4.5.2. Étiologie et fibrillation auriculaire

L'absence d'étiologie déterminée après un bilan vasculaire standard pourrait augmenter la probabilité de cancer occulte. La proportion d'étiologie indéterminée (cryptogénique ou bilan incomplet) avec cancer occulte dans une petite cohorte hospitalière de Cocho et al⁹¹ était de 62%, supérieure à celle observée sans cancer (24%). Toutefois, d'autres études avec un bilan complet et de plus grandes tailles n'ont pas reproduit cette association.^{136, 140, 192} La proportion médiane d'étiologie cryptogénique ou indéterminée dans les huit études ayant rapporté une classification

TOAST dans notre revue était de 32,9% (écart interquartile : 20,0 à 48,9%). Dans une étude sans comparateur, la proportion d'AVC sans étiologie à l'exception du cancer était de 80%.¹⁷⁶

Il demeure important de considérer le cancer occulte chez les patients avec étiologie déterminée. L'inflammation associée au cancer pourrait contribuer à la pathologie atriale observée en fibrillation auriculaire et favoriser la formation de caillot dans l'appendice auriculaire gauche en présence de fibrillation.⁵⁶ Plusieurs études ont observé une incidence de fibrillation auriculaire supérieure chez les individus avec cancer actif.²²² La prévalence de fibrillation auriculaire dans les cohortes hospitalières d'AVC avec cancer occulte de notre revue était de 5 à 29%, mais ne différait pas de la prévalence chez les individus sans cancer.^{91, 93, 136, 140, 192, 219} Toutefois, dans une étude de cohorte populationnelle danoise, les individus avec AVC ischémique et un antécédent de fibrillation auriculaire avaient un taux d'incidence de cancer colorectal légèrement supérieur à la population générale (taux d'incidence standardisé=1.17; IC 95% : 1,02-1,33).¹⁶⁶ Il demeure incertain si la présence de fibrillation auriculaire augmente la probabilité prétest de cancer occulte, mais ces données suggèrent que la fibrillation auriculaire n'est probablement pas un bon prédicteur de cancer occulte. Ces données renforcent également l'importance de considérer la présence de cancer occulte chez tout patient avec AVC ischémique, même si une autre étiologie probable a été identifiée.

6.4.6. Biomarqueurs sanguins

6.4.6.1. Protéine C-réactive

La CRP est une protéine de phase aiguë principalement libérée dans le sang par les hépatocytes en réponse à la présence de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 6 et l'interleukine 1 β .²²³ Elle peut être élevée en cancer, en athérosclérose et en AVC aigu. Nous avons recensé dans notre revue systématique cinq études ayant observé une association entre les niveaux initiaux de CRP et le diagnostic de cancer occulte. Dans l'étude de Cocho et al,⁹¹ les patients avec AVC de cause indéterminée et cancer occulte avaient des niveaux de CRP plus élevés que ceux sans cancer occulte (moyenne : 17,7 versus 4,8 mg/L), avec un seuil de discrimination optimal de 20 mg/L (sensibilité : 75%, spécificité : 96%). Cette association était aussi observée dans d'autres études comprenant toute cause d'AVC.^{136, 195} Il est possible que les niveaux supérieurs de CRP

observés en présence de cancer occulte soient un marqueur de l'activité inflammatoire néoplasique.²²⁴ Il est peu probable que la sévérité de l'AVC avec cancer occulte explique seule l'association entre la CRP et le cancer. Bien que le pronostic soit généralement davantage défavorable en présence d'un cancer occulte,⁹⁷ la sévérité initiale^{91, 97, 136, 140, 192, 219} et la taille de l'infarctus¹⁴⁰ ne sont pas supérieurs. La fréquence de complication infectieuses en AVC avec cancer occulte, bien que le cancer soit associé à un état d'immunosuppression relative et à un risque d'infection plus élevé,²²⁵ n'apparaît pas supérieure et n'explique probablement pas l'élévation de la CRP. L'incidence de pneumonie d'aspiration ou de dysphagie après l'AVC n'était pas différente avec un cancer occulte.⁹¹ Les niveaux de plaquettes, de globules blancs, de glucose et la température à l'admission, qui peuvent être élevés en présence d'infection, n'étaient pas associés au cancer occulte dans les deux études ayant rapporté ces mesures.^{136, 192}

6.4.6.2. Fibrinogène, monomères de fibrine, d-dimères et autres mesures de statut hémostatique

Le fibrinogène, les monomères de fibrine et les d-dimères sont des composantes majeures de la voie commune de l'hémostase secondaire et de la lyse endogène des caillots.¹¹⁴ Leurs niveaux sanguins sont considérés comme des marqueurs de statut hémostatique et sont fréquemment utilisés dans l'approche diagnostique à la thromboembolie veineuse.¹¹⁴ Parmi les mesures de statut hémostatique, les d-dimères^{93, 94, 136} et le fibrinogène^{91, 136, 192} étaient les plus souvent rapportés comme prédicteurs de cancer occulte en AVC ischémique. Les niveaux de d-dimères initiaux étaient aussi un prédicteur indépendant de cancer occulte en AVC ischémique de toute cause¹³⁶ et en AVC cryptogénique.⁹⁴ Dans l'étude de Guo et al²¹² publiée après notre revue, les d-dimères et le nombre de territoires ischémiques étaient les deux prédicteurs indépendants de cancer occulte en AVC ischémique. Un seul seuil de discrimination optimal pour les d-dimères a été rapporté dans notre revue (>1.3 ng/dL), mais les mesures de validité n'ont pas été rapportées.⁹³ Ces résultats suggèrent que les niveaux de d-dimères pourraient être un marqueur d'hypercoagulabilité paranéoplasique. Selvik et al¹³⁶ ont rapporté des niveaux plus élevés de fibrinogène, de d-dimères et de CRP en AVC avec cancer occulte, supportant la présence d'un état inflammatoire systémique chez certains individus avec cancer occulte. Des niveaux de fibrinogène supérieurs à 600 mg/dL en AVC ischémique ont une sensibilité de 67% et une spécificité de 91%

pour la détection de cancer occulte.⁹¹ Les niveaux de monomères de fibrine étaient supérieurs en présence de cancer occulte en ESUS,¹⁷⁷ mais ces résultats n'ont pas été répliqués dans une étude ultérieure utilisant la même cohorte.²²⁶

Ces observations rejoignent l'intérêt récent, d'abord issu de la cardiologie puis transposé aux AVC cryptogéniques, de marqueurs d'hypercoagulabilité dans l'investigation étiologique de l'AVC.²²⁷ Le groupe neurovasculaire d'Atlanta regroupe en un seul panel les marqueurs d'activation de la coagulation et de l'hémostase (*markers of coagulation and hemostatic activation* ou MOCHA) comprenant quatre laboratoires dont l'anomale peut suggérer un état hypercoagulable : les d-dimères, les monomères de fibrine, les complexes thrombine-antithrombine et les fragments 1+2 de la prothrombine.^{177, 226, 228} Dans leur étude pilote recensée dans notre revue systématique, un panel MOCHA normal excluait une néoplasie occulte avec une valeur prédictive négative de 100% dans un petit échantillon (n=42).¹⁷⁷ Dans leur publication principale en 2020 comprenant 132 patients, 21% des ESUS avec au moins deux anomalies de coagulation au panel MOCHA avaient un cancer occulte contre 0% avec un panel MOCHA normal, représentant une incidence de nouveau diagnostic de cancer de 8,3% à un suivi médian de 10 mois (écart interquartile : 7 à 14 mois).²²⁶ Tous les marqueurs du panel MOCHA étaient plus élevés en présence de thromboembolie veineuse, cancer ou état hypercoagulable, sauf pour les monomères de fibrines. Ces résultats suggèrent que la détection du cancer occulte pourrait être facilitée par le panel MOCHA.

6.4.6.3. Hémoglobine

L'anémie est généralement définie comme une hémoglobine <120 g/L chez les femmes et <130 g/L chez les hommes,²²⁹ et survient chez plus du tiers des patients avec cancer.²³⁰ Les patients avec cancer occulte rapportés par Gon et al,⁹⁴ dont plusieurs présentaient un faible IMC et une hypoalbuminémie suggestifs de dénutrition, avaient une médiane d'hémoglobine 9 g/L inférieure aux patients sans cancer (120 versus 129 g/L). L'hémoglobine était également inférieure en présence de cancer actif dans l'étude de Quintas et al,¹⁹² mais à des niveaux moyens qui demeuraient supérieurs à 130 g/L (131 versus 142 g/L). Le seuil de discrimination optimal d'hémoglobine pour le cancer occulte en AVC était de 128 g/L dans l'étude de Uemura et al,⁹³ mais la sensibilité et la spécificité de ce seuil n'ont pas été rapportés. Ainsi, une anémie

inexpliquée en AVC ischémique, surtout si elle progresse après l'initiation d'un traitement antithrombotique, devrait mener à un bilan hématologique qui inclut la considération d'un cancer occulte.

6.4.6.4. Albumine

Une albumine sanguine légèrement inférieure a été rapportée en AVC cryptogénique avec cancer occulte par rapport à l'AVC cryptogénique sans cancer dans une seule étude.⁹⁴ Cette anomalie pourrait être expliquée par l'hypoalbuminémie observée en dénutrition associée au cancer.²¹² La singularité de cette observation pourrait cependant être expliquée par une population d'étude avec une dénutrition associée au cancer plus avancée, puisque cette étude était également la seule à rapporter un IMC plus faible en présence d'un cancer occulte.

6.4.6.5. Proportion de granulocytes

Les neutrophiles sont le principal type de granulocytes en circulation et jouent un rôle important dans la régulation du microenvironnement tumoral.²³¹ Les neutrophiles circulants sont fréquemment augmentés en cancer avancé et confèrent une valeur pronostique dans certains cancers.²³² La prolifération et la maturation des neutrophiles est favorisée par la production tumorale de facteur de stimulation de colonies de granulocytes (*granulocyte colony-stimulating factor*).²³² Le décompte des éléments figurés sanguins est un test de routine en AVC, mais une seule étude a rapporté les types de leucocytes en présence de cancer occulte. Kassubek et al¹⁹⁵ ont rapporté une proportion de granulocytes sur les leucocytes sanguins supérieure au seuil de discrimination optimal de 73,5% chez trois des cinq patients (60%) avec cancer occulte.¹⁹⁵

6.4.6.6. Lactate déshydrogénase

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire dont la concentration sanguine élevée peut refléter une lyse cellulaire importante.²³³ L'environnement tumoral hypoxique favorise la souffrance cellulaire et l'augmentation de la concentration sanguine de l'enzyme en néoplasie hématologique et dans certaines tumeurs solides.²³⁴ Dans l'étude de Kassubek et al,¹⁹⁵ 4 des 7 patients (57,1%) avec cancer occulte avaient des niveaux de LDH supérieurs au seuil de discrimination optimal de 260,5 U/L. Bien qu'elle soit généralement facilement accessible en

laboratoire,²³⁴ l'utilité de cette enzyme dans l'évaluation étiologique d'un AVC demeure incertaine.

6.4.7. Pronostic

Les individus avec cancer occulte ont généralement un pronostic plus réservé en raison de la fréquence plus élevée de récurrence d'AVC, d'atteinte fonctionnelle et de décès. Certaines études suggèrent que le risque de récurrence d'évènement cérébrovasculaire est élevé en présence de cancer occulte.¹³⁶⁻¹³⁹ Deux études ont également observé une mortalité supérieure après un AVC suivi d'un diagnostic de cancer à deux ans⁹⁷ et 16 ans.¹⁴⁰ La mortalité à 16 ans après un AVC ischémique avec diagnostic de cancer post-AVC était de 64%, supérieure aux individus avec AVC sans cancer.¹⁴⁰ La mortalité augmentée post-AVC associée au cancer pourrait être en partie médiée par la stimulation de la progression tumorale par des mécanismes liés à l'AVC.²³⁵

La sévérité clinique initiale, mesurée par NIHSS, ne semble pas différer chez les individus avec et sans cancer occulte.^{91, 136, 140, 192, 219} Cette observation concorde avec la taille de l'infarctus, souvent utilisée comme critère de substitution pour la sévérité de l'AVC, qui n'était pas supérieure dans une étude de 38 patients avec cancer post-AVC.¹⁴⁰ La majorité des patients avaient un infarctus de petite (40%) ou moyenne taille (37%).¹⁴⁰ Les patients avec cancer occulte n'avaient pas une incidence supérieure de dysphagie ou de pneumonie d'aspiration après l'AVC.⁹¹

6.4.8. Scores prédictifs

Nous n'avons identifié aucune étude rapportant un score permettant de stratifier la probabilité de cancer occulte chez des patients avec un AVC ischémique. Bien que 13 études aient cherché à identifier des caractéristiques associées au cancer occulte en AVC ischémique, aucune d'entre elles n'a rapporté un outil de prédiction incluant plusieurs variables.

Une étude a néanmoins rapporté la fréquence de cancer occulte par combinaison de deux biomarqueurs.⁹³ La fréquence de cancer occulte était de 5,3% chez les patients avec une anomalie combinée de d-dimères et d'hémoglobine définie selon leurs seuils de discrimination optimaux (d-dimères $\geq 1,3$ ng/dL et hémoglobine $< 12,8$ g/dL), contre 3,9% avec une seule anomalie et 1,4% sans anomalie.

Deux outils de prédiction ont été développés pour identifier les patients avec AVC associé au cancer dans des échantillons comprenant presque exclusivement des cancers actifs et connus. Kassubek et al¹⁹⁵ ont produit une régression logistique multivariée visant à prédire la probabilité de cancer actif (connu ou occulte) en AVC ischémique. La combinaison des quatre variables du modèle (CRP, LDH, granulocytes sur leucocytes et nombre de territoires vasculaires) possède une sensibilité de 78% et une spécificité de 95% pour un cancer actif. Hasegawa et al¹⁰⁰ ont rapporté un score de prédiction de probabilité d'absence de cause conventionnelle en AVC ischémique avec cancer (actif ou inactif, connu ou occulte). Le score comprend cinq variables pour un maximum de sept points (d-dimères: deux points; lésions dans plusieurs territoires vasculaires : deux points; cancer actif : un point; plaquettes : un point; sexe féminin : un point). Le seuil de discrimination optimal de trois points se traduit par une probabilité d'AVC ischémique sans cause conventionnelle de 59% (sensibilité et spécificité non rapportées).

Le développement de ces deux outils de prédiction demeure cependant inachevé. Ils ont été développés dans de petits échantillons monocentriques (68 et 79 individus avec l'issue à prédire, respectivement) provenant d'hôpitaux spécialisés. Les biomarqueurs utilisés dans les outils étaient collectés rétrospectivement et plusieurs patients avaient des données manquantes. Dans l'étude de Kassubek et al,¹⁹⁵ les niveaux de granulocytes et de LDH n'étaient disponibles que chez 55 et 59% des patients, respectivement. Dans l'étude de Hasegawa et al,¹⁰⁰ seulement 37% des patients avec AVC cryptogénique avaient eu une échocardiographie transthoracique et aucun n'avait eu d'examen transoesophagien, principalement en raison d'investigations limitées vu leur mauvais pronostic. Une évaluation cardiaque systématique aurait probablement changé l'étiologie présumée de plusieurs patients avec AVC cryptogénique, puisqu'une haute proportion (25%) des patients avec AVC attribué à une cause cardioembolique avaient un thrombus cardiaque à l'examen. Ces données manquantes soulèvent un doute sérieux quant à la classification de l'issue ayant servi à développer le modèle. L'évaluation de la performance des outils rapportés dans ces études est limitée puisque les mesures de calibration et de discrimination sont absentes ou fragmentaires. Aucune n'a rapporté de validation interne ou externe, ce qui limite également l'appréciation du surajustement et de l'optimisme des modèles. Pour ces raisons, ces outils ne sont pas prêts à être intégrés à la pratique courante.

6.5. Mise à jour de l'approche étiologique en AVC ischémique

6.5.1. Perspectives contemporaines et recommandations

Plusieurs approches au cancer occulte sont proposées dans la littérature. Certains auteurs suggèrent que des études permettant de mieux définir l'utilité clinique et la manière de dépister le cancer en AVC ischémique sont nécessaires avant de se prononcer sur la meilleure stratégie de dépistage.¹¹² Certains ajoutent qu'une évaluation formelle des coûts et bénéfices du dépistage systématique du cancer en AVC ischémique est nécessaire pour évaluer son utilité dans ce contexte.²⁰⁹ D'autres auteurs suggèrent d'intégrer les recommandations de dépistage pour la population générale à des évaluations diagnostiques plus intensives (p.ex., imagerie corporelle) en AVC ischémique cryptogénique avec indices de cancer occulte.¹²⁶ Des auteurs prônent l'utilisation de tests invasifs lorsque des indices de cancer occulte sont identifiés.^{101, 212} Par exemple, Guo et al²¹² affirment que les patients avec AVC cryptogénique et lésions ischémiques dans plus d'un territoire vasculaire devraient être dépistés de manière extensive. L'évaluation diagnostique systématique du cancer post-AVC a également été suggérée avec prudence par certains auteurs, sans précision sur les modalités d'investigation à privilégier.²⁰⁹

Les lignes directrices canadiennes (*Canadian Stroke Best Practice Recommendations*) et américaines (AHA/ASA) de prise en charge aigüe^{207, 236} et de prévention secondaire de l'AVC^{132, 134} ne se prononcent pas sur l'indication et la manière de dépister le cancer occulte. Les lignes directrices américaines de prise en charge aigüe mentionnent l'incertitude quant à l'utilité du rayon-X pulmonaire en l'absence de condition cardiopulmonaire aigüe et ne font pas mention de son utilité en dépistage de cancer.²³⁶

6.5.2. Littérature issue de la thromboembolie veineuse

La littérature sur le cancer occulte en thromboembolie veineuse est riche et d'autant controversée. Elle est parfois citée pour inviter à la prudence devant l'enthousiasme de certains cliniciens à rechercher systématiquement un cancer occulte en AVC ischémique.¹¹² Quelques points rapprochent la thromboembolie veineuse et l'AVC ischémique. Pour les deux conditions, le risque de diagnostic de cancer après un événement est globalement faible, alors que la

magnitude réelle et la signification clinique d'un excès de cancer occulte demeure incertaines.²³⁷ La thromboembolie veineuse non provoquée, de manière analogue à l'AVC ischémique cryptogénique, désigne un évènement sans facteur de risque thromboembolique majeur et représente une proportion importante des cas (40% en thrombose veineuse et 30% en AVC cryptogénique).^{238, 239}

L'hypothèse d'une détection précoce d'un nombre important de cancers occultes après une thromboembolie veineuse non provoquée avec un bilan extensif a mené à la réalisation de quatre essais randomisés et contrôlés de détection précoce, rassemblés dans une récente revue Cochrane.²⁴⁰ Celle-ci concluait qu'il n'existait pas suffisamment d'évidence que le dépistage de cancer occulte après une première thromboembolie veineuse non provoquée est efficace pour réduire la mortalité et la morbidité par cancer ou par thromboembolie veineuse. Les auteurs ont conclu qu'il n'existait pas suffisamment de preuves pour désigner la meilleure stratégie de recherche de cancer occulte traitable. Devant les résultats équivoques émanant d'un faible nombre d'études, les auteurs recommandent d'adopter une stratégie au cas par cas basée sur les préférences du médecin et du patient et soulignent le besoin de produire davantage d'essais cliniques pour mieux informer la prise de décision.

L'absence de bénéfice lié à l'investigation extensive peut s'expliquer partiellement par la surestimation de la fréquence du cancer occulte dans les études observationnelles. La fréquence de cancer occulte observée dans des études plus récentes est environ deux fois moins importante que celle rapportée dans la revue de Carrier et al.¹⁴² Le risque de nouveau diagnostic de cancer diminue aussi au-delà des premiers 6 mois de suivi pour revenir à un niveau comparable à celui de la population générale.²³⁷

6.5.2.1. Pratique actuelle de dépistage du cancer en thromboembolie veineuse

Les pratiques de dépistage de cancer occulte en thromboembolie veineuse sont hétérogènes.¹⁴² Le dépistage extensif n'est cependant pas recommandé par plusieurs sociétés savantes.²⁴¹ Le guide de pratique 2020 du *National Institute for Health Care Excellence* sur le diagnostic et la gestion de thromboembolie veineuse recommande de ne pas offrir d'investigation pour le cancer aux individus avec évènement non provoqué à moins de signes ou symptômes suggestifs, basé

sur les résultats de la revue Cochrane.^{240, 241} Ce guide a été modifié suite à la publication de la revue Cochrane puisqu'il recommandait en 2012 d'offrir des investigations limitées (incluant un rayon-X pulmonaire) et de considérer des investigations extensives (avec scan abdomino-pelvien et mammographie) chez les patients de >40 ans.²⁴² Les lignes directrices de l'*American College of Chest Physicians*²⁴³⁻²⁴⁵ et de l'*American Society of Hematology*^{246, 247} n'avancent pas de recommandation spécifique concernant le dépistage de cancer occulte en thromboembolie veineuse.

6.5.2.2. Comment éviter les résultats négatifs de la thromboembolie veineuse

Deux facteurs méthodologiques modifiables expliquent en partie les résultats négatifs des essais de détection précoce en thromboembolie veineuse. Premièrement, la taille d'échantillon des essais de détection précoce a été calculée avec des estimés de cancer occulte deux fois supérieurs à celle observée.²⁴⁸ Cette limite a gonflé la puissance théorique de l'étude en surestimant le nombre d'issues primaires dans chaque groupe pour un même nombre d'individus recrutés.

Deuxièmement, les patients constituaient une population hétérogène dont certains sous-groupes présentaient une probabilité de cancer occulte faible. Dans l'analyse post-hoc de l'essai SOME, les individus âgés de ≥ 60 ans, les fumeurs actifs et ceux avec un antécédent de thromboembolie veineuse provoquée avaient un risque plus élevé de diagnostic de cancer.²³⁸ Un score de prédiction de cancer occulte en thromboembolie veineuse (provoquée et non provoquée) issu d'un registre multicentrique a été publié en 2017.²⁴⁹ Les facteurs associés au cancer occulte étaient similaires à ceux retrouvés en AVC ischémique et incluaient le sexe masculin, l'âge avancé, l'IMC plus faible, la maladie pulmonaire chronique et l'anémie. La fréquence de cancer dans les deux ans suivant la thromboembolie veineuse (excluant le premier mois) était significativement plus élevée avec un score ≥ 3 (12,0%) par rapport à un score < 3 (5,8%). Cet outil n'est pas adopté dans les lignes directrices pour le dépistage de cancer.¹⁴²

Que faut-il retenir de ces études pour l'AVC ischémique ? D'abord, nous avons besoin d'estimés précis et exacts issus d'études récentes prospectives et multicentriques avec suivi standardisé, reflétant une situation épidémiologique du cancer applicable à notre population cible. Ces données sont nécessaires pour calculer une taille d'échantillon valide dans les essais

futurs. Ensuite, un essai clinique devrait sélectionner une population homogène avec une probabilité élevée de cancer occulte. Il est improbable, comme en thromboembolie veineuse, qu'une stratégie de recherche de cancer occulte extensive chez tous les patients avec AVC ischémique (de toute étiologie ou d'étiologie cryptogénique seulement) soit efficace. Pour ce faire, des prédicteurs valides de cancer occulte en AVC ischémique, possiblement dans un score unique applicable autant aux AVC de cause déterminée que cryptogénique, doivent d'abord être identifiés et validés.

6.5.3. Faut-il considérer le cancer occulte en AVC ischémique ?

Nos travaux supportent que certains individus pourraient bénéficier d'un diagnostic précoce de cancer occulte. Une proportion faible, mais cliniquement importante des individus avec AVC ischémique présentent un cancer occulte comme cause composante identifiable unique ou associée à un autre mécanisme (p.ex., fibrillation auriculaire, athérosclérose). Ces individus ont fréquemment un AVC cryptogénique^{91, 176} et présentent un risque plus élevé de récurrence d'AVC, d'atteinte fonctionnelle et de décès.^{97, 136-140} Le cancer occulte demeure souvent non-diagnostiqué peu après l'AVC,^{209, 250} alors que le nombre d'individus à dépister (*number needed to screen*) pour un nouveau diagnostic de cancer est faible (11 à 14) peu après un AVC.²⁰⁹ La plupart des individus ont un cancer avancé au moment de leur diagnostic⁸³ et le diagnostic précoce pourrait permettre une détection dans une fenêtre offrant une meilleure probabilité de rémission.¹⁴¹

Un diagnostic précoce du cancer occulte en AVC pourrait théoriquement améliorer le pronostic associé au cancer et à l'AVC.¹⁴¹ Une hypothèse raisonnable est qu'un diagnostic du cancer à un stade plus précoce puisse augmenter la probabilité de réponse au traitement et réduire la morbidité associée au cancer.^{141, 142} Le traitement du cancer et la thérapie antithrombotique adaptée à l'AVC associé au cancer pourraient également réduire le risque de récurrence d'AVC¹¹⁷ et réduire le risque de déclin fonctionnel ou de décès.²² Ces hypothèses invitent cependant à la prudence. L'intérêt pour le dépistage de cancer occulte en AVC ischémique est basé sur un petit nombre d'études de qualité d'évidence faible. Aucun essai randomisé et contrôlé de détection précoce et aucune étude de coût-efficacité n'ont évalué l'utilité du

dépistage de cancer post-AVC ischémique. Les estimés actuels de fréquence absolue et relative de cancer occulte sont limités et la performance des prédicteurs est généralement incertaine.

6.5.4. Approche étiologique en trois lignes d'investigations

L'objectif de toute approche au cancer occulte est de détecter efficacement la majorité des individus avec cancer occulte tout en limitant les investigations inutiles chez les individus sans cancer. À cet effet, deux approches initiales de dépistage peuvent être adoptées. L'approche initiale limitée inclut généralement l'histoire, l'examen physique, certains tests sanguins de base, le rayon-X pulmonaire et la mise à jour de dépistages appropriés pour l'âge et le sexe.^{142, 240} L'approche initiale extensive ajoute à l'approche limitée un ensemble plus ou moins étendu d'imageries corporelles comme la tomodensitométrie (CT-scan) ou le TEP/CT-scan.²⁵¹

L'approche initiale limitée est composée de tests en série qui augmentent la valeur prédictive positive et réduisent le nombre de faux positifs. Un patient avec des tests positifs en série aura plus de probabilité d'être réellement atteint de cancer, alors que ceux avec un bilan initial négatif ne seront pas exposés à l'investigation extensive. Au contraire, l'approche initiale extensive est composée de tests en parallèle qui augmentent la valeur prédictive négative en diminuant le nombre de faux négatifs. Un patient avec un ensemble simultané de tests négatifs aura une plus grande probabilité d'être sain. L'évaluation du cancer implique généralement, après l'identification d'une lésion probablement cancéreuse, un test de confirmation invasif par biopsie pour confirmer la maladie et orienter le traitement.

Les résultats de nos travaux permettent de reconsidérer et mettre à jour l'approche étiologique en AVC ischémique. Les limites des évidences actuelles sur le dépistage de cancer en AVC ischémiques favorisent l'adoption d'une stratégie d'investigation prudente qui vise à limiter les investigations extensives. Les hypothèses quant à l'efficacité et l'utilité du diagnostic précoce de cancer occulte, bien qu'intuitives, n'ont pas été confirmées dans les essais de détection précoce en thromboembolie veineuse et les données de bonne qualité en AVC sont absentes. Nous proposons une approche initiale limitée (non extensive) en série, basée sur trois lignes (*tiers*) d'investigations séquentielles et intégrons cette démarche à l'approche étiologique globale de l'AVC ischémique (Figure 7).

--Voir page suivante--

Figure 7. Approche diagnostique au cancer occulte en AVC ischémique

^a*Canadian Stroke Best Practice recommendations.*²⁰⁷ Abbreviations: CBC, complete blood count; ECG, electrocardiogram; HIV, human immunodeficiency virus; HRT, hormone replacement therapy; INR, international normalized ratio; NBTE, nonbacterial thrombotic endocarditis; PET/CT, Positron Emission Tomography/Computed Tomography; PTT, partial thromboplastin time; VTE, venous thromboembolism.

Step 1: use a comprehensive approach and a broad aetiological differential diagnosis that includes an occult malignancy

History	A complete history should review risk factors and symptoms associated with cancer:		
	- Age, sex; - Specific exposures (e.g. professional, occupational, radiation, sunlight, tobacco, alcohol, diet); - Infections (e.g. HIV);	- Medications (e.g. HRT, immunosuppressive agents); - Past medical history (e.g. cancer, VTE); - Family history of malignancy;	- Review of systems (e.g. B symptoms, hemoptysis, rectorrhagia, metrorrhagia, hematuria, mass).
Physical examination	A complete physical examination should include the following for potential evidence of cancer:		
	- Complete a general exam (e.g. cachexia, adenopathy, splenomegaly, abdominal mass);	- Consider focused examinations (e.g. skin, oral, breast, pelvic/testicular, and rectal exams);	- Look for signs of NBTE (e.g. heart murmur, splinter hemorrhage, rash) and VTE.
Initial diagnostic investigations^a	These include brain and noninvasive cervicoencephalic vascular imaging, 12-lead ECG, ECG monitoring for >24 hours, and laboratory investigations (CBC, INR, PTT, random glucose, electrolytes, creatinine, alanine aminotransferase, troponin, lipid profile, test for diabetes mellitus).		
Appropriate cancer screening update	Patients should be asked about their last cancer screening tests. Updating routine age- and sex-appropriate cancer screenings may be proposed after discussing potential risks and benefits.		

Step 2: complete investigations based on suspected mechanisms

Additional tests for alternative causes^a	Additional investigations guided by suspected mechanisms may be proposed if stroke aetiology remains undetermined, which may include prolonged ECG monitoring for ≥ 2 weeks, echocardiography, HIV and syphilis serology as well as drug and coagulopathy screens. Other more invasive test (e.g. lumbar puncture, diagnostic subtraction angiography) may also be considered.
Non-invasive tests for occult cancer	If potential clues of occult cancer are insufficient to justify dedicated cancer tests, additional non-invasive tests may be used to help estimate the likelihood of occult cancer. These include d-dimer, fibrinogen, C-reactive protein, albumin and lactate dehydrogenase.

Step 3: consider investigations dedicated to cancer diagnosis based on pre-test probability

Tests dedicated to cancer diagnosis	After considering the pre-test probability based on clinical, stroke and laboratory features, clinicians may consider tests dedicated to cancer diagnosis focusing on the most likely primary site, such as chest-abdomen-pelvis CT-scan or PET/CT-scan, testicular or pelvic ultrasound, and colonoscopy.
--------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6.5.4.1. Première ligne : dépistage limité pour tous

La première ligne d'investigation proposée comprend des évaluations intégrées à la pratique courante et des dépistages usuels. D'abord, l'histoire médicale devrait être révisée en profondeur pour identifier des facteurs de risque (p.ex., âge, sexe, infections chroniques, expositions environnementales, médication), des antécédents médicaux (p.ex., cancer en rémission, thromboembolie veineuse, histoire familiale de cancer) ou des signes et symptômes (p.ex., symptômes B, extériorisation sanguine, perte de poids) augmentant la probabilité de cancer non diagnostiqué.

Ensuite, l'examen ciblé de certains sites de cancer (p.ex., ganglions, abdomen, seins, organes génitaux, examen rectal) et la recherche de signes d'endocardite marantique (p.ex., souffle cardiaque, hémorragie en flammèche, rash) pourraient aider à modifier la probabilité prétest de cancer. Il est aussi envisageable à ce stade de considérer mettre à jour les dépistages de cancer appropriés pour l'âge et le sexe jugés utiles pour réduire la mortalité associée au cancer dans la population générale et qui font l'objet de recommandations spécifiques (Tableau 6).²⁵² Les recommandations de dépistage du cancer dans la population générale sont basées sur des données probantes quant à leur effet sur la réduction de la mortalité et s'appliquent également après un AVC ischémique.²⁵² Cette mise à jour des dépistages recommandés dans la population générale est importante à considérer après un AVC, car l'adhérence aux dépistages dans la communauté est faible.²⁵³ Le contact médical provoqué par l'AVC représente une occasion d'aborder le dépistage du cancer.

Certains auteurs suggèrent que les individus avec AVC cryptogénique devraient faire l'objet d'une évaluation plus extensive du cancer occulte, sans préciser la conduite avec une autre cause déterminée.^{112, 126} L'hypothèse que l'absence de cause usuelle identifiable au moment de l'AVC augmente la probabilité d'une cause moins fréquente est plausible, mais les données la supportant sont limitées. Tout au plus, l'absence de cause alternative augmente la probabilité que le cancer soit une cause composante plus importante dans l'AVC. Nous préférons demeurer prudents et constater que les données ne sont pas concluantes pour restreindre la démarche d'évaluation du cancer occulte aux AVC cryptogéniques.

Colorectal cancer	For people aged 50 to 74 years old, every two years with fecal occult blood test or every 10 years with flexible sigmoidoscopy.
Lung cancer	For people aged 55 to 74 years old with ≥ 30 pack-year smoking history who currently smoke or quit < 15 years ago, every year up to three consecutive times with low dose computed tomography and only in health care settings with access to expertise in early diagnosis and treatment of lung cancer. Routine screening with chest x-ray is not recommended.
Breast cancer	For women aged 50 to 74 years old, every two to three years with mammography.
Cervical cancer	For women aged 25 to 69 years old, every three years with Pap test. For women aged ≥ 70 years old who have not been adequately screened, continued screening until three negative Pap test results is recommended.
Prostate cancer	Routine screening with prostate-specific antigen test is not recommended.

Tableau 6. Recommandations sur le dépistage de cancer du *Canadian Task Force on Preventive Health Care*,²⁵² adapté de Rioux et al¹³⁵

6.5.4.2. Deuxième ligne : recherche d'indices de cancer occulte

Au-delà de la mise à jour des dépistages de cancer, l'approche demeure incertaine et devrait pour l'instant être individualisée. Certains indices non invasifs de cancer occulte peuvent être utilisés pour modifier la probabilité prétest et proposer des investigations plus extensives à un sous-groupe de patients avec haute probabilité de cancer occulte (Tableau 7). Les patients devraient être informés que l'utilité d'une recherche extensive de cancer demeure pour l'instant inconnue, mais qu'il est raisonnable de la considérer en présence d'indices de cancer occulte.

Le moment optimal de la mesure des biomarqueurs sanguins n'est pas bien établi. L'AVC et la thrombolyse peuvent modifier certains marqueurs comme les d-dimères et les monomères de fibrine.¹¹⁴ Les biomarqueurs devraient être étudiés peu après l'AVC, idéalement lors du bilan d'admission, pour guider rapidement les investigations subséquentes. Par exemple, l'étude de

Nahab et al,²²⁶ qui rapportait une sensibilité élevée avec le panel de marqueurs d'activation de la coagulation et de l'hémostase, mesurait ces biomarqueurs au moins deux semaines après l'AVC.

Clinical features
Older age
Male
Lower body mass index
History of smoking
History of heavy drinking
History of ischaemic stroke (prior to current event)
History of cancer (past/non-active)
Stroke features
Undetermined stroke aetiology (after initial work-up)
Multiple vascular territories involved (on brain imaging)
Laboratory features
Lower haemoglobin
Lower albumin
Higher d-dimer
Higher fibrinogen
Higher C-reactive protein
Higher granulocyte to leucocyte count proportion
Higher lactate dehydrogenase

Tableau 7. Indices de cancer occulte en AVC ischémique, adapté de Rioux et al¹³⁵

6.5.4.3. Troisième ligne : investigations dédiées au diagnostic de cancer

La troisième ligne d'investigations consiste à proposer des tests dédiés à la recherche de cancer pour un ou plusieurs sites suspectés. Le CT-scan est rapporté par la plupart des études effectuant une recherche de cancer systémique ou hématologique après une première évaluation limitée.^{93, 226, 254} Notre revue des sites les plus fréquents de tumeur en AVC suggère que la recherche de primaires du tractus gastro-intestinal et de ses annexes ainsi que des voies génito-urinaires peut offrir un meilleur rendement diagnostique. Les tumeurs retrouvées par CT-scan abdomino-pelvien étaient également plus fréquentes en thromboembolie veineuse que celles diagnostiquées par d'autres méthodes.¹⁴¹

Le TEP/CT-scan a été suggéré en première intention pour rechercher le cancer occulte en AVC cryptogénique et en ESUS.^{53, 126} L'utilité diagnostique du TEP/CT-scan pour la recherche de cancer occulte demeure équivoque en thromboembolie veineuse non provoquée et inconnue en AVC ischémique. La sensibilité et la spécificité du TEP/CT-scan pour la détection de cancer primaire chez tout patient avec cancer occulte suspecté sont respectivement de 69% et 73%.²⁵⁵ Sa valeur prédictive négative est également élevée en thromboembolie veineuse non provoquée.²⁵⁶ Sa performance est supérieure au CT-scan avec contraste pour la recherche de primaire en présence de métastase cervicale de primaire inconnu²⁵⁷ et pour la détection de lésions hépatiques.²⁵⁸ Son utilisation est suggérée par certaines sociétés savantes européennes pour la recherche de cancer primaire.²⁵⁹ Toutefois, le TEP/CT-scan pancorporel en ajout à un bilan limité n'augmentait pas significativement la fréquence de cancer occulte diagnostiqué par rapport au bilan limité seul en thromboembolie veineuse non provoquée.²⁶⁰ Les coûts et l'accès généralement limité au TEP/CT-scan sont aussi des contraintes importantes, bien que le rapport coût-efficacité du TEP/CT-scan puisse être acceptable dans le contexte canadien.²⁶¹

6.5.4.4. Décision partagée avec le patient

L'implication du patient et/ou des proches dans la décision de débiter un dépistage de cancer est essentielle pour considérer les perceptions quant aux bénéfices et risques des examens. Des tests de dépistage peuvent générer des faux positifs et mener à des investigations pouvant causer inutilement une gamme d'inconfort, d'anxiété, de complications et d'irradiation.¹⁴¹ Ces considérations sont d'autant plus importantes que la période post-AVC génère fréquemment des

discussions d'objectif de vie et d'orientation de soins. Par exemple, dans l'étude de Guo et al,²¹² 12 des 108 patients rapportés ont eu un diagnostic de cancer après leur AVC, mais deux autres patients ont dû aller jusqu'à la biopsie pour infirmer le diagnostic évoqué initialement.

6.5.4.5. Période à risque

La fenêtre pour compléter la recherche de cancer occulte selon l'algorithme suggéré devrait probablement suivre celle utilisée pour l'investigation étiologique de l'AVC, soit au plus quelques semaines.¹³² À titre comparatif, les études comparant l'efficacité du dépistage limité et extensif en thromboembolie veineuse complétaient généralement le bilan dans les deux à quatre premières semaines.¹⁴¹

L'approche au cancer occulte pourrait toutefois être considérée dans une période allant des premiers mois à la première année suivant un AVC ischémique. Nous avons identifié dans notre revue une période à risque de nouveau diagnostic de cancer correspondant aux premiers mois suivant l'AVC.^{138, 187, 192-194} Le risque de nouveau diagnostic de cancer demeurait élevé jusqu'à un an dans notre étude de cohorte et dans certaines études de notre revue pour revenir au risque de la population générale par la suite.^{96, 166} Ces données suggèrent que les individus n'ayant pas reçu un diagnostic de cancer dans la première année suivant l'AVC ne présentent pas un risque subséquent supérieur à la population générale et que l'approche de dépistage proposée ne devrait généralement pas s'appliquer à ces patients.²³⁷

6.6. Forces des études

Pour notre revue systématique, nous avons utilisé une stratégie de recherche exhaustive qui comprenait une vaste période d'inclusion et la révision de congrès neurovasculaires majeurs, sans restriction liée au langage. Ceci a augmenté la sensibilité de notre recherche et nous a permis de capter un grand nombre d'articles potentiellement pertinents. Nos travaux étaient basés sur un protocole de recherche rigoureux préspecifié pour améliorer leur validité en limitant les manipulations post-hoc.

La principale force de notre étude de cohorte était de stratifier le risque de cancer par année de suivi après l'AVC tout en contrôlant pour des facteurs de confusion communs. Nous

avons aussi effectué des analyses de sensibilité pour supporter la validité des diagnostics autorapportés et utilisé une cohorte de grande taille avec un ratio d'appariement optimisant la puissance des analyses.

6.7. Limites des études

6.7.1. Limites dans l'étude de revue systématique

La fréquence de cancer post-AVC observée dans notre revue doit être interprétée avec prudence en raison de limites méthodologiques. Premièrement, la majorité des études incluses pour la méta-analyse de fréquence dans la première année post-AVC n'observaient l'incidence qu'à l'intérieur du séjour hospitalier. Or, plus de la moitié des cancers diagnostiqués dans la première année suivant l'AVC le sont après les 3 premiers mois.²¹⁴ L'estimation d'incidence de notre revue sous-estime probablement la fréquence réelle de cancer dans la première année de suivi. Deuxièmement, le devis rétrospectif, le risque de biais incertain ou élevé ainsi que l'absence de suivi systématique dans la plupart des études ont probablement mené à une sous-estimation de la fréquence réelle de cancer post-AVC. Cette observation est supportée par la plus faible incidence de cancer dans nos analyses de sous-groupes pour les études rétrospectives et de petite taille. Troisièmement, nos méta-analyses sont globalement hétérogènes, comme en témoignent la dispersion des estimés individuels dans nos diagrammes en forêt et nos I^2 de Higgin de l'ordre de 54 à 94%. La diversité clinique des individus inclus dans les études explique probablement la plupart de l'hétérogénéité statistique. Finalement, l'effet potentiel sur nos estimés de l'inclusion d'études rapportant des AVC ischémiques et non ischémiques (hémorragies ou thromboses veineuses) est négligeable, car <1% des individus inclus dans la méta-analyse avaient un AVC non-ischémique.

6.7.2. Biais de sélection dans l'étude de cohorte

Les participants de la cohorte globale de l'ÉLCV devaient être relativement mobiles et indépendants au recrutement. Cette exigence se reflète par la proportion élevée d'AIT dans notre cohorte rétrospective (67%) par rapport aux cohortes hospitalières (environ 15%).⁹³ Ces critères d'inclusion ont probablement mené à une déplétion d'AVC associé au cancer puisque cette

condition confère un risque de récurrence, souvent associée à des séquelles cognitives et physiques, plus élevée que l'AVC sans cancer.^{136, 137}

La déplétion d'AVC associé au cancer peut contribuer à expliquer la faible incidence de diagnostic de cancer dans la première année après un AVC ischémique (1,5%) par rapport à d'autres études prospectives (jusqu'à 5%).²⁰⁰ La faible incidence de cancer peut aussi s'expliquer par l'exclusion de notre cohorte rétrospective des individus avec un diagnostic de cancer et d'AVC au même âge ainsi que par la meilleure santé générale perçue par les participants de la cohorte globale de l'ÉLCV.

Ce biais de sélection se répercute dans les types de cancer captés dans notre étude. La distribution relative des types de cancer observés doit être interprétée avec prudence. Le devis rétrospectif de notre étude a probablement mené à la déplétion de néoplasies malignes associées à une mortalité élevée et pourrait expliquer l'absence d'adénocarcinome du pancréas, malgré son potentiel prothrombotique élevé.

La proportion d'AIT inhabituelle dans notre cohorte mandate une certaine prudence quant à la généralisation des observations aux individus avec un AVC ischémique. Les étiologies de l'AIT peuvent différer de l'AVC ischémique, notamment par une proportion plus élevée de cause cryptogénique.²⁹ Les données sur le cancer occulte en AIT sont limitées. À tout le moins, les individus avec AVC ischémique et AIT préalable n'ont pas une fréquence de cancer occulte différente de ceux avec AVC ischémique sans AIT.^{93, 140, 166, 199, 219}

6.7.3. Biais de classification non différentiel dans l'étude de cohorte

Nos évaluations de l'exposition et de l'issue sont vulnérables à un biais de classification non différentiel ayant pour conséquence de diminuer la force de l'association (biais vers le nul).⁴¹ La validité des diagnostics autorapportés de cancer est généralement bonne par rapport aux registres de cancer, surtout pour des types fréquents comme le cancer de la prostate, du sein, du poumon et du colon.²⁶² D'autres sites comme la peau ont généralement une validité moins élevée.²⁶² Cette limite de notre étude mandate une prudence additionnelle quant à l'interprétation de la fréquence de certains types de cancer comme le mélanome.

La validité des diagnostics autorapportés d'AVC et d'AIT est généralement bonne, avec une spécificité élevée et une sensibilité modérée. Le QVSFS a une spécificité de 99% et une sensibilité de 79% pour l'AVC comparé au questionnaire et l'examen physique par un neurologue expérimenté.¹⁶² Le diagnostic d'AIT a également une spécificité élevée (97%), mais une plus faible sensibilité (45%).¹⁶² La combinaison de diagnostics autorapportés d'AVC ou d'AIT augmente la sensibilité (78%) et la spécificité (99%) pour tout événement cérébrovasculaire ischémique par rapport au dossier médical.²⁰³ Nos analyses de sensibilité après exclusion des AIT n'ont pas augmenté la force de l'association (estimé ponctuel) avec le cancer et suggèrent que l'effet de ce biais sur nos résultats primaires est faible.

6.7.4. Confusion résiduelle dans l'étude de cohorte

Le contrôle de facteurs de confusion vise à déterminer si l'association entre l'AVC ischémique et le diagnostic de cancer incident sont indépendants d'autres facteurs de risque communs comme l'âge, l'obésité, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool. L'effet attendu de la confusion apportée par ces variables est une surestimation de l'association (confusion positive).

Les résultats de notre étude de cohorte présentent probablement de la confusion résiduelle pour trois raisons. Premièrement, les données de certains facteurs de risque comme la thérapie hormonale ou l'obésité n'étaient pas accessibles (confondants non mesurés). Nous avons tenté de capter une partie de la confusion occasionnée par l'obésité en incorporant des variables proxy (hypertension et diabète) aux modèles.²⁶³ Deuxièmement, certaines données accessibles offraient un niveau de détail sur l'exposition limité, comme la consommation de tabac mesurée par variable dichotomique. Troisièmement, les diagnostics autorapportés ont une validité moins élevée que certaines évaluations objectives (p.ex., registre d'hospitalisation) et ont pu contribuer à la confusion résiduelle sur les covariables.²⁶⁴

6.7.5. Biais de surveillance dans l'étude de cohorte

Le biais de surveillance médicale (ou biais de détection) est un type de biais d'information en étude de cohorte qui survient lorsqu'une exposition augmente la probabilité de détection d'une issue.²⁶⁵ La probabilité qu'un biais de surveillance survienne augmente lorsque l'évaluation de l'issue n'est pas systématique et que l'exposition est connue par l'évaluateur.²⁶⁵ Un AVC ou AIT

récent augmente la probabilité d'avoir un contact médical qui mène à un diagnostic de cancer non avancé sans association causale avec l'ischémie. Ces individus ont une plus grande probabilité d'avoir une revue des systèmes et un examen physique ainsi que certains tests pouvant mener au diagnostic de cancer. Par exemple, une formule sanguine complète demandée dans le cadre du suivi d'une thérapie antithrombotique pourrait augmenter la probabilité de démasquer une anémie associée au cancer. L'utilisation de thérapie antithrombotique en AVC ischémique dans un contexte hyperaigu (thrombolyse) ou de prévention secondaire (antiplaquettaire, anticoagulation) pourrait aussi confondre l'association entre AVC et cancer occulte en favorisant un diagnostic précoce. L'anticoagulation peut précipiter un saignement symptomatique et mener à la détection d'un cancer des voies respiratoires, gynécologique, urinaire ou gastro-intestinal.^{266,}

267

Le potentiel de biais de surveillance dans l'étude de cohorte est diminué par le statut socioéconomique globalement plus élevé des participants de la cohorte globale de l'ÉLCV par rapport à la population générale. Le statut socioéconomique élevé est associé à une plus grande utilisation de ressources de dépistage de cancer dans la communauté et diminue la prévalence de cancers non diagnostiqués sans association causale et trouvés fortuitement après l'exposition.^{201, 202}

Chapitre 7 – Conclusion

7.1. Sommaire des travaux

L'AVC ischémique et le cancer sont deux conditions fréquentes qui peuvent coexister chez un même individu. L'AVC ischémique peut être une complication d'un cancer actif connu, mais également se présenter dans la phase préclinique d'un cancer actif non diagnostiqué. Ces individus avec AVC ischémique et cancer occulte demeurent à risque élevé de récurrence et de mortalité malgré les progrès récents dans la prévention secondaire de l'AVC ischémique. Bien qu'un diagnostic précoce de cancer puisse en théorie améliorer la morbidité et la mortalité associées au cancer et à l'AVC, l'utilité et la manière de rechercher un cancer occulte après un AVC ischémique demeurent inconnues.

Notre projet répondait à deux lacunes notables de la recherche en AVC associé au cancer. D'abord, l'épidémiologie descriptive du cancer non diagnostiqué en AVC ischémique était inconstante et limitée à de petites cohortes hospitalières rétrospectives avec un temps de suivi variable. Ensuite, les prédictors de cancer occulte en AVC ischémique étaient rapportés de manière inconstante. Il était essentiel, avant de pouvoir évaluer différentes stratégies de dépistage, de mieux comprendre la fréquence et les prédictors de cancer occulte en AVC ischémique.

Nous avons d'abord effectué une revue systématique et méta-analyse des données de fréquence de cancer non diagnostiqué en AVC ischémique. La principale observation de cette étude est que l'incidence cumulée de diagnostic de cancer post-AVC est faible globalement (environ 1,4% dans la première année), mais plus élevée dans les études rapportant des tests dédiés à la recherche de cancer et en AVC cryptogénique. Nous avons aussi observé que la fréquence de cancer était plus élevée après un AVC ischémique par rapport à la population générale et que la plupart des cancers post-AVC étaient diagnostiqués dans les premiers mois suivant l'évènement. Plusieurs facteurs, dont certains sont des marqueurs d'hypercoagulabilité et d'inflammation, sont aussi associés à la présence de cancer occulte en AVC ischémique.

Nous avons ensuite effectué une étude de cohorte appariée rétrospective à partir de l'ÉLCV. La principale observation de cette étude est que le risque de nouveau diagnostic de cancer est environ 2,4 fois plus élevé après un AVC ischémique par rapport aux individus sans AVC et que l'incidence de diagnostic de cancer après un AVC ischémique diminue au-delà de la première année de suivi pour retrouver un niveau similaire à celui des individus sans AVC.

7.2. Implications pour la recherche à venir

La question du dépistage de cancer occulte en AVC ischémique demeure ouverte. Un essai randomisé et contrôlé de détection précoce apparaît nécessaire pour évaluer l'efficacité de stratégies de dépistage de cancer occulte en AVC ischémique. Plusieurs jalons devront cependant être franchis avant de pouvoir implanter un tel essai.

7.2.1. Estimation valide et précise de la fréquence de cancer occulte

Des estimations valides et précises de la fréquence de cancer occulte en AVC ischémique sont essentielles pour préserver la puissance lors du calcul de la taille d'échantillon d'un essai. Des études de confirmation multicentriques dans des régions ayant une épidémiologie du cancer similaire à celle de la population d'étude d'un futur essai sont nécessaires pour obtenir des estimations valides de cancer occulte. Ces études devront également offrir une capture prospective et systématique des nouveaux diagnostics de cancer après l'hospitalisation pour ne pas en sous-estimer la fréquence.

Le biais de détection peut expliquer une partie de l'excès de risque observé chez les individus avec AVC. Il est important de le considérer pour établir des estimations valides de risque de cancer post-AVC. Or, les stratégies d'identification de ce biais étaient pauvres dans les études répertoriées. Il apparaît essentiel d'utiliser des stratégies permettant d'identifier et de minimiser la contribution du biais de détection, qui incluent la stratification de la sévérité de la maladie, le suivi standardisé et la stratification par fréquence d'utilisation des tests de dépistage.

7.2.2. Sélection d'un sous-groupe à haute probabilité de cancer occulte

La probabilité d'un rapport coût-efficacité acceptable d'une stratégie de recherche de cancer en AVC ischémique est plus élevée dans un groupe homogène à haute probabilité de cancer occulte.

Des études de développement et de validation d'un score de prédiction de cancer occulte sont indispensables pour aider à identifier ce sous-groupe de patients à plus haute probabilité de cancer occulte à inclure dans un essai de détection précoce. Nous avons noté l'absence de score permettant de stratifier la probabilité de cancer occulte, bien qu'il s'agisse d'un outil utile. Nous avons identifié plusieurs biomarqueurs dont certains sont associés fortement et de manière répétée avec le cancer occulte. Ceux-ci représentent un point de départ pour l'élaboration d'un outil de prédiction. Nous avons aussi constaté le besoin d'établir la performance de prédicteurs individuels de cancer occulte, puisqu'elle demeure inconnue pour la vaste majorité des marqueurs répertoriés dans notre revue.

7.2.3. Identification d'une modalité de dépistage à évaluer

Le coût et l'efficacité d'un test dédié au diagnostic de cancer doivent être acceptables pour justifier son usage courant. Or, la modalité de dépistage optimale pour identifier un cancer occulte demeure inconnue. Des études observationnelles captant l'incidence de diagnostic de cancer avec différentes modalités d'investigation sont une première étape pour déterminer la stratégie de dépistage la plus prometteuse à tester dans un essai clinique. Des évaluations formelles du coût et de l'efficacité de ces interventions de dépistage systématique seront ensuite nécessaires pour guider leur usage courant.

Références bibliographiques

1. World Health Organization. Cerebrovascular disorders : a clinical and research classification. 1978:82
2. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). 2021;2021
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089
4. Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, Price TR. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke*. 1995;26:46-51
5. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. 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
6. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14:903-913
7. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke ElWG. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-438
8. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-390
9. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870
10. Yaghi S, Willey JZ, Khatri P. Minor ischemic stroke: Triaging, disposition, and outcome. *Neurol Clin Pract*. 2016;6:157-163

11. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration NETTN, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215-225
12. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11-19
13. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, et al. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Prevention of Disabling Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020
14. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Jr., Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:156-166
15. Reeves M, Khoury J, Alwell K, Moomaw C, Flaherty M, Woo D, Khatri P, Adeoye O, Ferioli S, Kissela B, et al. Distribution of National Institutes of Health stroke scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*. 2013;44:3211-3213
16. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120:439-448
17. Collaborators GBDN. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:459-480
18. Public Health Agency of Canada. Health Status of Canadians 2016. 2016:44
19. Public Health Agency of Canada. Stroke in Canada: Highlights from the Canadian Chronic Disease Surveillance System. 2019;2021
20. Mittmann N, Seung SJ, Hill MD, Phillips SJ, Hachinski V, Cote R, Buck BH, Mackey A, Gladstone DJ, Howse DC, et al. Impact of disability status on ischemic stroke costs in Canada in the first year. *Can J Neurol Sci*. 2012;39:793-800

21. Krueger H, Koot J, Hall RE, O'Callaghan C, Bayley M, Corbett D. Prevalence of Individuals Experiencing the Effects of Stroke in Canada: Trends and Projections. *Stroke*. 2015;46:2226-2231
22. Sennfalt S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke. *Stroke*. 2018:STROKEAHA118022913
23. Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L, Bian Z, Pei P, Pan D, Zhang Y, et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e580-e590
24. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-e743
25. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6:162-170
26. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49:814-819
27. Fitzpatrick T, Gocan S, Wang CQ, Hamel C, Bourgoin A, Dowlatshahi D, Stotts G, Shamy M. How do neurologists diagnose transient ischemic attack: A systematic review. *Int J Stroke*. 2019;14:115-124
28. Ois A, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Jimenez-Conde J, Soriano-Tarraga C, Rodriguez-Campello A, Avellaneda C, Cascales D, Fernandez-Perez I, Roquer J. Long-Term Stroke Recurrence after Transient Ischemic Attack: Implications of Etiology. *J Stroke*. 2019;21:184-189
29. Weimar C, Kraywinkel K, Rodl J, Hippe A, Harms L, Kloth A, Diener HC, German Stroke Data Bank C. Etiology, duration, and prognosis of transient ischemic attacks: an analysis from the German Stroke Data Bank. *Arch Neurol*. 2002;59:1584-1588
30. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart

- Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293
31. Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, Shuler K, Dennis M, Sandercock PA, Muir K, Wardlaw JM. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Ann Neurol*. 2014;75:67-76
 32. Coutts SB, Moreau F, Asdaghi N, Boulanger JM, Camden MC, Campbell BCV, Demchuk AM, Field TS, Goyal M, Krause M, et al. Rate and Prognosis of Brain Ischemia in Patients With Lower-Risk Transient or Persistent Minor Neurologic Events. *JAMA Neurol*. 2019;76:1439-1445
 33. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120:472-495
 34. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7:915-926
 35. Bhopal R. Glossary of terms relating to ethnicity and race: for reflection and debate. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:441-445
 36. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:212-227
 37. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761-775
 38. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15:913-924

39. Harshfield EL, Georgakis MK, Malik R, Dichgans M, Markus HS. Modifiable Lifestyle Factors and Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Analysis. *Stroke*. 2021;52:931-936
40. Georgakis MK, Gill D, Webb AJS, Evangelou E, Elliott P, Sudlow CLM, Dehghan A, Malik R, Tzoulaki I, Dichgans M. Genetically determined blood pressure, antihypertensive drug classes, and risk of stroke subtypes. *Neurology*. 2020;95:e353-e361
41. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
42. Zeng X, Deng A, Ding Y. The INTERSTROKE study on risk factors for stroke. *Lancet*. 2017;389:35
43. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489-1494
44. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Naess H, Thomassen L, Logallo N, Kvistad CE, group N-Ss. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand*. 2019;140:3-8
45. Shahjouei S, Sadighi A, Chaudhary D, Li J, Abedi V, Holland N, Phipps M, Zand R. A 5-Decade Analysis of Incidence Trends of Ischemic Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78:77-87
46. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Naess H, Thomassen L, Logallo N, Kvistad CE. Thirty-day recurrence after ischemic stroke or TIA. *Brain Behav*. 2018;8:e01108
47. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-2740
48. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, Tatlisumak T. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40:2698-2703
49. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jurries F, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute

- ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:282-290
50. Kent DM, Thaler DE. Is patent foramen ovale a modifiable risk factor for stroke recurrence? *Stroke.* 2010;41:S26-30
51. Messe SR, Gronseth GS, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, Carroll JD, Ishida K, Sangha N, Kasner SE. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2020;94:876-885
52. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, Karagkiozi E, Vemmou A, Koroboki E, Manios E, et al. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012858
53. Fuentes B, Gutierrez-Zuniga R, Diez-Tejedor E. It's Time to Say Goodbye to the ESUS Construct. *Front Neurol.* 2020;11:653
54. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nagele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke.* 2017;12:985-990
55. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke.* 2019;14:207-214
56. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review. *JAMA Neurol.* 2019;76:855-861
57. National Cancer Institute. Cancer types. www.cancer.gov/types. Accessed August 10, 2019.
58. Public Health Agency of Canada. Fact sheet: Cancer in Canada. 2018;2021
59. Brierley J, O'Sullivan B, Asamura H, Byrd D, Huang SH, Lee A, Piñeros M, Mason M, Moraes FY, Rösler W, et al. Global Consultation on Cancer Staging: promoting consistent understanding and use. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2019;16:763-771

60. World Health Organization. Cancer: key facts. 2021;2021
61. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, Alsharif U, Alvis-Guzman N, Amini E, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018
62. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse S, Kosary C, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). *Bethesda, MD: National Cancer Institute.* 2012:1975-2009
63. CanadianCancerSociety’sAdvisoryCommitteeonCancerStatistics. Canadian Cancer Statistics 2016. 2016
64. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:1378-1386
65. Xie L, Semenciw R, Mery L. Cancer incidence in Canada: trends and projections (1983-2032). *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2015;35 Suppl 1:2-186
66. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med.* 2014;46:S7-15
67. White MC, Holman DM, Goodman RA, Richardson LC. Cancer Risk Among Older Adults: Time for Cancer Prevention to Go Silver. *Gerontologist.* 2019;59:S1-S6
68. Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, Lathia JD, Rubin JB, Berens ME, Connor J, et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29:1389-1397
69. Ozdemir BC, Dotto GP. Racial Differences in Cancer Susceptibility and Survival: More Than the Color of the Skin? *Trends Cancer.* 2017;3:181-197
70. Turati F, Edefonti V, Bosetti C, Ferraroni M, Malvezzi M, Franceschi S, Talamini R, Montella M, Levi F, Dal Maso L, et al. Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 2013;24:2651-2656
71. Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematology.* 2017;2017:223-230

72. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1177-1187
73. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14-8
74. Sanon S, Lenihan DJ, Mouhayar E. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med.* 2011;16:119-130
75. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, Panageas KS, DeAngelis LM. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:926-938
76. Grilz E, Konigsbrugge O, Posch F, Schmidinger M, Pirker R, Lang IM, Pabinger I, Ay C. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica.* 2018;103:1549-1556
77. De Stefano V. Arterial thrombosis and cancer: the neglected side of the coin of Trousseau syndrome. *Haematologica.* 2018;103:1419-1421
78. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-593
79. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122:1712-1723
80. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9:e1001275
81. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer.* 2012;48:1875-1883
82. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol.* 2018
83. Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, DeAngelis LM. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology.* 2014;83:26-33

84. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370-372
85. Bosch FTM, Mulder FI, Kamphuisen PW, Middeldorp S, Bossuyt PM, Buller HR, van Es N. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020;4:5215-5225
86. Murthy SB, Cushman M, Bobrow D, Kamel H, Merkle AE, Elkind MSV, DeAngelis LM, Navi BB. Ability of the Khorana score to predict recurrent thromboembolism in cancer patients with ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2018;57:111-115
87. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Di Nisio M, Cesarman-Maus G, Kraaijpoel N, Zielinski CC, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5:e289-e298
88. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine.* 1985;64:16-35
89. Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, Ovbiagele B. Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:1146-1150
90. Zhang F, Wang K, Du P, Yang W, He Y, Li T, Mei Z. Risk of Stroke in Cancer Survivors: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Neurology.* 2021;96:e513-e526
91. 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 & Cerebrovascular Diseases.* 2015;24:1324-1328
92. Guo Y-J, Chang M-H, Chen P-L, Lee Y-S, Chang Y-C, Liao Y-C. Predictive Value of Plasma d-Dimer Levels for Cancer-related Stroke: A 3-Year Retrospective Study. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases.* 2014;23:e249-254
93. Uemura J, Kimura K, Sibazaki K, Inoue T, Iguchi Y, Yamashita S. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected. *European Neurology.* 2010;64:140-144
94. Gon Y, Sakaguchi M, Takasugi J, Kawano T, Kanki H, Watanabe A, Oyama N, Terasaki Y, Sasaki T, Mochizuki H. Plasma D-dimer levels and ischaemic lesions in multiple vascular

- regions can predict occult cancer in patients with cryptogenic stroke. *European Journal of Neurology*. 2017;24:503-508
95. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2012;7:e44959
 96. Lindvig K, Moller H, Mosbech J, Moller J, Jensen OM. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *International Journal of Epidemiology*. 1990;19:498-504
 97. Qureshi AI, Malik AA, Saeed O, Adil MM, Rodriguez GJ, Suri MFK. Incident cancer in a cohort of 3,247 cancer diagnosis free ischemic stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2015;39:262-268
 98. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, Hennerici MG, Fatar M. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43:3029-3034
 99. Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, DeAngelis LM. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2292-2297
 100. Hasegawa Y, Setoguchi T, Sakaida T, Iuchi T. Utility of a scoring system for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer. *Neurol Sci*. 2020;41:1245-1250
 101. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ, Investigators OA-CS. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*. 2020;22:1-10
 102. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. *Arch Intern Med*. 2001;161:2433-2439
 103. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465-473
 104. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Kim SJ, Cho YH, Kim GM, Chung CS, Lee KH, Ahn MJ, Moon GJ. Cancer Cell-Derived Extracellular Vesicles Are Associated with Coagulopathy Causing Ischemic Stroke via Tissue Factor-Independent Way: The OASIS-CANCER Study. *PLoS One*. 2016;11:e0159170

105. Esmon CT, Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Comp PC. Anticoagulation proteins C and S. *Adv Exp Med Biol.* 1987;214:47-54
106. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, David T, Coughlin SR, Xia L, Varki A, McEver RP. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood.* 2011;118:4015-4023
107. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:394740
108. Thalín C, Demers M, Blomgren B, Wong SL, von Arbin M, von Heijne A, Laska AC, Wallén H, Wagner DD, Aspberg S. NETosis promotes cancer-associated arterial microthrombosis presenting as ischemic stroke with troponin elevation. *Thromb Res.* 2016;139:56-64
109. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol.* 2014;41:302-310
110. Park H, Kim J, Ha J, Hwang IG, Song TJ, Yoo J, Ahn SH, Kim K, Kim BM, Kim DJ, et al. Histological features of intracranial thrombi in stroke patients with cancer. *Ann Neurol.* 2019
111. Fu CH, Chen CH, Lin YH, Lee CW, Tsai LK, Tang SC, Shun CT, Jeng JS. Fibrin and Platelet-Rich Composition in Retrieved Thrombi Hallmarks Stroke With Active Cancer. *Stroke.* 2020;51:3723-3727
112. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, DeAngelis LM. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2021:STROKEAHA120032002
113. Bang OY, Chung JW, Cho YH, Oh MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ. Circulating DNAs, a Marker of Neutrophil Extracellular Traposis and Cancer-Related Stroke: The OASIS-Cancer Study. *Stroke.* 2019;50:2944-2947
114. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thromb Haemost.* 2018;118:1856-1866
115. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97:1158-1164

116. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2012;7:e44959
117. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, Kim S, Seok JM, Jang HM, Kim GM, Chung CS, Lee KH, Bang OY. Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *J Stroke*. 2017;19:77-87
118. Seok JM, Kim SG, Kim JW, Chung CS, Kim GM, Lee KH, Bang OY. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68:213-219
119. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol*. 2006;97:894-898
120. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:2176-2181
121. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Inoue T. Ischaemic stroke with malignancy may often be caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1336-1339
122. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Arch Med Res*. 2017;48:12-26
123. French Study of Aortic Plaques in Stroke G, Amarenco P, Cohen A, Hommel M, Moulin T, Leys D, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334:1216-1221
124. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE, Albert CM. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1:389-396
125. Navi BB, Kawaguchi K, Hriljac I, Lavi E, DeAngelis LM, Jamieson DG. Multifocal stroke from tumor emboli. *Arch Neurol*. 2009;66:1174-1175
126. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and Cancer- A Complicated Relationship. *J Neurol Transl Neurosci*. 2014;2:1039

127. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-1114
128. Fujinami J, Ohara T, Kitani-Morii F, Tomii Y, Makita N, Yamada T, Kasai T, Nagakane Y, Nakagawa M, Mizuno T. Cancer-Associated Hypercoagulation Increases the Risk of Early Recurrent Stroke in Patients with Active Cancer. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46:46-51
129. Yamaguchi I, Kanematsu Y, Shimada K, Korai M, Miyamoto T, Shikata E, Yamaguchi T, Yamamoto N, Yamamoto Y, Kitazato KT, et al. Active Cancer and Elevated D-Dimer Are Risk Factors for In-Hospital Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2019;9:129-138
130. Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, Iadecola C, Elkind MSV, DeAngelis LM. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke (00392499)*. 2014;45:2292-2297
131. Kiyuna F, Sato N, Matsuo R, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T, Fukuoka Stroke Registry I. Association of Embolic Sources With Cause-Specific Functional Outcomes Among Adults With Cryptogenic Stroke. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e182953
132. Wein T, Lindsay MP, Cote R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, Bourgoin A, Buck BH, Cox J, Davidson D, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke*. 2018;13:420-443
133. 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
134. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236
135. Rioux B, Keezer MR, Gioia LC. Occult cancer diagnosed following acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2020;192:E1037-E1039
136. Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, Naess H. Cancer-Associated Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *Cerebrovascular diseases extra*. 2015;5:107-113
137. Taccone FS, Jeangette SM, Blecic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2008;17:169-174

138. Kwon HM, Kang BS, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;258:80-83
139. Mai H, Xia J, Wu Y, Ke J, Li J, Pan J, Chen W, Shao Y, Yang Z, Luo S, et al. Clinical presentation and imaging characteristics of occult lung cancer associated ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2015;22:296-302
140. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Cancer in young adults with ischemic stroke. *Stroke (00392499)*. 2015;46:1601-1606
141. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149:323-333
142. Shivji S, Carrier M. Screening for cancer in unprovoked venous thromboembolism. *HemaSphere*. 2019;3:22-23
143. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097
144. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-2012
145. Hultcrantz M, Bjorkholm M, Dickman PW, Landgren O, Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TML. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;168:317-325
146. Debray TPA, Moons KGM, Riley RD. Detecting small-study effects and funnel plot asymmetry in meta-analysis of survival data: A comparison of new and existing tests. *Res Synth Methods*. 2018;9:41-50
147. Bui KA, Abdaem J, Muccilli A, Gore GC, Keezer MR. Improving the quality of systematic reviews of neurological conditions: an assessment of current practice and the development and validation of six new search strategies. *Eur J Neurol*. 2018;25:1477-1485

148. Health Information Research Unit (McMaster University). Hedges. https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru_hedges_home.aspx. Accessed February 9, 2019.
149. Microsoft Corporation. Microsoft Excel. <https://office.microsoft.com/excel>. Accessed February 1, 2019.
150. Wells GA, Shea B, Higgins JP, Sterne J, Tugwell P, Reeves BC. Checklists of methodological issues for review authors to consider when including non-randomized studies in systematic reviews. *Res Synth Methods*. 2013;4:63-77
151. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13:147-153
152. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67:974-978
153. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer*. 2008;98:1602-1607
154. Calvillo Batlles P, Carreres Polo J, Sanz Caballer J, Salavert Lleti M, Compte Torrero L. Hematologic neoplasms: interpreting lung findings in chest computed tomography. *Radiologia*. 2015;57:455-470
155. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R.
156. Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis. *R News*. 2007:40-45
157. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-349
158. Raina PS, Wolfson C, Kirkland SA, Griffith LE, Oremus M, Patterson C, Tuokko H, Penning M, Balion CM, Hogan D, et al. The Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *Can J Aging*. 2009;28:221-229
159. Aging CLSo. Sampling and Computation of Response Rates and Sample Weights for the Tracking (Telephone Interview) Participants and Comprehensive Participants.

- <https://www.clsa-elcv.ca/researchers/data-support-documentation>. Accessed January 17, 2019.
160. Statistics Canada. Canadian Community Health Survey (CCHS)-Healthy Aging. https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&SDDS=5146&Item_Id=47962&lang=en#a4. Accessed February 10, 2020.
161. Aging QRNo. Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Aging (NuAge). http://www.rqrv.com/en/init_NuAge.php#. Accessed February 11, 2020.
162. Jones WJ, Williams LS, Meschia JF. Validating the Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS) by neurological history and examination. *Stroke*. 2001;32:2232-2236
163. Heide-Jorgensen U, Adelborg K, Kahlert J, Sorensen HT, Pedersen L. Sampling strategies for selecting general population comparison cohorts. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1325-1337
164. Andersen KK, Olsen TS, Olsen TS. Risk of Ischemic and Hemorrhagic Strokes in Occult and Manifest Cancers. *Stroke*. 2018;49:1585-1592
165. Stovring H, Kristiansen IS. Simple parametric survival analysis with anonymized register data: A cohort study with truncated and interval censored event and censoring times. *BMC Res Notes*. 2011;4:308
166. Erichsen R, Svaerke C, Sorensen HT, Sandler RS, Baron JA. Risk of colorectal cancer in patients with acute myocardial infarction and stroke: A nationwide cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2013;22:1994-1999
167. Wu JC, Hakama M, Anttila A, Yen AM, Malila N, Sarkeala T, Auvinen A, Chiu SY, Chen HH. Estimation of natural history parameters of breast cancer based on non-randomized organized screening data: subsidiary analysis of effects of inter-screening interval, sensitivity, and attendance rate on reduction of advanced cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122:553-566
168. Brenner H, Altenhofen L, Katalinic A, Lansdorp-Vogelaar I, Hoffmeister M. Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. *Am J Epidemiol*. 2011;174:1140-1146
169. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165:710-718

170. Sjölander A, Johansson A, Lundholm C, Altman D, Almqvist C, Pawitan Y. Analysis of 1:1 Matched Cohort Studies and Twin Studies, with Binary Exposures and Binary Outcomes. *Statistical Science*. 2012;27:395-411
171. Grambsch Patricia TT. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81:515-526
172. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, McClenathan B, Lee VH. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:630-635
173. Rioux B, Touma L, Nehme A, Gore G, Keezer MR, Gioia LC. Frequency and predictors of occult cancer in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2020:1747493020971104
174. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006-1012
175. Bui KTA, Abdaem J, Muccilli A, Gore GC, Keezer MR. Improving the quality of systematic reviews of neurological conditions: an assessment of current practice and the development and validation of six new search strategies. *European Journal of Neurology*. 2018;25:1477-1485
176. Alvarez-Perez FJ, Verde I, Uson-Martin M, Figuerola-Roig A, Ballabriga-Planas J, Espino-Ibanez A. Frequency and mechanism of ischemic stroke associated with malignancy: A retrospective series. *European Neurology*. 2012;68:209-213
177. Ellis D, Rangaraju S, Duncan A, Hoskins M, Raza SA, Rahman H, Winningham M, Belagaje S, Bianchi N, Mohamed GA, et al. Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke. *Medicine*. 2018;97:e13830
178. Arboix A, Besses C. Cerebrovascular disease as the initial clinical presentation of haematological disorders. *European Neurology*. 1997;37:207-211
179. Karlinska AG, Gromadzka G, Karlinski MA, Czlonkowska A, Karlińska AG, Gromadzka G, Karliński MA, Członkowska A. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:778-783

180. Oberndorfer S, Nussgruber V, Berger O, Lahrmann H, Grisold W. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol.* 2009;94:227
181. Stefanou MI, Richter H, Hartig F, Wang Y, Orgel A, Bender B, Mengel A, Ziemann U, Poli S. Recurrent ischemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *European Journal of Neurology.* 2019;10:10
182. Taylor A, Alakbarzade V, Chandratheva A, Simister R, Scully M. The Importance of the Full Blood Count in Cerebral Ischemia: A Review of 609 Consecutive Young Patients with Stroke and Transient Ischemic Attacks. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2018;27:2500-2504
183. Bergman EM, Henriksson KM, Asberg S, Farahmand B, Terent A. National registry-based case-control study: comorbidity and stroke in young adults. *Acta Neurol Scand.* 2015;131:394-399
184. Dunn DT, Copas AJ, Brocklehurst P. Superiority and non-inferiority: two sides of the same coin? *Trials.* 2018;19:499
185. Yoshida R, Suyama A, Nakayama H. An epidemiological study on the association of incidence of stroke and cancer. *Yonago Acta Medica.* 1990;33:127-154
186. Jacob L, Kostev K. Cancer risk in stroke survivors followed for up to 10 years in general practices in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145:1013-1020
187. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, Panageas KS, DeAngelis LM. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood.* 2018;21:21
188. Lai SW, Liao KF, Lai HC, Tsai PY, Sung FC, Chen PC. Cardiovascular disease and colorectal cancer: A population-based observation in Taiwan. *Kuwait Medical Journal.* 2013;45:31-36
189. Sealy-Jefferson S, Cote ML, Chlebowski RT, Rexrode KM, Simon MS. Post-Stroke Cancer Risk among Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *Women's Health Issues.* 2018;28:29-34

190. Watanabe Y, Ozasa K, Ito Y, Suzuki K, Kojima M, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi K, Toyoshima H, Kawado M, et al. Medical history of circulatory diseases and colorectal cancer death in the JACC Study. *Journal of Epidemiology*. 2005;15:S168-S172
191. Chen CW, Cheng TJ, Ho CH, Wang JJ, Weng SF, Hou YC, Cheng HC, Chio CC, Shan YS, Chang WT. Increased risk of brain cancer incidence in stroke patients: A clinical case series, population-based and longitudinal follow-up study. *Oncotarget*. 2017;8:108989-108999
192. Quintas S, Rogado J, Gullon P, Pacheco-Barcia V, Dotor Garcia-Soto J, Reig-Rosello G, Mondejar R, Colomer R, Vivancos J. Predictors of unknown cancer in patients with ischemic stroke. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;137:551-557
193. Schoellhammer L, Owen-Falkenberg A, Gottschalksen B, Shahidi S. Midt-Term Results after Fast-Track Prophylactic Carotid Surgery Program: The Risk of Overlooking Occult Cancer. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018;27:531-538
194. Wei YC, Chen KF, Wu CL, Lee TW, Liu CH, Shyu YC, Lin CP. Stroke Rate Increases Around the Time of Cancer Diagnosis. *Front Neurol*. 2019;10:579
195. Kassubek R, Bullinger L, Kassubek J, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Althaus K, Lewerenz J. Identifying ischemic stroke associated with cancer: a multiple model derived from a case-control analysis. *Journal of Neurology*. 2017;264:781-791
196. Rioux B, Gioia LC, Keezer MR. Risk of Cancer Following an Ischemic Stroke in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Can J Neurol Sci*. 2021:1-16
197. Raina P, Wolfson C, Kirkland S, Griffith LE, Balion C, Cossette B, Dionne I, Hofer S, Hogan D, van den Heuvel ER, et al. Cohort Profile: The Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *Int J Epidemiol*. 2019;48:1752-1753j
198. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10
199. Yeşilol N, EkiZoğLu E, ÇOban O. Clinical Features of Cancer Associated Ischemic Stroke. *Archives of Neuropsychiatry / Noropsikiatri Arsivi*. 2018;55:113-117
200. Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, Ishihara K, Nakamura T, Yamawaki T, Matsumoto M. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated d-dimer

- and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer. *Geriatrics & Gerontology International*. 2012;12:468-474
201. Rodriguez N, Smith J. The Association Between Education and Colorectal Cancer Screening among United States Veterans Aged 50-75 Years Old: 286. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2016;111:S134
202. Colmers IN, Majumdar SR, Yasui Y, Bowker SL, Marra CA, Johnson JA. Detection bias and overestimation of bladder cancer risk in type 2 diabetes: a matched cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36:3070-3075
203. Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:1096-1103
204. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, Acciarresi M, Alberti A, D'Amore C, Caso V, Venti M, Guasti L, Ageno W, et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicentre cohort study. *Thrombosis Research*. 2018;165:33-37
205. Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DKY. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: A nested case-control study. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23:181-187
206. Zhao H, Lu M, Fan D. Clinical analysis of occult malignant tumors with acute cerebral infarction as the first manifestation. [Chinese]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2017;14:648-652
207. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, Smith EE, Stotts G, Foley N, Bhogal S, Boyle K, Braun L, Goddard T, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke*. 2018;13:949-984
208. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, Mochizuki H. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3:280-287

209. Tybjerg AJ, Skyhoj Olsen T, Andersen KK. Prevalence and risk of occult cancer in stroke. *Acta Neurol Scand.* 2020;141:204-211
210. Dai H, Zhou H, Sun Y, Xu Z, Wang S, Feng T, Zhang P. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep.* 2018;9:453-457
211. Connor RJ, Chu KC, Smart CR. Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol.* 1989;42:1083-1095
212. Guo L, Wang L, Liu W. Ability of the number of territories involved on DWI-MRI to predict occult systemic malignancy in cryptogenic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104823
213. Munch TN, Gortz S, Wohlfahrt J, Melbye M. The long-term risk of malignant astrocytic tumors after structural brain injury-a nationwide cohort study. *Neuro-Oncology.* 2015;17:718-724
214. Babore AD, Tybjerg AJ, Andersen KK, Olsen TS. Occult lung cancer manifesting within the first year after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105023
215. Gupta AK, Bharadwaj M, Mehrotra R. Skin Cancer Concerns in People of Color: Risk Factors and Prevention. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:5257-5264
216. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122:155-164
217. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018;391:1513-1523
218. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112:580-593
219. Bentsen L, Christensen A, Havsteen I, Hansen H, Ovesen C, Christensen H. Frequency of new pulmonary neoplasm incidentally detected by computed tomography angiography in acute stroke patients - A single-center study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2015;24:1008-1012

220. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:56
221. Nouh AM, Staff I, Finelli PF. Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract*. 2019;9:124-128
222. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Schou M. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2019;19:1105
223. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279:48487-48490
224. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48:155-170
225. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017;6:69-83
226. Nahab F, Sharashidze V, Liu M, Rathakrishnan P, El Jamal S, Duncan A, Hoskins M, Marmarchi F, Belagaje S, Bianchi N, et al. Markers of coagulation and hemostatic activation aid in identifying causes of cryptogenic stroke. *Neurology*. 2020;94:e1892-e1899
227. Lowe GD. Coagulation factors, activation markers and risk of coronary heart disease: the Northwick Park Heart Studies. *J Thromb Haemost*. 2008;6:256-258
228. Liu M, Ellis D, Duncan A, Belagaje S, Belair T, Henriquez L, Rangaraju S, Nahab F. The Utility of the Markers of Coagulation and Hemostatic Activation Profile in the Management of Embolic Strokes of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105592
229. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol*. 2015;52:261-269
230. Dicato M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects. *Oncologist*. 2003;8 Suppl 1:19-21
231. Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK. Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro. *Cancers (Basel)*. 2019;11
232. Grecian R, Whyte MKB, Walmsley SR. The role of neutrophils in cancer. *Br Med Bull*. 2018;128:5-14

233. Gallo M, Sapio L, Spina A, Naviglio D, Calogero A, Naviglio S. Lactic dehydrogenase and cancer: an overview. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20:1234-1249
234. Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:115-124
235. Huang T, Li Y, Zhou Y, Lu B, Zhang Y, Tang D, Gan Y, He Z, Chen Z, Yu W, et al. Stroke Exacerbates Cancer Progression by Upregulating LCN2 in PMN-MDSC. *Front Immunol*. 2020;11:299
236. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418
237. Prandoni P, Casiglia E, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Gu C, Douketis JD. The risk of cancer in patients with venous thromboembolism does not exceed that expected in the general population after the first 6 months. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1126-1127
238. Ihaddadene R, Corsi DJ, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Zarychanski R, Tagalakis V, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Le Gal G, et al. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2016;127:2035-2037
239. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, Becattini C, Uresandi F, Verhamme P, Monreal M, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res*. 2015;135:666-672
240. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;8:Cd010837
241. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost*. 2020;120:1143-1146

242. Langford N, Stansby G, Avital L. The management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE Guideline CG144. *Acute Med.* 2012;11:138-142
243. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e691S-e736S
244. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e351S-e418S
245. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:315-352
246. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5:927-974
247. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, Kline JA, Chasteen S, Snyder M, Patel P, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2:3226-3256
248. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373:697-704
249. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, Margeli M, Praena-Fernandez JM, Grandone E, Monreal M, et al. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest.* 2017;151:564-571
250. Taccone FS, Jeangette SM, Bleic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17:169-174

251. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health Serv Res.* 2010;10:283
252. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Published guidelines. 2019;2020
253. Strumpf EC, Chai Z, Kadiyala S. Adherence to cancer screening guidelines across Canadian provinces: an observational study. *BMC Cancer.* 2010;10:304
254. Rosenberg J, Do D, Cucchiara B, Messe SR. D-dimer and Body CT to Identify Occult Malignancy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105366
255. Sekine T, Barbosa FG, Sah BR, Mader CE, Delso G, Burger IA, Stolzmann P, Ter Voert EE, von Schulthess GK, Veit-Haibach P, et al. PET/MR Outperforms PET/CT in Suspected Occult Tumors. *Clinical nuclear medicine.* 2017;42:e88-e95
256. Alfonso A, Redondo M, Rubio T, Del Olmo B, Rodriguez-Wilhelmi P, Garcia-Velloso MJ, Richter JA, Paramo JA, Lecumberri R. Screening for occult malignancy with FDG-PET/CT in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Int J Cancer.* 2013;133:2157-2164
257. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. *Radiology.* 2015;274:764-771
258. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med.* 2010;83:53-65
259. The Royal College Of R, Royal College Of Physicians Of L, Royal College Of P, Surgeons Of G, Royal College Of Physicians Of E, British Nuclear Medicine S, Administration Of Radioactive Substances Advisory C. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. *Clinical radiology.* 2016;71:e171-188
260. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, Ghazzar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology.* 2016;17:193-199

261. Robin P, Kumar S, Salaun PY, Le Roux PY, Couturaud F, Planquette B, Merah A, Roy PM, Thavorn K, Le Gal G. In patients with unprovoked VTE, does the addition of FDG PET/CT to a limited occult cancer screening strategy offer good value for money? A cost-effectiveness analysis from the publicly funded health care systems. *Thromb Res.* 2018;171:97-102
262. Bergmann MM, Calle EE, Mervis CA, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Validity of self-reported cancers in a prospective cohort study in comparison with data from state cancer registries. *Am J Epidemiol.* 1998;147:556-562
263. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol.* 2019;34:211-219
264. Bergmann MM, Byers T, Freedman DS, Mokdad A. Validity of self-reported diagnoses leading to hospitalization: a comparison of self-reports with hospital records in a prospective study of American adults. *Am J Epidemiol.* 1998;147:969-977
265. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics.* Jones & Bartlett Learning; 2014.
266. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M, Anand SS, Avezum A, Berkowitz SD, Bhatt DL, et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. *Circulation.* 2019;140:1451-1459
267. Raposeiras Roubin S, Abu Assi E, Barreiro Pardal C, Cespon Fernandez M, Munoz Pousa I, Cobas Paz R, Parada JA, Represa Montenegro M, Melendo Miu M, Blanco Prieto S, et al. New Cancer Diagnosis After Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016836

Annexes

Annexe 1. Protocole enregistré (PROSPERO) – Article de revue systématique

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

UNIVERSITY *of* York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Frequency and predictors of cancer after an ischemic stroke: a systematic review

2. Original language title.

English

3. * Anticipated or actual start date.

01/02/2019

4. * Anticipated completion date.

01/12/2019

5. * Stage of review at time of this submission.

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Note: the protocol has been updated after publication, therefore all stages are completed.

6. * Named contact.

Bastien Rioux

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Rioux

7. * Named contact email.

bastien.rioux@umontreal.ca

8. Named contact address

-

9. Named contact phone number.

-

10. * Organisational affiliation of the review.

University of Montreal

Organisation web address:

<https://www.umontreal.ca/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Dr Bastien Rioux: University of Montreal. Dr Mark Keezer: University of Montreal. Dr Laura Gioia: University of Montreal. Dr Ahmad Nehme: University of Montreal. Dr Lahoud Touma: University of Montreal. Mrs Genevieve Gore: McGill University.

12. * Funding sources/sponsors.

None

Grant number(s)

-

13. * Conflicts of interest.

-

14. Collaborators.

-

15. * Review question.

1. What is the frequency of newly diagnosed cancers after an ischemic stroke?
2. How does the frequency of newly diagnosed cancers after an ischemic stroke compare to the frequency of cancers in other populations?
3. What is the expected elapsed time between an ischemic stroke and a new diagnosis of cancer?
4. What are the predictors or correlates of newly diagnosed cancers after an ischemic stroke?

16. * Searches.

We will design the search strategy in collaboration with a medical librarian with expertise in systematic reviews. The hedge used to identify articles relevant to stroke will be based upon a previously-validated hedge. We will search four electronic databases (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS and CINAHL). Grey literature will be explored using the SIGLE database and the ClinicalTrials.gov website. Dissertation and theses will also be explored through the ProQuest database. We will manually search the bibliography of included articles to look for additional relevant studies. All electronic databases will be searched from January 1980 to February 2019. Articles published before 1980 are expected to be irrelevant because contemporary imaging studies to diagnose stroke and cancer were not widely available. We will also manually search the two most recently published proceedings of the International Stroke Conference and the World Stroke Congress, which are among the largest meetings in stroke. This will help catch records on the subject that may not have been published. Language of publication will not be considered as a criterion for eligibility. Duplicates will be excluded, as well as papers not reporting an original research study.

17. URL to search strategy.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/132455_STRATEGY_20190424.pdf

Do not make this file publicly available until the review is complete.

18. * Condition or domain being studied.

An ischemic stroke is an "acute focal neurological dysfunction caused by focal infarction at single or multiple sites of the brain; evidence of acute infarction may come either from a) symptom duration lasting more than 24 hours, or b) neuroimaging or other technique in the clinically relevant area of the brain" (ICD-11 definition). A transient ischemic attack (TIA) is a "transient episode of focal neurological dysfunction caused by focal brain ischemia without acute infarction in the clinically relevant area of the brain or transient monocular visual loss due to retinal ischemia; symptoms should resolve completely within 24 hours" (ICD-11 definition). Cancer is "a term for diseases in which abnormal cells divide without control and can invade nearby tissues" (National Cancer Institute definition).

19. * Participants/population.

Inclusion: people with any malignant neoplasm (either new or recurrence after a period of remission) diagnosed at the time or after an ischemic stroke. Those with an initial clinical diagnosis of transient ischemic attack will also be included. Any healthcare setting (e.g. hospital, community) will be considered.

Exclusion: people with hemorrhagic strokes, people with cerebral sinus vein thrombosis.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Predictors and correlates of newly diagnosed cancer after an ischemic stroke will be extracted. These may comprise clinical features (e.g. age, gender), stroke features (e.g. stroke severity), imaging features (e.g. number of vascular territories infarcted), and laboratory features (e.g. hemoglobin).

21. * Comparator(s)/control.

To compare the frequency of newly diagnosed cancers after an ischemic stroke to the frequency of cancer in other populations, we will consider as a comparator any group of people without a past history of ischemic stroke or TIA. This may include the general population, or people with other diagnosed vascular diseases.

22. * Types of study to be included.

We will include any study reporting data on measures of frequency, measures of association, and predictors or covariates of any malignant neoplasm (either new or recurrence after a period of remission) diagnosed at the time or after an ischemic stroke or TIA. A cancer will be considered as any diagnosis of solid or hematological malignant neoplasm listed on the National Cancer Institute cancer types website. Any healthcare setting will be considered. We will exclude studies that report exclusively on hemorrhagic stroke or cerebral sinus vein thrombosis. Case-reports as well as studies including fewer than 10 participants will be excluded. Studies limited on cancer cases not confirmed by diagnostic tests (e.g. imaging, laboratory, pathology) will be excluded.

23. Context.

-

24. * Main outcome(s).

The frequency of newly diagnosed cancers after an ischemic stroke, measures of prevalence and/or incidence will be extracted. The time interval between the initial stroke and a new diagnosis of cancer will be expressed as a mean (with standard deviation) and/or a median (with interquartile range). The comparison of cancer diagnoses between people who experienced stroke and another population will be expressed as a measure of frequency comparison, such as relative risk or relative prevalence. The predictors or correlates of cancer will be expressed with measures of association, such as risk ratio and odds ratio.

* Measures of effect

Not applicable

25. * Additional outcome(s).

Not applicable

* Measures of effect

Not applicable.

26. * Data extraction (selection and coding).

Two reviewers will independently screen each title and abstract identified using our search strategy. The full text of any article deemed potentially relevant by either reviewer will be obtained and independently assessed by two reviewers to determine whether it will be included in the final systematic review. Disagreement on the inclusion of an article will be settled by consensus, and a third reviewer will intervene to decide on the final inclusion if consensus is not achieved. A standardized form will be created to extract relevant data. This tool will be tested on 5 articles and adjusted as necessary. Extracted data will include: study setting, source population, details on stroke diagnosis (e.g. severity, etiology), details on cancer diagnosis (e.g. type, stage), extent of cancer and stroke etiology investigations, time from stroke to cancer diagnosis, measures of cancer frequency in stroke and control group and measures of comparison of features between stroke with new cancer diagnosis and stroke without cancer. Missing data will be requested from study authors. Two reviewers will extract data independently; if discrepancies are identified, they will be settled through discussion (with final decision from a third reviewer if necessary).

27. * Risk of bias (quality) assessment.

We will examine the risk of bias of included studies by creating a custom tool to fit the research questions, based on the Ottawa non-randomized studies workshop, the methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data and the proposal for reporting meta-analysis of observational

studies in epidemiology from the MOOSE group. This tool will be tested on 5 articles and adjusted as necessary. The risk of bias will be assessed as low, high or unclear.

28. * Strategy for data synthesis.

We will pool data using meta-analysis only if there are at least 3 studies for a particular measure of frequency, and if the heterogeneity between studies is judged to not be so great that a pool result will be of unclear meaning. Heterogeneity of the results will be explored by visual inspection of forest plots using, T^2 (the mean variance of the true effect measures, an absolute measure of true interstudy heterogeneity), I^2 (the proportion of observed variance that is due to interstudy heterogeneity rather than random error), and subgroup analyses (described further below). We will use random-effects models (DerSimonian and Laird method). Any meta-analysis of prevalence data will include using the double arcsine transformation to stabilize the variances and ensure that all values remain between 0 and 1. Studies on predictors and correlates of new malignant neoplasm diagnosis after a cerebrovascular accident are expected to present significant heterogeneity in study design, predictors measured, and confounders controlled for. As a result, they will be presented with a narrative synthesis without meta-analysis. We will incorporate studies into the primary analysis regardless of their risk of bias. To summarize our findings and the quality of the evidence, we will carry out a GRADE assessment. Publication bias will be explored by visual inspection of funnel plots when at least 10 studies are identified for a specific frequency measure.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

The burden and types of cancer will differ depending on the population characteristics from which studies are conducted. To better appreciate these differences, subgroup analyses will be performed for geographic areas and decade of publication. Additional subgroup or sensitivity analyses will be performed if relevant based on the examination of the identified articles. These subgroup or sensitivity analyses may comprise age groups (e.g. under 18 years old vs 18 years old and over), stroke mechanism (e.g. based on the TOAST classification groups), cancer type (e.g. primary central nervous system vs non-primary central nervous system cancer, adenocarcinoma vs non-adenocarcinoma, solid vs hematological cancer), cancer investigation

strategy (extensive vs at the physician's discretion), world region (e.g. North America, Europe, Asia, South America, Africa, others), and time from ischemic stroke to cancer diagnosis (e.g. 18 months and under vs over 18 months). Meta-regression will be used to assess the contribution of these potential effect modifiers on the outcome variables if judged feasible, with at least 10 studies available.

30. * Type and method of review.

Type of review

Epidemiologic; Meta-analysis; Narrative synthesis; Pre-clinical; Prognostic; Systematic review.

Health area of the review

Cancer; Cardiovascular; Neurological.

31. Language.

English

32. * Country.

Canada

33. Other registration details.

-

34. Reference and/or URL for published protocol.

None

35. Dissemination plans.

Yes; We plan on communicating the results of the review to the scientific community through a paper in a journal of this field.

36. Keywords.

Cancer; Oncology, occult; Stroke, neurology, predictors; Frequency; Systematic review.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

-

38. * Current review status.

Review_Completed_published

39. Any additional information.

-

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Rioux B, Touma L, Nehme A, Gore G, Keezer MR, Gioia LC. Frequency and predictors of occult cancer in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke. Published Online First: 2020 November 16. DOI: 10.1177/1747493020971104.

Annexe 2. Stratégie de recherche Ovid MEDLINE – Article de revue systématique

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations,

Ovid MEDLINE(R) Daily <1946 to Present>

Date searched: Feb 5, 2019

results: 4791

Search Strategy: -----

- 1 Cerebrovascular Disorders/ (45578)
- 2 exp Basal Ganglia Cerebrovascular Disease/ (513)
- 3 exp Brain Ischemia/ (100450)
- 4 Carotid Artery Diseases/ (21222)
- 5 Carotid Artery Thrombosis/ (3056)
- 6 Carotid Artery, Internal, Dissection/ (1241)
- 7 Intracranial Arterial Diseases/ (319)
- 8 Cerebral Arterial Diseases/ (2561)
- 9 Infarction, Anterior Cerebral Artery/ (239)
- 10 Infarction, Middle Cerebral Artery/ (7872)
- 11 Infarction, Posterior Cerebral Artery/ (262)
- 12 exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ (20513)
- 13 exp Stroke/ (119410)
- 14 Vertebral Artery Dissection/ (1198)
- 15 (stroke or strokes or cerebral vasc* or cerebrovasc* or cva or tia or transient isch?emic attack*).ti,ab,kf. (274075)
- 16 ((brain? or cerebr* or cerebell* or spinal cord or vertebrobasil* or hemispher* or intracran* or intracerebral or infratentorial or supratentorial or mca* or anterior circulat* or middle circulat* or posterior circulat*) adj3 (isch?emi* or infarct* or thrombo* or emboli* or occlus* or hypoxi*)).ti,ab,kf. (99018)
- 17 or/1-16 (407647)

18 (exp neoplasms/ and (advanced or aggressive or high grade or malignan* or occult or new* diagnos* or hidden or systemic or subclinical or unknown or underlying or (stage* adj ("1" or "2" or "3" or "4" or one or two or three or four))).ti,ab,kf.) or exp neoplasm metastasis/ or exp carcinoma/ or exp lymphoma/ or exp adenocarcinoma/ or exp glioma/ or exp leukemia/ or exp sarcoma/ or exp neuroendocrine tumours/ or multiple myeloma/ or exp papilloma/ or exp Neuroectodermal Tumors, Primitive/ or pinealoma/ or neurocytoma/ or myeloproliferative disorders/ or exp mesothelioma/ or exp fibrosarcoma/ or exp histiocytosis/ (1795221)

19 (((cancer* or neoplas* or tumor* or oncolog*) adj5 (advanced or aggressive or high grade or malignan* or occult or new* diagnos* or hidden or systemic or subclinical or unknown or underlying or (stage* adj ("1" or "2" or "3" or "4" or one or two or three or four)))) or carcinoma* or hodgkin* or nonhodgkin* or adenocarcinoma* or glioblastoma* or leukemia* or metastas* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma* or myeloma* or Astrocytoma* or Oligodendroglioma* or Glioma* or Oligoastrocytoma* or Ependymoma* or Papilloma* or Medulloblastoma* or Medulloepithelioma* or primitive neuroectodermal tumor* or (primitive neuroepithelial adj (tumor* or neoplas*)) or Pineoblastoma* or Neurocytoma* or liponeurocytoma* or Ganglioglioma* or Myeloproliferative neoplasm* or Myeloproliferative disorder* or Osteosarcoma* or Chondrosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Mesothelioma* or Fibrosarcoma* or Angiosarcoma* or hemangiosarcoma* or Hemangioendothelioma* or hemangio-endothelioma* or Liposarcoma* or Cholangiocarcinoma* or Histiocytosis or Langerhans cell* or Carcinoid or Stromal or Neuroendocrine tumor* or Paraganglioma* or Pheochromocytoma*).ti,ab,kf. or cancer*.ti. (2509432)

20 18 or 19 (2888994)

21 Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Cross-sectional studies/ or exp mortality/ or incidence.sh. or prevalence.sh. or follow-up studies.sh. or (Case control or ((Follow up or followup) adj (study or studies)) or (observational adj (study or studies)) or Longitudinal* or Retrospective* or Cross sectional or Incidence or Prevalence).ti,ab,kf. (3781906)

22 prognosis.sh. or diagnosed.tw. or cohort*.mp. or predict*.tw. or death.tw. or exp models, statistical/ (3297138)

23 (risk or mortality).mp. (2963491)

24 21 or 22 or 23 (6929746)

25 17 and 20 and 24 (6199)

26 25 not case reports.pt. (4965)

27 26 not (exp animals/ not humans.sh.) (4791)

Annexe 3. Évaluation du risque de biais – Article de revue systématique

Risk of bias category items*	Questions for risk of bias assessment
1. Representative sample	<ul style="list-style-type: none"> a. Are comorbidities of participants reported? b. Are participants representative of people with ischemic stroke?
2. Selection of study participants	<ul style="list-style-type: none"> a. Are diagnostic criteria for stroke defined? b. Are non-ischemic strokes excluded from analyses of frequency? c. Are pre-morbid cancers excluded from analyses of frequency?
3. Uncontrolled confounding	<ul style="list-style-type: none"> a. Are confounding factors identified and strategies to deal with them stated?
4. Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> a. Is the observation period after stroke onset similar across study groups? b. Are participants lost to follow-up described? c. Are the same methods used to identify cancer in different study groups?
5. Outcome measure	<ul style="list-style-type: none"> a. Is cancer diagnosed with pathology in at least 90% of participants? b. Are non-malignant neoplasms excluded from analyses?
6. Statistical analyses	<ul style="list-style-type: none"> a. Are the statistical analyses appropriate?
7. Reporting	<ul style="list-style-type: none"> a. Was the outcome of interest prespecified? b. Was the outcome measured and reported adequately?
Overall rating	Criterion
High risk	One or more item judged at high risk of bias.
Low risk	All items judged at low risk of bias.
Unclear risk	One or more item judged at unclear risk of bias, without high-risk items.

*Each category item is rated as high risk, low risk, unclear risk or not applicable.

Annexe 4. Matériel supplémentaire – Article de revue systématique

TABLE I: DESCRIPTION OF INCLUDED STUDIES	173
TABLE I-A: STUDY CHARACTERISTICS.....	173
TABLE I-B: STROKE INVESTIGATIONS AND ETIOLOGY IN INCLUDED STUDIES	182
FIGURE I: RISK OF BIAS ASSESSMENT	195
TABLE II: CUMULATIVE INCIDENCE OF CANCER AFTER AN ISCHEMIC STROKE	197
TABLE II-A: CUMULATIVE INCIDENCE OF ANY CANCER WITHIN ONE YEAR AFTER AN ISCHEMIC STROKE	197
TABLE II-B: CUMULATIVE INCIDENCE OF ANY CANCER AFTER ONE YEAR OR MORE AND LESS THAN FIVE YEARS OF AN ISCHEMIC STROKE	200
TABLE II-C: CUMULATIVE INCIDENCE OF HEMATOLOGICAL NEOPLASMS AFTER AN ISCHEMIC STROKE	202
TABLE III: SUBGROUP ANALYSES FOR THE FREQUENCY OF CANCER AFTER AN ISCHEMIC STROKE	204
TABLE III-A: CUMULATIVE INCIDENCE SUBGROUP ANALYSES FOR STUDIES ON ANY CANCER TYPES, WITH A FOLLOW-UP OF <1 YEAR ..	204
TABLE III-B: CUMULATIVE INCIDENCE SUBGROUP ANALYSES FOR STUDIES ON ANY CANCER TYPES, WITH A FOLLOW-UP OF ≥1 YEAR AND <5 YEARS	206
TABLE III-C: CUMULATIVE INCIDENCE SUBGROUP ANALYSES FOR STUDIES ON HEMATOLOGICAL NEOPLASMS	207
TABLE IV: OTHER FREQUENCY MEASURES OF CANCER AFTER AN ISCHEMIC STROKE	208
TABLE IV-A: CUMULATIVE INCIDENCE OF ANY CANCER FIVE YEARS OR MORE AFTER AN ISCHEMIC STROKE	208
TABLE IV-B: INCIDENCE RATE OF CANCER AFTER AN ISCHEMIC STROKE	210
TABLE IV-C: POINT PREVALENCE OF CANCER AFTER AN ISCHEMIC STROKE	212
FIGURE II: FUNNEL PLOT FOR THE META-ANALYSIS OF THE CUMULATIVE INCIDENCE OF ANY CANCER WITHIN ONE YEAR AFTER AN ISCHEMIC STROKE	213
TABLE V: PRIMARY SITE OF CANCERS DIAGNOSED AFTER STROKE IN STUDIES ASSESSING MORE THAN ONE CANCER TYPE	214
TABLE VI: COMPARISON OF THE FREQUENCY OF NEW CANCER DIAGNOSIS AFTER AN ISCHEMIC STROKE WITH OTHER POPULATIONS	215
TABLE VII: DIAGNOSTIC INTERVAL BETWEEN ISCHEMIC STROKE AND NEW CANCER.....	221
TABLE VIII: PREDICTORS AND CORRELATES OF NEW CANCER DIAGNOSIS AFTER AN ISCHEMIC STROKE	226
SUPPLEMENTAL REFERENCES.....	233

Table I: Description of Included Studies

Table I-A: Study characteristics

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Aarnio, 2015 ¹	Finland; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1994 to May 2007	The study used data on consecutive individuals with a first-ever ischemic stroke entered into the Helsinki Young Stroke Registry from the Helsinki University Central Hospital between January 1994 and May 2007,
Alvarez-Perez, 2012 ²	Spain; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	March 2003 to April 2004	The study was a retrospective assessment of all individuals admitted with an acute ischemic stroke to the Neurology Department of Son Llàtzer Hospital (Palma de Mallorca, Spain) over 1 year (March 2003 to April 2004).
Andersen, 2018 ³	Denmark; Retrospective; Case-control; General population, heterogeneous populations.	January 1, 2004 to July 1, 2012	The study used merged data on incident cancer and stroke from Danish registries with nationwide coverage, ie the Danish Cancer Registry, the Danish Stroke Registry, the Danish National Patient Registry and Statistics Denmark.
Arboix, 1997 ⁴	Spain; Prospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1986 to December 1992	The study was based on the Alianza-Central Hospital of Barcelona Stroke Registry, consisting of 1356 individuals with stroke admitted consecutively during a 7-year period (January 1986 to December 1992).
Bentsen, 2015 ⁵	Denmark; n/a; Cross sectional; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	June 2009 to December 2011	The study was based on a registry which included consecutive individuals with stroke evaluated for hyperacute (<4.5h from symptom onset) IV thrombolysis at Copenhagen University Hospital, Bispebjerg, Denmark, from June 2009 to December 2011.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Bergman, 2015 ⁶	Sweden; Retrospective; Case-control; General population, heterogeneous populations.	January 1, 2001 to December 31, 2009	The study used linked data from 3 national registers in Sweden. Stroke cases were identified from the Swedish Stroke Register (Riksstroke) between January 1, 2001 and December 31, 2009. Controls were randomly selected from the Population Register. Comorbidities were identified through hospital discharge diagnoses from the Swedish National Patient Register (NPR) from January 1, 1987 to December 31, 2009.
Chen, 2017 ⁷	Taiwan; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	1996 to 2013	The study was conducted on a population-based cohort between 1996 and 2013 derived from the Longitudinal Health Insurance Database 2000 of the National Health Insurance Research Database of Taiwan. Note: the second part of the study was a retrospective review of malignant glioma cases not relevant for the research question. It is not reported.
Cocho, 2015 ⁸	Spain; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	2009 to 2012	The study retrospectively included all individuals admitted for an ischemic cerebrovascular event at the Department of Neurology, Hospital General de Granollers (Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain) from 2009 to 2012.
Ellis, 2018 ⁹	USA; Retrospective; Cohort (internal controls); Outpatient clinic, single center, urban, homogeneous population.	January 1, 2015 to December 31, 2016	The study retrospectively analyzed data collected on consecutive individuals with cryptogenic stroke fulfilling the ESUS criteria seen at the Emory Clinic (Atlanta, USA) from January 1, 2015 to December 31, 2016.
Erichsen, 2013 ¹⁰	Denmark; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	January 1, 1978 to December 31, 2010	The study used the Danish National Registry of Patients to identify stroke diagnoses in the Danish population from January 1, 1978 to December 31, 2010. This registry tracks all non-psychiatric hospitalizations in Denmark since 1977 and outpatient hospital contacts since 1995.
Fagniez, 2011 ¹¹	France; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	June 2007 to February 2010	The study used a database on consecutive individuals admitted for stroke or TIA at the stroke unit of the Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris (Paris, France) from June 2007 to February 2010.
Gon, 2017 ¹²	Japan; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1, 2006 to October 31, 2015	The study was a retrospective assessment of all individuals admitted with an acute ischemic stroke to the stroke unit of Osaka University Hospital between January 1, 2006 and October 31, 2015.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Gonthier, 2004 ¹³	Switzerland; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	1979 to 2001	The study was based on the Registre Lausannois des AVC, which collects data on consecutive individuals admitted for a first stroke to the neurology service of the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois since 1979.
Grazioli, 2018 ¹⁴	Italy; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, multiple centers, urban, homogeneous population.	March 2005 to March 2015	The study was based on consecutive individuals admitted for an acute ischemic stroke in the stroke unit of the Hospital of Perugia (Italy) from March 2005 to March 2015, and in the medical unit of the Hospital of Varese (Italy) from January 2010 to December 2011.
Guo, 2014 ¹⁵	Taiwan; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2009 to January 2012	The study was based on consecutive individuals admitted for an acute ischemic stroke to the neurology department of Taichung Veterans General Hospital (Taiwan) between January 2009 and January 2012, and individuals admitted in the same hospital during the same period with a discharge diagnosis of cerebrovascular disease (ICD-9 codes 434.0-434.8).
Hankey, 2012 ¹⁶	20 countries in 4 continents; Prospective; RCT; Inpatient hospital and outpatient clinic, multiple centers, urban, heterogeneous populations.	November 19, 1998 to December 31, 2008	The study is an analysis derived from the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial, which recruited subjects from 20 countries in 4 continents between November 19, 1998 and December 31, 2008 (F/U until June 30, 2009) with a stroke (ischemic or hemorrhagic) or TIA in the past 7 months. In this trial, subjects were randomly assigned either B vitamin treatment (2mg folic acid, 25 mg vitamin B6 and 0.5 mg vitamin B12) or placebo to evaluate the composite outcome of non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, or death from any vascular causes.
Hiraga, 2013 ¹⁷	Japan; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	n/r	The study retrospectively used the case records of 28 consecutive individuals with ischemic stroke and cancer admitted to the neurology department of Chiba Rosai Hospital (Chiba, Japan). The timeframe and the number of strokes screened to select cases were not reported.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Hu, 2018 ¹⁸	Taiwan; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	2000 to 2010	The study used data from the Longitudinal Health Insurance Dataset (LHID), which included data on 1,000,000 insured individuals randomly sampled from Taiwan's National Health Insurance Research Database (NHIRD). Those with a newly diagnosed critical illness, including ischemic stroke/TIA (ICD-9 codes 433-438), and without prior cancer (ICD-9 codes 140-208) were included in the exposed group. Controls were randomly selected in insured people without prior critical illness and without prior cancer, matched 1:1 for age, sex and year of index date.
Jacob, 2019 ¹⁹	Germany; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	2006 to 2015	The study used data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which compiles drug prescriptions, diagnoses, basic medical and demographic data from general practitioners and specialists in Germany. People with an initial diagnosis of stroke (ICD-10 codes I63 and I64) between 2006 and 2015 were matched 1:1 with propensity scores including age, sex, index year and 16 comorbidities to randomly selected people without stroke who had a registered visit in the same period.
Karlinska, 2015 ²⁰	Poland; Prospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	September 2006 to September 2011	The study used data entered in a local stroke registry on consecutive individuals admitted for an acute stroke to the neurology department of the Institute of Psychiatry and Neurology (Warsaw, Poland) from September 2006 to September 2011. Included subjects were contacted and interviewed to collect data on cancer history.
Kassubek, 2017 ²¹	Germany; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1, 2009 to September 30, 2014	The study used a database on consecutive individuals admitted for an ischemic stroke to the stroke unit of the neurology department, University of Ulm (Ulm, Germany) from January 1, 2009 to September 30, 2014.
Kato, 2015 ²²	Japan; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	April 2007 to April 2014	The study retrospectively collected data on consecutive cases of ischemic stroke with definitive essential thrombocythemia admitted to Saitama International Medical Center, Saitama Medical University (Hidaka, Japan) from April 2007 to April 2014.
Kawada, 2015 ²³	Japan; Retrospective; Cross sectional; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2012 to December 2013	The study used a database on consecutive individuals admitted for an acute brain infarction to Okayama Kyokuto Hospital (Okayama, Japan) from January 2012 to December 2013.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Kim, 2012 ²⁴	South Korea; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	December 2006 to October 2011	The study used data on consecutive individuals with an acute ischemic stroke admitted to the Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine (Seoul, South Korea) from December 2006 to October 2011.
Kono, 2012 ²⁵	Japan; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2006 to October 2010	The study included individuals admitted for an acute ischemic stroke to Hiroshima University Hospital (Hiroshima, Japan) between January 2006 and October 2010.
Kwon, 2007 ²⁶	South Korea; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	November 2000 to November 2005	The study used clinical, pathological and radiological records of individuals admitted for an acute ischemic stroke to the Seoul National University Boramae Hospital (Seoul, South Korea) from November 2000 to November 2005.
Lai, 2013 ²⁷	Taiwan; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	2000 to 2006	The study was designed as a cohort with data originating from the National Health Insurance program in Taiwan. Individuals aged ≥ 35 y/o with a newly diagnosed cardiovascular disease between 2000 and 2006 were included (F/U until 2009), based on ICD-9-CM codes for CAD (410-414, A270, A279), heart failure (428), cerebrovascular disease (430-438, A290-A294, A299), peripheral atherosclerosis (440-448, A300), and hypertension (401-405, A260, A269).
Lindvig, 1990 ²⁸	Denmark; Retrospective; Cohort (external controls); General population, homogeneous population.	1977 to 1984	The study used a cohort consisting of all individuals with a stroke diagnosis according to the ICD-8 (430-438) from the Danish Hospital Discharge Registry between 1977 and 1984 (F/U until 1985). The registry contains information on all individuals discharged from any Danish hospital department, with a primary diagnosis and up to 20 secondary diagnoses.
Mai, 2015 ²⁹	China; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2005 to April 2013	The study reviewed the medical records of individuals admitted for an ischemic stroke at Guangdong Medical College Affiliated Hospital (Zhanjiang, China) from January 2005 to April 2013.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Munch, 2015 ³⁰	Denmark; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	January 1, 1978 to December 31, 2011	The study performed data linkage based on the Danish Civil Registration System between January 1, 1978 and December 31, 2011, which registers demographic information on all individuals living in Denmark since 1968. Information on discharge diagnoses of structural brain injury (ie TBI, ICH and cerebral ischemic infarction) was extracted by linkage to the Danish National Patient Discharge Register, which contains information on discharge diagnoses for all hospital admittances since 1978.
Navi, 2018 ³¹	USA; Retrospective; Case-control; General population, heterogeneous populations.	January 1, 2005 to December 31, 2013	The study used linked data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry and Medicare claims from 2004 to 2013 in the USA. SEER includes about 28% of all individuals diagnosed with cancer in the USA, and data from a 5% random sample of Medicare beneficiaries without cancer who live in SEER geographic areas.
Oberndorfer, 2009 ³²	Austria; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	2004 to 2007	The study used data from individuals admitted to the stroke unit of the KFJ-Hospital of the Medical University of Vienna (Vienna, Austria) from 2004 to 2007.
Qin, 2018 ³³	China; Retrospective; Case-control; Inpatient hospital, multiple centers, urban, homogeneous population.	January 2007 to December 2017	The study was based on individuals with CRC admitted in 1 of 7 centers in Guangxi Province (China) between January 2007 and December 2017. Individuals with active CRC and an additional diagnosis of acute ischemic stroke were included as cases, and those with active CRC without stroke were included as controls.
Quintas, 2018 ³⁴	Spain; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1, 2012 to December 31, 2014	The study was a single cohort longitudinal retrospective evaluation of individuals admitted for an ischemic stroke to the neurology service of the University Hospital of La Princesa (Madrid, Spain) from January 1, 2012 to December 31, 2014.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Qureshi, 2015 ³⁵	3 countries in 2 continents (USA, Canada, Scotland); Prospective; RCT; Inpatient hospital and outpatient clinic, multiple centers, urban, heterogeneous populations.	August 1997 to December 2001	The study is an analysis derived from the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial, which included subjects aged ≥ 35 y/o with non-disabling ischemic stroke within 120 days of onset, with a total homocysteine level ≥ 25 th percentile for North American stroke population. Recruitment was performed in university and community hospitals, private neurology practices and Department of Veterans Affairs medical centers of USA, Canada and Scotland. Recruitment took place from August 1997 to December 2001, and F/U was terminated sooner than planned for futility (last collected data prior to January 1, 2003). In this trial, subjects were randomly assigned either high-dose formulation vitamins (25mg pyridoxine, 0.4mg cobalamin, 2.5mg folic acid) or low-dose vitamins (200microg pyridoxine, 6microg cobalamin, 20microg folic acid) to evaluate their effect on risk of recurrent ischemic stroke.
Richard, 2011 ³⁶	France; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	2001 to 2009	The study retrospectively collected data on individuals admitted for an ischemic stroke with essential thrombocythemia between 2001 and 2009 at the department of neurology, hospital of Nancy (Nancy, France).
Romeiro, 2015 ³⁷	Portugal; Retrospective; Case-control; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2007 to December 2012	The study used an electronic database on individuals admitted for an acute ischemic stroke to the stroke unit of the Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal (Setúbal, Portugal) from January 2007 to December 2012.
Schoellhammer, 2018 ³⁸	Denmark; Prospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, multiple centers, urban, heterogeneous populations.	September 2010 to March 2014	The study used data collected prospectively from a 2-year F/U of individuals who underwent carotid endarterectomy after the implementation of a fast-track program in the Zealand region in Denmark from September 2010 to March 2014. The Zealand region has a population of 820000 (15% of the Danish population), with 1 vascular surgery unit and 4 acute hospitals with emergency specialist stroke services.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Sealy-Jefferson, 2018 ³⁹	USA; Prospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	October 1, 1993 to December 31, 1998	The study used data from the Women's Health Initiative (WHI), which enrolled 161808 postmenopausal women aged 50-79 y/o across 40 clinical centers from October 1, 1993 to December 31, 1998. Data from baseline through 2014 were included, for both observational study and clinical trial participants.
Selvik, 2015 ⁴⁰	Norway; Prospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	February 2006 to September 15, 2011	The study used data collected in the Norwegian Stroke Research Registry as part of the Bergen NORSTROKE Study, which included all individuals admitted to the stroke unit in the department of neurology of Haukeland University Hospital (Bergen, Norway) from February 2006 to September 15, 2011.
Stefanou, 2019 ⁴¹	Germany; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	2014 to 2017	The study used an electronic departmental database of individuals admitted for an ischemic cerebrovascular event to the University Hospital of Tübingen, department of neurology and stroke unit (Tübingen, Germany) from 2014 to 2017.
Taccone, 2008 ⁴²	Belgium; Prospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1991 to October 2004	The study used data of consecutive individuals admitted for an ischemic stroke to the neurology department of the Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles (Brussels, Belgium) from January 1991 to October 2004.
Taylor, 2018 ⁴³	UK; Retrospective; Case series; Inpatient hospital and outpatient clinic, Multiple centers, urban, heterogeneous populations.	January 1, 2015 to August 7, 2016	The study reviewed the clinical and laboratory records of all individuals aged <60 y/o admitted to the stroke unit or seen at the TIA clinic of the University College London Hospitals NHS Trust (London, UK) with a discharge diagnosis of stroke or TIA from January 1, 2015 to August 7, 2016.
Uemura, 2010 ⁴⁴	Japan; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	March 2004 to August 2009	The study used data on individuals with an acute ischemic stroke/TIA admitted to the stroke center of Kawasaki Medical School (Kurashiki, Japan) within 7 days of onset between March 2004 and August 2009.
Wang, 2018 ⁴⁵	China; Retrospective; Case-control; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2012 to May 2016	The study used data on individuals with an acute ischemic stroke admitted to the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University (Hefei, China) from January 2012 to March 2016. Cases were subjects with an additional cancer diagnosis, and controls were randomly selected subjects without cancer between February and March 2015.

Study	Country of sample population; Data collection; Design; Setting	Inclusion period	Study sampling method
Watanabe, 2005 ⁴⁶	Japan; Prospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	1988 to 1990	The study used data from the Japan Collaborative Cohort (JACC), a population-based cohort study on the risk of cancer in Japan. From 1988 to 1990, individuals aged 40-79 y/o living in 45 study areas of Japan were asked to complete a self-administered questionnaire, which included information on past medical history of stroke.
Wei, 2019 ⁴⁷	Taiwan; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	January 1, 1996 to December 31, 2013	The study used clinical data from randomly selected individuals insured under Taiwan's National Health Insurance (NHI) program in 2005.
Yesilot, 2018 ⁴⁸	Turkey; Retrospective; Cohort (internal controls); Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	August 1997 to May 2016	The study used data from individuals registered in the Istanbul Medical School Stroke Registry (IMSSR) from August 1997 to May 2016 for an ischemic stroke.
Yoshida, 1990 ⁴⁹	Japan; Retrospective; Cohort (external controls); General population, heterogeneous populations.	January 1, 1985 to December 31, 1986	The study used data from the Regional Stroke Registry (RSR) in Tottori Prefecture (Japan) for incident stroke diagnosis. The RSR receives voluntary reports from general practitioners, hospital physicians and public health nurses on individuals with stroke in the area, and collects data on death certificates reporting any information on stroke in the Tottori Prefecture since February 1, 1985. Data linkage was performed with the Regional Cancer Registry (RCR) in Tottori Prefecture for incident cancer diagnosis from January 1, 1985 to December 31, 1986.
Zhang, 2007 ⁵⁰	Australia; Retrospective; Case-control; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 1999 to December 2004	The study used a computerized database of Bankstown-Lidcombe Hospital, University of New South Wales (Australia), to identify all individuals with ischemic stroke admitted between January 1999 and December 2004.
Zhao, 2017 ⁵¹	China; Retrospective; Case series; Inpatient hospital, single center, urban, homogeneous population.	January 2013 to January 2015	The study used data from individuals admitted to the Department of Neurology of Peking University Third Hospital from January 2013 to January 2015 for an acute cerebral infarction.

Abbreviations: IV, intra-venous; ESUS, embolic stroke of undetermined source; ICD, international classification of diseases; F/U, follow-up; TIA, transient ischemic attack; UK, United Kingdom; USA, United States of America; RCT, randomized controlled trial; n/r, not reported; TBI, traumatic brain injury; ICH, intra-cerebral hemorrhage; CRC, colorectal cancer; NHS, National Health Service.

Table I-B: Stroke investigations and etiology in included studies

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Aarnio, 2015 ¹	Brain imaging: any imaging (1008/1008; 100.0), CT (942/1008; 93.5), MRI (671/1008; 66.6); Vascular imaging: any imaging (929/1008; 92.2%), extracranial doppler U/S (599/1008; 59.4), CTA or DSA (238/1008; 23.6), MRA (495/1008; 49.2); Cardiac imaging: any imaging (598/1002; 59.7), TTE (603/1008; 59.8), TEE (131/1008; 13.0); Heart rhythm studies: EKG and continuous EKG monitoring at acute phase (1008/1008; 100.0); Biochemical work-up: CBC, blood glucose, lipid profile, electrolytes, renal and liver function tests, creatine kinase, cardiac enzymes, activated partial thromboplastin time, whether thromboplastin time or international normalized ratio (1008/1008; 100.0), protein C (542/1008; 53.8), protein S (528/1008; 52.4, antithrombin III (545/1008;54.1), prothrombin gene mutation G20210A (380/1008; 37.7), factor V Leiden G1691A mutation (481/1008; 47.7), Lupus anticoagulant (524/1008; 52.0), anticardiolipin IgG-antibody (538/1008; 53.4); Body imaging: CXR (1008/1008; 100.0).	Ischemic only	For post-stroke cancer, after discharge: Undetermined: 17/38 (44.7); Other causes: 5/38 (13.2); Large-artery atherosclerosis: 5/38 (13.2); Small-vessel occlusion: 4/38 (10.5); CE (high-risk): 3/38 (7.9); CE (low-risk): 2/38 (5.3); Vertebral artery dissection: 2/38 (5.3).
Alvarez-Perez, 2012 ²	Brain imaging: any imaging (268/268; 100.0); Cardiac imaging: any imaging (268/268; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (268/268; 100.0); Biochemical work-up: basic laboratory tests (268/268; 100.0), CBC/ESR/coagulation times (268/268, 100.0), fibrinogen/D-dimer (112/268; 41.8); Body imaging: CXR (268/268; 100.0).	All strokes: 256/291 (88.0); Ischemic: 233/291 (80.1); Hemorrhagic: 23/291 (7.9); TIA: 35/291 (12.0).	No other etiology of stroke apart cancer: 8/10 (80.0); Large-artery atherosclerosis: 2/10 (20.0).

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Andersen, 2018 ³	Brain imaging: any imaging (21033/21033; 100.0).	Hemorrhagic: 112/1605 (7.0) in cancer cases, 524/8691 (6.0) in controls; Ischemic 1493/1605 (93.0) in cancer cases, 8167/8691 (94.0) in controls.	n/r
Arboix, 1997 ⁴	Brain imaging: CT (1000/1000; 100.0), MRI (173/1000; 17.3); Vascular imaging: extracranial doppler (100/1000; 10.0); Cardiac imaging: echocardiography (110/1000; 11.0); Heart rhythm studies: EKG (1000/1000; 100.0); Biochemical work-up: CBC and blood biochemistry (1000/1000; 100.0); Body imaging: CXR (1000/1000; 100.0).	All strokes: 986/1099 (89.7); Ischemic: 793/1099 (72.1); Hemorrhagic: 193/1099 (17.6); TIA: 113/1099 (10.3).	For all ischemic stroke subjects (with and without hematological disorders): Atherothrombotic: 269/793 (33.9); Lacunar: 177/793 (22.3); Undetermined origin: 152/793 (19.2); Cardioembolic: 147/793 (18.5); Unusual origin: 48/793 (6.1).
Bentsen, 2015 ⁵	Brain imaging: CT (757/757; 100.0); Vascular imaging: CTA (757/757; 100.0).	All strokes: 592/757 (78.2); Ischemic: 491/757 (64.9); Hemorrhagic: 101/757 (13.3); TIA: 165/757 (21.8).	For subjects with ischemic stroke and suspect lung opacity: Large-artery atherosclerosis: 3/11 (27.3); Cardioembolism: 2/11 (18.2); Small-vessel occlusion: 1/11 (9.1).
Bergman, 2015 ⁶	n/r	All strokes: 2599/2599 (100.0); Ischemic: 1940/2599 (74.6); Hemorrhagic: 603/2599 (23.2); Stroke, not specified: 56/2599 (2.2).	n/r
Chen, 2017 ⁷	Brain imaging: CT or MRI (17161/17161; 100.0).	Proportions not reported but all included except for CSVT: Ischemic; Hemorrhagic; TIA.	n/r

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Cocho, 2015 ⁸	Brain imaging: CT (631/631; 100.0); Vascular imaging: any imaging (631/631; 100.0), extracranial doppler U/S (403/631; 64.0), MRA (442/631; 70.0); Cardiac imaging: TTE (562/631; 89.0); Heart rhythm studies: EKG (631/631; 100.0), holter (133/631; 21.0); Biochemical work-up: routine blood biochemistry including B12, folic acid, CRP, fibrinogen (631/631; 100.0); Body imaging: CXR (631/631; 100.0).	Ischemic mechanisms only included: Ischemic: 511/631 (81.0); TIA: 120/631 (19.0). Note: approximate n calculated from percentage reported.	Undetermined cause: 8/13 (61.5); Large-artery occlusive disease: 2/13 (15.4); Cardioembolic: 2/13 (15.4); Small-vessel disease: 1/13 (7.7).
Ellis, 2018 ⁹	Brain imaging: CT or MRI (94/94; 100.0); Vascular imaging: CTA or MRA (94/94; 100.0); Cardiac imaging: echocardiography (94/94; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (94/94; 100.0); ≥24h cardiac rhythm monitoring (94/94; 100.0), 30-day mobile cardiac outpatient telemetry (61/94; 65.0), implantable loop recorder (58/94; 62.0); Biochemical work-up: d-dimer, prothrombin fragment 1.2, thrombin-antithrombin complex, fibrin monomer (42/94; 44.7); Other cancer screening: subjects were encouraged to perform appropriate screening as suggested by the US Preventive Services Task Force.	Ischemic only	Only ESUS included. ESUS: 5/5 (100.0).
Erichsen, 2013 ¹⁰	n/r	No report on proportions, but both ischemic and hemorrhagic strokes included, and exclusion of CSVT and TIA as per ICD codes.	n/r

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Fagniez, 2011 ¹¹	Brain imaging: MRI (590/590; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (590/590; 100.0); Cardiac imaging: TTE (590/590; 100.0); Heart rhythm studies: EKG, ≥48h EKG monitoring (590/590; 100.0); Biochemical work-up: CBC, creatininemia, albuminemia, cholesterolemia, glycemia, ESR, fibrinogen, thrombin time, aPTT (590/590; 100.0).	Ischemic only	No other determined etiology than cancer: 2/2 (100.0).
Gon, 2017 ¹²	Brain imaging: any imaging (120/120; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (120/120; 100.0); Cardiac imaging: TTE (120/120; 100.0), TEE (73/120; 60.8); Heart rhythm studies: 24h EKG monitoring for ≥7 days (120/120; 100.0); Biochemical work-up: routine blood tests, d-dimer, albumin, CRP (120/120; 100.0); Body imaging: CXR (120/120; 100.0); Other cancer screening: fecal blood test (120/120; 100.0).	Ischemic only	Only cryptogenic included. Cryptogenic: 12/12 (100.0).
Gonthier, 2004 ¹³	Brain imaging: any imaging (4697/4697; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (4697/4697; 100.0); Cardiac imaging: echocardiography if suspicion of cardiopathy (proportion n/r); Heart rhythm studies: EKG (4697/4697; 100.0), 24h EKG monitoring (most subjects); Biochemical work-up: routine blood tests with glucose, cholesterol, syphilis (4697/4697; 100.0), in those aged <60 y/o or stroke of undetermined cause a coagulation work-up was performed with protein C, protein S, antithrombin III, factor V Leiden, prothrombin mutation, antiphospholipid antibodies, fibrinogen, d-dimer, fibrin, homocystein (proportion n/r).	Ischemic only	No other determined etiology: 7/7 (100.0).

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Grazioli, 2018 ¹⁴	n/r	Ischemic only	For both pre- and post-stroke cancer: Cryptogenic: 32/98 (32.7); Cardioembolic: 26/98 (26.5); Atherosclerotic: 14/98 (14.3); Lacunar: 14/98 (14.3); Other: 14/98 (14.3).
Guo, 2014 ¹⁵	Brain imaging: any imaging (564/564; 100.0), MRI (237/564; 42.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (564/564; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (564/564; 100.0); Biochemical work-up: platelet count, prothrombin time, aPTT, fasting blood glucose, total cholesterol, HDL, TG, d-dimer, fibrinogen (564/564; 100.0).	Ischemic only	For both pre- and post-stroke cancer (neurology department admissions): Small vessel: 18/59 (30.5); Large artery: 14/59 (23.7); Undetermined: 16/59 (27.1); Cardioembolic: 10/59 (16.9); Other determined: 1/59 (1.7).
Hankey, 2012 ¹⁶	n/r	For the placebo group : All strokes: 3235/4075 (79.4); Ischemic: 2843/4075 (69.8); Hemorrhagic: 392/4075 (9.6); TIA: 715/4075 (17.5); Retinal infarction: 11/4075 (0.3); Uncertain: 76/4075 (1.9).	For ischemic strokes, TIAs and retinal infarctions (with and without cancer): Large artery disease: 1525/3606 (42.3); Small artery disease: 1388/3606 (38.5); Embolism from the heart: 186/3606 (5.2); Uncertain or unknown cause: 507/3606 (14.1).
Hiraga, 2013 ¹⁷	Brain imaging: MRI (28/28; 100.0).	Ischemic only	n/r
Hu, 2018 ¹⁸	n/r	Ischemic and TIA only	n/r
Jacob, 2019 ¹⁹	n/r	Ischemic, TIA, CSVT, and stroke not specified hemorrhage or infarction.	n/r

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Karlinska, 2015 ²⁰	Brain imaging: any imaging (1558/1558; 100.0).	Ischemic: 1366/1558 (87.7); Hemorrhagic: 175/1558 (11.2). Note: numerator from Table 1 and denominator from total included in the analysis (not matching).	For both pre- and post-stroke active cancer: Undetermined: 25/40 (62.5); Cardioembolism: 6/40 (15.0); Large artery atherosclerosis: 5/40 (12.5); Small vessel occlusion: 3/40 (7.5); Other determined: 1/40 (2.5).
Kassubek, 2017 ²¹	Brain imaging: MRI (125/136; 91.9), CT (11/135; 8.1); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (136/136; 100.0); Cardiac imaging: TTE (136/136; 100.0), TEE (some cases); Heart rhythm studies: EKG, 24h EKG monitoring (136/136; 100.0); Biochemical work-up: leucocyte count, granulocytes, platelet count, serum LDH, CRP (n/r).	Ischemic only	n/r
Kato, 2015 ²²	n/r	Ischemic and TIA only.	Large-artery atherosclerosis: 2/8 (25.0); Large-artery dissection: 1/8 (12.5); TIA: 1/8 (12.5); Others n/r.
Kawada, 2015 ²³	Brain imaging: any imaging (967/967; 100.0); Vascular imaging: MDCTA (138/138; 100.0); Cardiac imaging: MDCTA (138/138; 100.0).	Ischemic only	n/r
Kim, 2012 ²⁴	Brain imaging: MRI (348/348; 100.0); Vascular imaging: MRA (348/348; 100.0); Cardiac imaging: TTE (348/348; 100.0); Heart rhythm studies: EKG, holter and/or telemetry monitoring (348/348; 100.0); Biochemical work-up: routine laboratory data including fibrinogen, d-dimer (348/348; 100.0), hemostatic markers of prothrombotic tendency including antiphospholipid antibodies (subjects aged <50 y/o).	Ischemic only	Only cryptogenic included. Cryptogenic (10/10; 100.0).

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Kono, 2012 ²⁵	Brain imaging: any imaging (211/211; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (n/r); Cardiac imaging: TTE (n/r); Heart rhythm studies: EKG or 24h EKG monitoring or 14-day EKG monitoring (n/r); Biochemical work-up: CBC (211/211; 100.0), d-dimer (177/211; 83.9), FDP (118/211; 55.9).	Ischemic only	n/r
Kwon, 2007 ²⁶	Brain imaging: MRI (10/10; 100.0); Vascular imaging: MRA (10/10; 100.0); Cardiac imaging: TTE (10/10; 100.0), TEE (9/10; 90.0); Biochemical work-up: d-dimer (6/10; 60.0), fibrin degradation product (5/10; 50.0).	Ischemic only	No other determined etiology: 9/10 (90.0); Cardioembolic secondary to cancer (NBTE): 1/10 (10.0).
Lai, 2013 ²⁷	n/r	No report on proportions. Both ischemic and hemorrhagic strokes and TIAs included as per ICD codes.	n/r
Lindvig, 1990 ²⁸	n/r	No report on proportions. Both ischemic and hemorrhagic strokes and TIAs included as per ICD codes.	n/r
Mai, 2015 ²⁹	Brain imaging: MRI (13/13; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (13/13; 100.0); Cardiac imaging: echocardiogram (13/13; 100.0); Biochemical work-up: basic chemistries, complete blood count, coagulation studies, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, D-dimer, and screening for vasculitis (13/13; 100.0).	Ischemic only	Only stroke without other determined etiology included. No other determined etiology: 13/13 (100.0).
Munch, 2015 ³⁰	n/r	Ischemic only	n/r
Navi, 2018 ³¹	n/r	Ischemic only	n/r

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Oberndorfer, 2009 ³²	Brain imaging: CT or MRI (1274/1274; 100.0); Cardiac imaging: echocardiography (57.0 of stroke with cancer and 61.0 of stroke without cancer); Heart rhythm studies: EKG (1274/1274; 100.0); Biochemical work-up: routine hematology and biochemistry including cardiac enzymes and coagulation parameters (1274/1274; 100.0).	All strokes: 1274/1274 (100.0); Ischemic: 1073/1274 (84.2); Hemorrhagic: 201/1274 (15.8).	For both pre- and post-stroke (ischemic only) cancer: Large vessel disease: 54/131 (41.2); Cardioembolism: 23/131 (17.6); Small vessel disease: 26/131 (19.8); Not determined (unknown, other): 28/131 (21.4).
Qin, 2018 ³³	Brain imaging: any imaging (114/114; 100.0).	Ischemic only	Only stroke without other determined etiology included. No other determined etiology: 22/22 (100.0).
Quintas, 2018 ³⁴	Brain imaging: any imaging (381/381; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S or CTA (381/381; 100.0); Cardiac imaging: TTE or TEE (381/381; 100.0); Heart rhythm studies: holter (381/381; 100.0).	Ischemic only	Cardioembolic: 9/29 (31.0); Small vessel disease: 6/29 (20.7); Atherothrombotic: 5/29 (17.2); Cryptogenic: 5/29 (17.2); Unknown: 3/29 (10.3); Other determined etiology: 1/29 (3.4).
Qureshi, 2015 ³⁵	Brain imaging: any imaging (3247/3247; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (3247/3247; 100.0); Biochemical work-up: lipid, creatinine, folate, B12 (3247/3247; 100.0).	Ischemic only	Unclear. Those with a potential embolic source excluded. Stroke pathology reported: Superficial but not deep infarct: 13/133 (9.8); Deep but not superficial infarct: 52/133 (39.1); Both superficial and deep infarct: 26/133 (19.5); Abnormality other than above: 1/133 (0.8); Pathology not reported: 13/133 (9.8).
Richard, 2011 ³⁶	n/r	Ischemic and TIA only.	Lacunar: 2/12 (16.7); TIA: 3/12 (25.0); Others n/r.

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Romeiro, 2015 ³⁷	Brain imaging: CT (207/207; 100.0); MRI (27/207; 13.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (207/207; 100.0); Cardiac imaging: TTE (207/207; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (207/207; 100.0); Biochemical work-up: routine hematology, biochemistry and coagulation parameters (207/207; 100.0), d-dimer (22/207; 10.6).	Ischemic only	Cardioembolism: 17/56 (30.4); Other: 11/56 (19.6); Unknown: 11/56 (19.6); Small vessel occlusion: 9/56 (16.1); Large-artery atherosclerosis: 8/56 (14.3).
Schoellhammer, 2018 ³⁸	Brain imaging: any imaging (200/200; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (200/200; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (200/200; 100.0), EKG monitoring (200/200; 100.0).	Ischemic mechanisms only included: Ischemic: 114/200 (57.0); TIA: 72/200 (36.0); Amaurosis fugax: 14/200 (7.0).	Large-artery atherosclerosis as a criteria for inclusion: 200/200 (100.0).
Sealy-Jefferson, 2018 ³⁹	n/r	All strokes: 6201/6201 (100.0); Ischemic: 5332/6201 (86.0); Hemorrhagic: 869/6201 (14.0). Note: approximate n calculated from reported proportion.	n/r
Selvik, 2015 ⁴⁰	Brain imaging: any imaging (1282/1282; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (1282/1282; 100.0); Cardiac imaging: TTE or TEE (1282/1282; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (1282/1282; 100.0); Biochemical work-up: blood analyses including glucose, cholesterol, hemoglobin, fibrinogen, CRP, d-dimer (1282/1282; 100.0).	Ischemic only	Unknown etiology: 21/55 (38.2); Cardioembolic: 18/55 (32.7); Other etiologies not reported.

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Stefanou, 2019 ⁴¹	Brain imaging: any imaging (17/17; 100.0).	Ischemic cerebrovascular events, which included per ICD-10 codes: Ischemic; TIA; Cerebral sinus vein thrombosis.	For both pre- and post-stroke myeloproliferative neoplasms: Other determined etiology and large-artery atherosclerosis: 9/17 (52.9); Other determined etiology and cardioembolism: 3/17 (17.6); Other determined etiology alone: 3/17 (17.6); Two or more causes identified (no precision): 1/17 (5.9); Cerebral sinus vein thrombosis: 1/17 (5.9).
Taccone, 2008 ⁴²	Brain imaging: CT (24/24; 100.0), MRA (subjects with persistent stroke symptoms without evident imaging findings on CT); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (24/24; 100.0), MRA (subjects with persistent stroke symptoms without evident imaging findings on CT); Cardiac imaging: TTE (24/24; 100.0), TEE (subjects aged <50 y/o, particular abnormalities on TTE or poor quality on TTE); Heart rhythm studies: EKG, 24h holter (24/24; 100.0); Biochemical work-up: CBC, chemistry including hepatic enzymes and renal function, inflammatory proteins, coagulation profile (aPTT, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen, d-dimer) (24/24; 100.0), extended coagulation study (protein C and S, resistance to activated protein C, plasminogen, antithrombin, F112 prothrombin fragments, detection of lupus anticoagulant, antiphospholipid anti- body, homocystinemia) (subjects aged <50 y/o, no stroke etiology, or personal or familial history of recurrent stroke); Other tests: LP (subjects with a suspicion of vasculitis or meningeal carcinomatosis), skin biopsy (subjects with possible cutaneous lesions).	Ischemic only	Etiologies for first and recurrent/new stroke: Large-artery atherosclerosis: 6/20 (30.0) and 5/20 (25.0); Nonbacterial thrombotic endocarditis: none and 7/20 (35.0); Disseminated intravascular coagulation: none and 3/20 (15.0); Paraneoplastic vasculitis: none and 1/20 (5.0); Tumor emboli: none and 1/20 (5.0); Septic aneurysms: none and 1/20 (5.0); Paraneoplastic hypercoagulable state: none and 1/20 (5.0); Intravascular lymphoma: none and 1/20 (5.0); Patent foramen ovale: 5/20 (25.0) and none; Small-artery disease: 3/20 (15.0) and none; Antiphospholipid syndrome: 2/20 (10.0) and none; Systemic lupus: 2/20 (10.0) and none; Sneddon syndrome: 1/20 (5.0) and none; Cryptogenic: 1/20 (5.0) and none.

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Taylor, 2018 ⁴³	n/r	All strokes: 417/610 (68.4); Ischemic: 379/610 (62.1); Hemorrhagic: 38/610 (6.2); TIA: 193/610 (31.6). Note: 610 events reported in 609 subjects.	n/r
Uemura, 2010 ⁴⁴	Brain imaging: CT or MRI (1714/1714; 100.0); Vascular imaging: extracranial doppler U/S (1714/1714; 100.0) or MRA (n/r); Cardiac imaging: echocardiography (n/r) including TEE (1050/1714; 61.3); Heart rhythm studies: EKG (1714/1714; 100.0), holter (n/r); Biochemical work-up: hemoglobin, WBC, d-dimer, fibrinogen, AST, ALT, CRP (n/r), tumor markers including CEA, carbohydrate antigen 19-9, prostate-specific antigen for men, carbohydrate antigen 125 for women (if fecal occult blood test positive); Body imaging: CXR (1714/1714; 100.0), abdominal X-ray (1714/1714; 100.0), venous U/S of the lower limb (n/r), abdominal echography and/or abdominal CT (if fecal occult blood test positive), contrast-enhanced chest CT (if suspected lung cancer on CXR); Other cancer screening: fecal occult blood test (626/1714; 36.5), gastroscopy and/or colonoscopy (if fecal occult blood test positive).	Ischemic: 1451/1714 (84.7); TIA: 263/1714 (15.3).	Cardioembolic: 16/40 (40.0); Undetermined etiology: 10/40 (25.0); Large-vessel disease: 5/40 (12.5); Other determined etiology: 5/40 (12.5); Small-vessel disease: 4/40 (10.0).
Wang, 2018 ⁴⁵	Brain imaging: MRI (137/137; 100.0); Biochemical work-up: d-dimer (118/137; 86.1).	Ischemic only	n/r
Watanabe, 2005 ⁴⁶	Self-administered questionnaire on past medical history of stroke.	All strokes (no precision).	n/r

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Wei, 2019 ⁴⁷	n/r	For both pre- and post-stroke cancer: Ischemic: 1179/1877 (62.8); TIA: 274/1877 (14.6); Hemorrhagic: 316/1877 (16.8). Note: other strokes of undetermined type were not reported.	n/r
Yesilot, 2018 ⁴⁸	Brain imaging: CT or MRI (4020/4020; 100.0); Vascular imaging: any imaging (4020/4020; 100.0); Cardiac imaging: any imaging (4020/4020; 100.0); Heart rhythm studies: any study (4020/4020; 100.0); Biochemical work-up: d-dimer, fibrinogen, fibrin degradation product (when possible).	Ischemic only	For both pre- and post-stroke cancer: Cancer-related stroke (active cancer without any other apparent cause for stroke): 57/92 (62.0); Cryptogenic stroke with history of cancer: 7/92 (7.6); Cryptogenic stroke with later-diagnosed cancer: 3/92 (3.3); Other etiology with history of cancer: 21/92 (22.8); Other etiology with later-diagnosed cancer: 4/92 (4.3).
Yoshida, 1990 ⁴⁹	n/r	Any stroke (n/r).	n/r
Zhang, 2007 ⁵⁰	n/r	Ischemic only	For both pre- and post-stroke cancer: Large-artery atherosclerosis: 12/56 (21.4); Cardioembolism: 15/56 (26.8); Small vessel occlusion: 11/56 (19.6); Other: 6/56 (10.7); Unknown: 12/56 (21.4).

Source	Reported investigations	Stroke types included	Stroke etiology [†]
Zhao, 2017 ⁵¹	Brain imaging: MRI (8/8; 100.0); Vascular imaging: MRA or CTA (8/8; 100.0), extracranial doppler U/S (8/8; 100.0); Cardiac imaging: echocardiogram (8/8; 100.0); Heart rhythm studies: EKG (8/8; 100.0); Biochemical work-up: CRP (8/8; 100.0), d-dimer (5/8; 62.5).	Ischemic only	n/r

[†]Stroke etiology for ischemic strokes with subsequent cancer if not otherwise specified. Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; U/S, ultrasound; CTA, computed tomography angiography; DSA, digital subtraction angiography; MRA, magnetic resonance angiography; TTE, transthoracic echocardiogram; TEE, transesophageal echocardiogram; EKG, electrocardiogram; CBC, complete blood count; CXR, chest X-ray; CE, cardioembolic; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; ESUS, embolic stroke of undetermined source; US, United States; aPTT, activated partial thromboplastin time; HDL, high density lipoprotein; TG, triglycerides; TIA, transient ischemic attack; n/r, not reported; LDH, lactate dehydrogenase; MDCTA, multidetector computed tomographic angiography; WBC, white blood cells; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CEA, carcinoembryonic antigen.

Figure I: Risk of Bias Assessment

Study (first author, date)	Sample representativity	Selection of participants	Uncontrolled confounding	Follow-up	Outcome measure	Statistical analyses	Reporting
Aarnio, 2015	-	+	+	+	?	+	+
Alvarez-Perez, 2012	+	-	+	+	?	+	-
Andersen, 2018	+	+	+	+	?	+	+
Arboix, 1997	+	-	n/a	+	?	n/a	+
Bentsen, 2015	+	-	-	+	-	+	+
Bergman, 2015	-	-	-	+	-	-	-
Chen, 2017	+	-	+	+	?	+	+
Cocho, 2015	+	-	+	+	+	+	+
Ellis, 2018	-	+	+	+	?	+	+
Erichsen, 2013	-	-	+	+	?	+	+
Fagniez, 2011	+	-	-	+	?	+	+
Gon, 2017	-	+	+	+	?	+	+
Gonthier, 2004	+	+	n/a	+	?	n/a	+
Grazioli, 2018	+	+	n/a	+	?	n/a	+
Guo, 2014	+	+	n/a	+	?	n/a	+

Study (first author, date)	Sample representativity	Selection of participants	Uncontrolled confounding	Follow-up	Outcome measure	Statistical analyses	Reporting
Hankey, 201	+	-	n/a	+	?	n/a	+
Hiraga, 2013	-	+	n/a	?	?	n/a	+
Hu, 2018	-	+	+	+	+	+	+
Jacob, 2019	+	-	+	-	+	+	+
Karlinska, 2015	+	-	n/a	+	?	n/a	+
Kassubek, 2017	+	-	+	+	?	+	+
Kato, 2015	+	-	n/a	n/a	+	n/a	+
Kawada, 2015	-	+	n/a	+	?	n/a	+
Kim, 2012	-	+	n/a	+	?	n/a	+
Kono, 2012	+	-	n/a	+	?	n/a	+
Kwon, 2007	-	-	n/a	+	?	n/a	+
Lai, 2013	-	-	+	-	?	+	+
Lindvig, 1990	-	-	+	-	-	+	+
Mai, 2015	-	-	n/a	+	+	n/a	+
Munch, 2015	-	+	+	-	?	+	+

(Figure I, continued)

Study (first author, date)	Sample representativity	Selection of participants	Uncontrolled confounding	Follow-up	Outcome measure	Statistical analyses	Reporting
Navi, 2018	+	+	n/a	+	?	n/a	+
Oberndorfer, 2009	-	-	n/a	n/a	?	n/a	+
Qin, 2018	-	+	n/a	+	+	n/a	n/a
Quintas, 2018	+	+	+	+	?	+	+
Qureshi, 2015	-	+	+	-	?	+	+
Richard, 2011	+	-	n/a	n/a	?	n/a	+
Romeiro, 2015	+	-	n/a	+	?	n/a	+
Schoellhammer 2018	-	+	n/a	+	?	n/a	+
Sealy-Jefferson, 2018	-	-	+	-	?	+	+
Selvik, 2015	+	+	+	+	?	+	+
Stefanou, 2019	+	+	n/a	-	-	n/a	+
Taccone, 2008	+	+	n/a	-	+	n/a	+
Taylor, 2018	-	-	n/a	-	?	n/a	+
Uemura, 2010	+	-	-	+	+	+	-
Wang, 2018	+	-	n/a	+	?	n/a	+

Study (first author, date)	Sample representativity	Selection of participants	Uncontrolled confounding	Follow-up	Outcome measure	Statistical analyses	Reporting
Watanabe, 2005	-	-	+	-	?	+	-
Wei, 2019	+	+	+	+	+	+	+
Yesilot, 2018	+	-	n/a	+	?	n/a	+
Yoshida, 1990	-	-	-	-	?	+	+
Zhang, 2007	+	+	n/a	+	?	n/a	+
Zhao, 2017	+	+	n/a	?	?	n/a	+

Green circle: low risk; Red circle: high risk; Yellow circle: unclear risk; White circle: not applicable.

TABLE II: Cumulative Incidence of Cancer After an Ischemic Stroke

Table II-A: Cumulative incidence of any cancer within one year after an ischemic stroke

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Alvarez-Perez, 2012 ²	Cohort, retrospective, single center; Son Llätzer Hospital (Spain); 2003-2004.	Ischemic only; All etiologies.	Dedicated cancer tests; D-dimer, fibrinogen (112/268; 41.8)/ CXR (268/268; 100.0).	All	Unclear, but likely inhospital	10/262	38.2 (18.5 to 69.1)
Cocho, 2015 ⁸	Cohort, retrospective, single center; Hospital General de Granollers (Spain); 2009-2012.	Ischemic only; All etiologies.	Dedicated cancer tests; CRP, fibrinogen, CXR (631/631; 100.0).	All	Inhospital	13/631	20.6 (11.0 to 35.0)
Gon, 2017 ¹²	Cohort, retrospective, single center; Osaka University Hospital (Japan); 2006-2015.	Ischemic only; Cryptogenic only.	Dedicated cancer tests; CRP, d-dimer, CXR, fecal blood test (120/120; 100.0).	All	Inhospital	12/120	100.0 (52.7 to 168.2)
Grazioli, 2018 ¹⁴	Cohort, retrospective, multiple centers; Hospitals of Perugia and Varese (Italy); 2005-2015.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All	Inhospital	3/2114	1.4 (0.3 to 4.1)

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Guo, 2014 ¹⁵	Cohort, retrospective, single center; Taichung Veterans General Hospital (Taiwan); 2009-2012.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; D-dimer, fibrinogen (564/564; 100.0).	All	Inhospital	20/486	41.2 (25.3 to 62.8)
Karlinska, 2015 ²⁰	Cohort, prospective, single center; Institute of Psychiatry and Neurology (Poland); 2006-2011.	Not ischemic only (1366/1558; 87.7); All etiologies.	As per treating physician; None reported.	All	Inhospital	5/1503	3.3 (1.1 to 7.7)
Kassubek, 2017 ²¹	Cohort, retrospective, single center; Neurology department, University of Ulm (Germany); 2009-2014.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; CRP, LDH (n/r).	All	Inhospital	12/4484	2.7 (1.4 to 4.7)
Kim, 2012 ²⁴	Cohort, retrospective, single center; Samsung Medical Center (South Korea); 2006-2011.	Ischemic only; Cryptogenic only.	As per treating physician; D-dimer, fibrinogen (348/348; 100.0).	All	Inhospital	10/277	36.1 (17.4 to 65.4)
Oberndorfer, 2009 ³²	Cohort, retrospective, single center; KFJ-Hospital (Austria); 2004-2007.	Not ischemic only (1073/1274; 84.2); All etiologies.	As per treating physician; None reported.	All	Inhospital	4/1125	3.6 (1.0 to 9.1)

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Taccone, 2008 ⁴²	Case series, prospective, single center; Hôpital Erasme (Belgium); 1991-2004.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; D-dimer, fibrinogen (24/24; 100.0).	All	Up to 4 months	24/5106	4.7 (3.0 to 7.0)
Uemura, 2010 ⁴⁴	Cohort, retrospective, single center; Kawasaki Medical School (Japan); 2004-2009.	Ischemic only; All etiologies.	Dedicated cancer tests; D-dimer, fibrinogen (n/r)/ CXR, abdominal X-ray (1714/1714; 100.0)/ fecal blood test (626/1714; 36.5).	All	Inhospital	51/1714	29.8 (22.2 to 38.9)
Yesilot, 2018 ⁴⁸	Cohort, retrospective, single center; Istanbul Medical School (Turkey); 1997-2016.	Ischemic only; All stroke etiologies.	As per treating physician; D-dimer, fibrinogen (when possible).	All	Inhospital	11/3939	2.8 (1.4 to 5.0)
Zhang, 2007 ⁵⁰	Case-control, retrospective, single center; Bankstown-Lidcombe Hospital (Australia); 1999-2004.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All	Inhospital	10/1407	7.1 (3.4 to 13.0)
Zhao, 2017 ⁵¹	Case series, retrospective, single center; Peking University Third Hospital (China); 2013-2015.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; D-dimer (5/8; 62.5)/ CRP (8/8; 100.0).	All	Inhospital	8/1139	7.0 (3.0 to 13.8)

Abbreviations: CI, confidence interval; CXR, chest X-ray; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; n/r, not reported.

Table II-B: Cumulative incidence of any cancer after one year or more and less than five years of an ischemic stroke

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Ellis, 2018 ⁹	Cohort, retrospective, outpatient clinic/ single center; Emory Clinic (USA); 2015-2016.	Ischemic only; ESUS only (after discharge).	Dedicated cancer tests; D-dimer, prothrombin, TAC, fibrin (42/94; 44.7)/ appropriate general cancer screening encouraged.	All	Unclear, mean=16.8 months (SD: 9.6).	5/94	53.2 (17.5 to 119.8)
Kono, 2012 ²⁵	Cohort, retrospective, single center; Hiroshima University Hospital (Japan); 2006-2010.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; D-dimer (177/211; 83.9)/ FDP (118/211; 55.9).	All	Up to 12 months	8/162	49.4 (21.6 to 95.0)
Quintas, 2018 ³⁴	Cohort, retrospective, single center; University Hospital of La Princesa (Spain); 2012-2014.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; None reported.	All	Up to 18 months	29/381	76.1 (51.6 to 107.5)
Qureshi, 2015 ³⁵	RCT, prospective, multiple centers; VISP trial (3 countries); 1997-2001.	Ischemic only; No other embolic source for stroke.	As per treating physician; None reported.	All	Up to 24 months	133/324 7	41.0 (34.4 to 48.4)

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Schoellhammer, 2018 ³⁸	Cohort, prospective, multiple centers; 1 vascular surgery unit and 4 acute hospitals in the Zealand region (Denmark); 2010-2014.	Ischemic only; Large-artery atherosclerosis (after discharge).	As per treating physician; None reported.	All (as the cause of death)	Up to 24 months	8/200	40.0 (17.4 to 77.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; ESUS, embolic stroke of undetermined source; RCT, randomized controlled trial; FDP, fibrin degradation product; SD: standard deviation; TAC: thrombin-antithrombin complex.

Table II-C: Cumulative incidence of hematological neoplasms after an ischemic stroke

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Hematological neoplasms	Observation interval	Neoplasms, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Arboix, 1997 ⁴	Case series, prospective, single center; Alianza-Central Hospital (Spain); 1986-1992.	Ischemic only; All etiologies.	Dedicated tests; CXR (1000/1000; 100.0).	All	Inhospital	10/906	11.0 (5.3 to 20.2)
Fagniez, 2011 ¹¹	Cohort, retrospective, single center; Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre (France); 2007-2010.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; Fibrinogen (590/590; 100.0).	All	Inhospital	2/584	3.4 (0.4 to 12.3)
Gonthier, 2004 ¹³	Cohort, retrospective, single center; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Switzerland); 1979-2001.	Ischemic only; All etiologies, but no other determined stroke etiology for cases.	As per treating physician; D-dimer, fibrinogen (n/r).	All	Inhospital	7/4696	1.5 (0.6 to 3.1)
Kato, 2015 ²²	Case series, retrospective, single center; Saitama International Medical Center (Japan); 2007-2014.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	ET	Inhospital	8/2536	3.2 (1.4 to 6.2)

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Hematological neoplasms	Observation interval	Neoplasms, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Richard, 2011 ³⁶	Case series, retrospective, single center; Hospital of Nancy (France); 2001-2009.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	ET	Inhospital	12/5600	2.1 (1.1 to 3.7)
Stefanou, 2019 ⁴¹	Case series, retrospective, single center; University Hospital of Tübingen (Germany); 2014-2017.	Not ischemic only (includes CSVT; n/r); All etiologies.	As per treating physician; None reported.	All	Unclear	10/3311	3.0 (1.4 to 5.5)
Taylor, 2018 ⁴³	Case series, retrospective, inpatient and outpatient, multiple centers; University College London Hospitals NHS Trust (UK); 2015-2016.	Not ischemic only (572/610; 93.8); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All	Unclear	2/609	3.3 (0.4 to 11.8)

Abbreviations: CI, confidence interval; CXR, chest X-ray; ET, essential thrombocythemia; CSVT, cerebral sinus vein thrombosis; n/r, not reported.

Table III: Subgroup Analyses for the Frequency of Cancer After an Ischemic Stroke

Table III-A: Cumulative incidence subgroup analyses for studies on any cancer types, with a follow-up of <1 year

Subgroups	Number of studies	Cancer incidence, /1000 (95% CI)	p-value
Decade of publication			
2010	11	17.1 (6.2 to 33.0)	0.016
2000	3	4.8 (3.3 to 6.5)	-
Geographic region of sampling			
Asia	6	26.8 (7.6 to 56.4)	0.115
Other	1	7.1 (3.3 to 12.3)	-
Europe	7	6.8 (1.6 to 15.1)	-
Stroke mechanism			
Cryptogenic	2	62.0 (13.6 to 139.3)	0.021
All	12	9.6 (4.0 to 17.3)	-
Extent of cancer investigations			
Dedicated tests	4	39.2 (16.4 to 70.6)	0.003
As per treating physician	10	7.2 (2.5 to 14.1)	-
Stroke type			
Ischemic only	12	16.2 (6.4 to 30.0)	0.006
Not ischemic only	2	3.4 (1.4 to 6.1)	-
Study design			
RCT, cohort	11	16.6 (5.7 to 32.6)	0.036
Case-control, case series, cross-sectional	3	5.5 (3.7 to 7.7)	-
Risk of selection bias			
Low	7	18.0 (3.5 to 42.4)	0.430
High, unclear	7	10.3 (2.9 to 21.9)	-
Sample size			
Less than 500 subjects	4	46.8 (28.6 to 68.9)	<0.0001

Subgroups	Number of studies	Cancer incidence, /1000 (95% CI)	p-value
500 subjects or more	10	6.4 (2.8 to 11.5)	-
Follow-up setting			
Inhospital only	13	14.6 (5.8 to 27.1)	0.016
Inhospital and after discharge	1	4.7 (3.0 to 6.8)	-

Subgroup analysis for age not shown; all studies were in one category. Abbreviations: CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial.

Table III-B: Cumulative incidence subgroup analyses for studies on any cancer types, with a follow-up of ≥ 1 year and < 5 years

Subgroups	Number of studies	Cancer incidence, /1000 (95% CI)	p-value
Geographic region of sampling			
Europe	2	58.7 (28.8 to 98.0)	0.542
North America	1	53.2 (15.3 to 109.4)	-
Asia	1	49.4 (20.5 to 88.9)	-
Other	1	41.0 (34.4 to 48.1)	-
Stroke mechanism			
All	2	66.5 (44.5 to 92.4)	0.116
ESUS	1	53.2 (15.3 to 109.4)	-
No embolic source	1	41.0 (34.4 to 48.1)	-
Large artery atherosclerosis	1	40.0 (16.6 to 72.3)	-
Extent of cancer investigations			
Dedicated tests	1	53.2 (15.3 to 109.4)	0.798
As per treating physician	4	49.8 (33.7 to 68.7)	-
Risk of selection bias			
Low	4	50.1 (32.9 to 70.5)	0.998
High, unclear	1	49.4 (20.5 to 88.9)	-
Sample size			
Less than 500 subjects	4	56.8 (39.1 to 77.4)	0.060
500 subjects or more	1	41.0 (34.4 to 48.1)	-

Subgroup analyses for age, decade of publication, study design, stroke type and follow-up setting not shown; all studies were in one category. Abbreviations: CI, confidence interval.

Table III-C: Cumulative incidence subgroup analyses for studies on hematological neoplasms

Subgroups	Number of studies	Cancer incidence, /1000 (95% CI)	p-value
Decade of publication			
1990	1	11.0 (5.1 to 19.0)	<0.001
2000	5	2.4 (1.6 to 3.4)	-
2010	1	1.5 (0.6 to 2.8)	-
Age category of study sample			
Young only	1	3.3 (0.0 to 9.9)	0.813
No age restriction	6	3.1 (1.5 to 5.3)	-
Geographic region of sampling			
Asia	1	3.2 (1.3 to 5.8)	0.892
Europe	6	3.2 (1.3 to 5.6)	-
Extent of cancer investigations			
Dedicated tests	1	11.0 (5.1 to 19.0)	<0.001
As per treating physician	6	2.1 (1.4 to 2.9)	-
Stroke type			
Ischemic only	5	3.3 (1.2 to 6.3)	0.836
Not ischemic only	2	2.8 (1.3 to 4.9)	-
Study design			
Case-control, case series, cross-sectional	5	3.6 (1.7 to 6.3)	0.189
RCT, cohort	2	1.6 (0.2 to 3.7)	-
Risk of selection bias			
High, unclear	6	3.5 (1.8 to 5.7)	0.035
Low	1	1.5 (0.6 to 2.8)	-

Subgroup analyses for stroke mechanism and sample size not shown; all studies were in one category. Abbreviations: CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial.

Table IV: Other Frequency Measures of Cancer After an Ischemic Stroke

Table IV-A: Cumulative incidence of any cancer five years or more after an ischemic stroke

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Aarnio, 2015 ¹	Cohort, retrospective, single center; Helsinki Young Stroke Registry; 1994-2007.	Ischemic only; All stroke etiologies.	Dedicated cancer tests; CXR (1008/1008; 100.0).	All	Up to 18 years	41/966	42.4 (30.6 to 57.1)
Bergman, 2015 ⁶	Case-control, retrospective, general population; Swedish Stroke Register; 2001-2009.	Not ischemic only (1940/2599; 74.6); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All (including benign neoplasms)	Up to 9 years	109/2599	41.9 (34.6 to 50.4)
Hankey, 2012 ¹⁶	RCT, prospective, outpatient/ multiple centers; VITATOPS trial; 1998-2008.	Not ischemic only (3569/4075; 87.6); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All	Up to 10.5 years, median=3.4 years (IQR: 2.0, 5.5)	187/4075	45.9 (39.7 to 52.8)
Sealy-Jefferson, 2018 ³⁹	Cohort, prospective, general population; Women's Health Initiative; 1993-1998.	Not ischemic only (5332/6201; 86.0); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All (self-reported)	Up to 22 years, median=14.9 (IQR: 11.4, 16.9)	657/6201	106.0 (98.4 to 113.9)

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations; Relevant tests (No, %)	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Cumulative incidence, /1000 (95%CI)
Selvik, 2015 ⁴⁰	Cohort, prospective, single center; Haukeland University Hospital (Bergen); 2006-2011.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician; D-dimer, fibrinogen, CRP (1282/1282; 100.0).	All	Up to 5.7 years, median=26.9 months (IQR: 13.7, 42.5)	55/1282	42.9 (32.5 to 55.5)
Jacob, 2019 ¹⁹	Cohort, retrospective, general population; Disease Analyzer database (IQVIA); 2006-2015.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician; None reported.	All	Unclear, up to 10 years	5079/18668	272.1 (265.7 to 278.5)

Abbreviations: CI, confidence interval; CXR, chest X-ray; RCT, randomized controlled trial; IQR, interquartile range; CRP, C-reactive protein.

Table IV-B: Incidence rate of cancer after an ischemic stroke

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Person-years of F/U, No	Incidence rate, /1000 person-years (95% CI)
Chen, 2017 ⁷	Cohort, retrospective, general population; National Health Insurance Research Database; 1996-2013.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Head/neck, digestive, respiratory, bone/skin, brain	Up to 13 years	1408/17161	149263.46	9.4 (8.9 to 9.9)
Lindvig, 1990 ²⁸	Cohort, retrospective, general population; Danish Hospital Discharge Registry; 1977-1984.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	All	Up to 9 years; mean=2.4	5151/113732	268850	19.2 (18.6 to 19.7)
Yoshida, 1990 ⁴⁹	Cohort, retrospective, general population; Regional Stroke Registry of Tottori Prefecture; 1985-1986.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Stomach, lung, rectum, liver, uterine, breast	Up to 2 years	66/nr	2802.75	23.5 (18.2 to 29.6)
Lai, 2013 ²⁷	Cohort, retrospective, general population; National Health Insurance Research Database; 2000-2006.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Colorectal	Up to 10 years	80/10148	59518	1.4 (1.1 to 1.7)

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types	Observation interval	Cancers, No/ Strokes, No	Person-years of F/U, No	Incidence rate, /1000 person-years (95% CI)
Watanabe, 2005 ⁴⁶	Cohort, prospective, general population; Japan Collaborative Cohort ; 1988-1990.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Colorectal (as the cause of death)	Unclear	226/nr	393120	0.6 (0.5 to 0.7) [†]
Munch, 2015 ³⁰	Cohort, retrospective, general population; Danish Hospital Discharge Registry; 1978-2011.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Brain astrocytic	Up to 34 years; median=28.0	80/309528	1167649	0.1 (0.0 to 0.1)

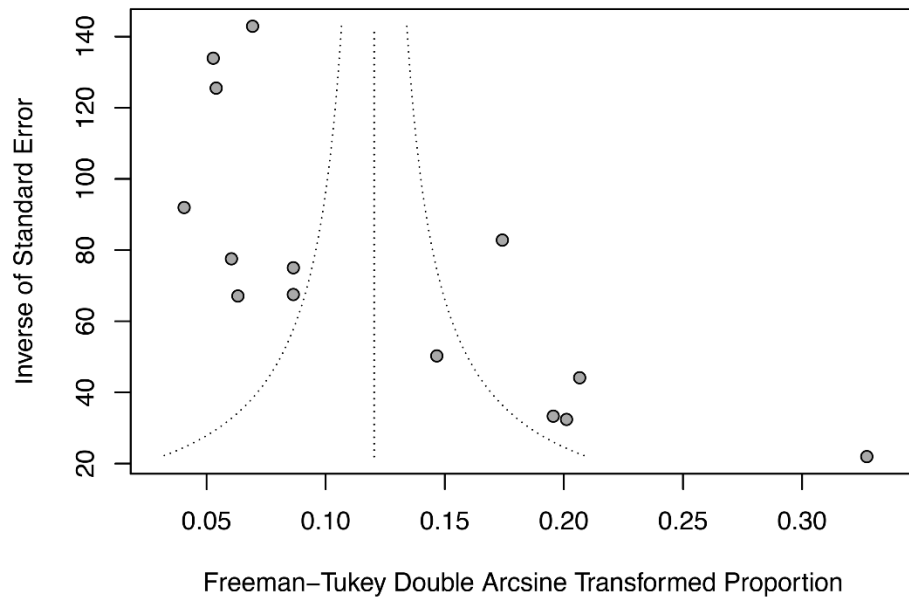
[†]Data is shown for colon cancer in males (only stratified data available). Studies grouped by cancer types included. Abbreviations: CI, confidence interval; F/U, follow-up; nr, not reported.

Table IV-C: Point prevalence of cancer after an ischemic stroke

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types	Point of observation	Cancers, No/ Strokes, No	Point prevalence, /1000 (95%CI)
Bentsen, 2015 ⁵	Cross sectional, inpatient; Copenhagen University Hospital (Bispebjerg); 2009-2011.	Not ischemic only (656/757; 86.7); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Lung	Inhospital; hyperacute head/neck CTA scan.	8/757	10.6 (4.6 to 20.7)
Kawada, 2015 ²³	Cross sectional, inpatient; Okayama Kyokuto Hospital; 2012-2013.	Ischemic only; Multiple brain infarction only.	As per treating physician.	All	Inhospital; neck/chest MDCTA scan.	2/138	14.5 (1.8 to 51.4)

Abbreviations: CI, confidence interval; CTA, computed tomography angiography; MDCTA, multidetector computed tomographic angiography.

Figure II: Funnel Plot for the Meta-Analysis of the Cumulative Incidence of Any Cancer Within One Year After an Ischemic Stroke.



The y axis represents the inverse of standard error of each study, and the x axis corresponds to the Freeman-Tukey double arcsine transformed proportion of cancer.

Table V: Primary site of cancers diagnosed after stroke in studies assessing more than one cancer type

Primary site	Cancer, n (%)	Studies in which the primary site was the main cancer diagnosed post-stroke: n/total cancers (%)
Gastrointestinal tract, pancreas, liver and hepatobiliary tract	1,861 (26.0)	Alvarez-Perez, 2012 ² : 5/10 (50.0) Chen, 2017 ⁷ : 833/1,408 (59.2) Cocho, 2015 ⁸ : 2/12 (16.7) Gon, 2017 ¹² : 5/12 (41.7) Hankey, 2012 ¹⁶ : 53/199 (26.6) Hiraga, 2013 ¹⁷ : 9/10 (90.0) Kim, 2012 ²⁴ : 6/10 (60.0) Kwon, 2007 ²⁶ : 4/10 (40.0) Quintas, 2018 ³⁴ : 8/29 (27.6) Uemura, 2010 ⁴⁴ : 31/51 (60.8)
Genitourinary (including prostate)	1,309 (18.3)	Selvik, 2015 ⁴⁰ : 19/64 (29.7) Taccone, 2008 ⁴² : 5/24 (20.8) Jacob, 2019 ¹⁹ : 1161/4670 (24.9)
Skin, soft tissue and bone	1,060 (14.8)	-
Lung and respiratory tract	848 (11.9)	Cocho, 2015 ⁸ : 2/12 (16.7) Kawada, 2015 ²³ : 2/2 (100.0) Schoellhammer, 2018 ³⁸ : 5/8 (62.5) Zhao, 2017 ⁵¹ : 5/8 (62.5)
Hematological	524 (7.3)	-
Breast	504 (7.0)	Ellis, 2018 ⁹ : 2/5 (40.0)
Head and neck	168 (2.3)	-
Central nervous system	90 (1.3)	-
Other sites/unknown	791 (11.1)	Sealy-Jefferson, 2018 ³⁹ : 255/623 (40.9)

Table VI: Comparison of the Frequency of New Cancer Diagnosis After an Ischemic Stroke with Other Populations

Source	Exposed/ case group	Non-exposed/ control group	Stroke features (No, %)	Cancer types	Observation interval	Control for confounders	Frequency comparison
Positive association between stroke and cancer							
Andersen, 2018 ³	Individuals with cancer from the Danish Cancer Registry.	Individuals randomly selected from Danish registries, without cancer.	Ischemic only; All etiologies.	15 most frequent cancers	1 year.	Date of birth, sex, income, education (matching, logistic regression).	OR=1.75 (1.65-1.85)
Bergman, 2015 ⁶	Individuals from the Swedish Stroke Register.	Individuals randomly selected from the Swedish Population Register, without prior stroke.	Not ischemic only (1940/2599; 74.6); All etiologies.	All cancers (including benign)	Up to 9 years.	Age, sex (matching).	RR=3.84 (2.82-5.24) [†]

Source	Exposed/ case group	Non-exposed/ control group	Stroke features (No, %)	Cancer types	Observation interval	Control for confounders	Frequency comparison
Hu, 2018 ¹⁸	Individuals from the Longitudinal Health Insurance Database of Taiwan, with an incident ischemic stroke.	Individuals randomly selected from the Longitudinal Health Insurance Database of Taiwan, without prior critical illness.	Ischemic only; All etiologies.	All	Up to 12 years; mean=4.0.	Age, sex, comorbidity of type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, CAD, CHF, COPD, CKD, ICU hospitalization, and E-T tube intubation (multivariable analysis).	No overall HR - Head and neck: HR=1.47 (1.07-2.00); - Uterus: HR=1.31 (0.87-1.97); - Liver: HR=1.23 (1.00-1.51); - Hematologic malignancy: HR=1.12 (0.74-1.67); - Esophagus: HR=0.88 (0.50-1.54).
Jacob, 2019 ¹⁹	People with an initial diagnosis of stroke from the Disease Analyzer database (IQVIA).	People with a medical visit and registered in the IQVIA without prior stroke diagnosis.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	All	Unclear; up to 10 years.	Matching 1:1 with propensity scores including age, sex, index year and 16 comorbidities.	All cancer: -Men: HR=1.18 (1.09-1.28) (p<0.001); -Women: HR=1.22 (1.12-1.34) (p<0.001); Digestive organs: -Men: HR=1.44 (1.18-1.76) (p<0.001); -Women: HR=1.11 (0.87-1.42) (p=0.392); Respiratory and intrathoracic organs: -Men: HR=1.36 (1.03-1.81) (p=0.034); -Women: HR=2.95 (1.75-4.95) (p<0.001). Note: other cancer subgroup analyses were not significant.

Source	Exposed/ case group	Non-exposed/ control group	Stroke features (No, %)	Cancer types	Observation interval	Control for confounders	Frequency comparison
Lindvig, 1990 ²⁸	Individuals from the Danish Hospital Discharge Registry, with an incident stroke and without prior cancer.	Expected cancer incidence in the sample based on population data from the Danish Cancer Registry.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	All	Up to 9 years; mean=2.4.	Age, sex, calendar period (specific population incidence rates).	No overall RR - Men: RR=1.12 (p<0.001); - Women: RR=1.10 (p<0.001).
Navi, 2018 ³¹	Individuals aged ≥67 y/o from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry (SEER) and Medicare claims, with incident cancer.	Individuals from the SEER registry and Medicare claims, without prior cancer at inclusion.	Ischemic only; All etiologies.	9 most frequent or relevant cancers	1 year.	Year of birth, sex, ethnicity, geographic region, Charlson comorbidity index, hypertension, AF (matching).	OR=1.59 (1.50-1.69)
Qureshi, 2015 ³⁵	Individuals aged ≥35 y/o from the VISP trial, with an ischemic stroke.	Cancer frequency in the general population from the SEER program.	Ischemic only; No other embolic source for stroke.	All	2 years.	Age (specific population incidence rate).	SIR=1.20 (1.16-1.24)

Source	Exposed/ case group	Non-exposed/ control group	Stroke features (No, %)	Cancer types	Observation interval	Control for confounders	Frequency comparison
Yoshida, 1990 ⁴⁹	Individuals from the Regional Stroke Registry, with an incident first stroke.	Expected cancer incidence in the sample based on population data from the Regional Cancer Registry.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	6 frequent cancers	Up to 2 years.	Sex (stratification).	IRR=1.80 (p<0.01) - Males: IRR=1.71 (p<0.01); - Females: IRR=1.98 (p<0.01).
No significant or negative association between stroke and cancer							
Chen, 2017 ⁷	Individuals from the Longitudinal Health Insurance Database of Taiwan, with an incident primary inhospital diagnosis of stroke.	Individuals randomly selected from the Longitudinal Health Insurance Database of Taiwan, without prior stroke.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Head/neck, digestive, respiratory, bone/skin, and brain cancers	Up to 13 years.	Age, sex, diabetes, hypertension, CAD, CKD, hyperlipidemia (Cox regression).	RR=0.79 (0.74-0.84) - Brain cancer: RR=3.09 (1.80- 5.30); - Head and neck cancer: RR=0.89 (0.67-1.18); - Respiratory cancer: RR=0.85 (0.73-0.99); - Digestive cancer: RR=0.75 (0.70- 0.82); - Other cancer: RR=0.74 (0.63- 0.89); - Bone and skin cancer: RR= 0.69 (0.48-0.98).

Source	Exposed/ case group	Non-exposed/ control group	Stroke features (No, %)	Cancer types	Observation interval	Control for confounders	Frequency comparison
Erichsen, 2013 ¹⁰	Individuals from the Danish National Registry of Patients, with a diagnosis of ischemic stroke and without prior cancer.	Expected cancer incidence in the sample based on population data from the Danish Cancer Registry.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Colorectal	Up to 33 years; median=2.9.	Age (specific population incidence rates).	SIR=1.04 (0.99-1.09)
Lai, 2013 ²⁷	Individuals from the National Health Insurance Database of Taiwan, with an incident stroke and without prior cancer.	Individuals randomly selected from the National Health Insurance Database of Taiwan, without prior cardiovascular disease.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Colorectal	Up to 10 years.	Age, sex (matching); age, sex, diabetes, colorectal adenoma, use of COX-2 inhibitors, other NSAIDs, estrogen (Cox proportional hazards model).	Adjusted HR=0.97 (0.76-1.15) - Crude HR=1.47 (1.15-1.87).
Munch, 2015 ³⁰	Individuals from the Danish National Patient Discharge Register, with an incident ischemic stroke.	Individuals from the Danish Civil Registration System, without structural brain injury.	Ischemic only; All etiologies.	Brain astrocytic	Up to 34 years; median=28.0.	Age, sex, calendar period (log-linear Poisson regression models).	No overall IRR Within the first year after ischemic stroke: IRR=15.3 (13.5-17.3); Between 1 and 5 years after ischemic stroke: IRR=1.05 (0.78-1.37); Five years or more after ischemic stroke: IRR=0.69 (0.47-0.96).

Source	Exposed/ case group	Non-exposed/ control group	Stroke features (No, %)	Cancer types	Observation interval	Control for confounders	Frequency comparison
Sealy-Jefferson, 2018 ³⁹	Women aged 50-79 y/o from the Women's Health Initiative, with a prevalent or incident stroke and without prior cancer.	Individuals from the Women's Health Initiative, without stroke.	Not ischemic only (5332/6201; 86.0); All etiologies.	All	Up to 22 years; median=14.9 (IQR: 11.4, 16.9).	Age, BMI, smoking, menopausal hormone therapy use, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, region (Cox proportional hazards model).	Adjusted competing risks HR=0.81 (0.75–0.88); - Adjusted Cox regression HR=1.02 (0.94-1.11); - Crude HR=1.18 (1.09-1.27).
Watanabe, 2005 ⁴⁶	Individuals aged 40-79 y/o from the Japan Collaborative Cohort, with a prior stroke.	Individuals from the Japan Collaborative Cohort, without prior stroke.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Colorectal (as the cause of death)	Unclear. Person-years of F/U: Males: 393,120; Females: 552,990.	Age, BMI, exercise (Cox proportional hazards model); sex (stratification).	No overall HR Colon cancer: Males: HR=1.64 (0.72-3.75); Females: HR=0.96 (0.24-3.92). Rectal cancer: Males: HR=0.33 (0.05-2.34); Females: HR=2.99 (0.72-12.45).

[†]Relative risk calculated from reported cumulative incidence. Abbreviations: OR, odds ratio; RR, relative risk; HR, hazards ratio; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CKD, chronic kidney disease; ICU, intensive care unit; E-T, endotracheal tube; y/o, years old; n/r, not reported; AF, atrial fibrillation; SIR, standardized incidence rate; IRR, incidence rate ratio; PAD, peripheral artery disease; NSAIDS, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TBI, traumatic brain injury; ICH, intra-cerebral hemorrhage; BMI, body mass index; IQR, interquartile range.

Table VII: Diagnostic Interval Between Ischemic Stroke and New Cancer

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types included	Observation interval	Diagnostic interval
Observation interval of ≤ 2 years						
Kwon, 2007 ²⁶	Case series, retrospective, inpatient; Seoul National University Boramae Hospital; 2000-2005.	Ischemic only. Cancer without other determined stroke etiology.	As per treating physician.	All	Unclear; up to 6 months	Mean=30.9 days (SD: 56.1); Range: 2 days, 6 months.
Mai, 2015 ²⁹	Case series, retrospective, inpatient; Guangdong Medical College Affiliated Hospital (Zhanjiang); 2005-2013.	Ischemic only; Cancer without other determined stroke etiology.	As per treating physician.	Lung	Inhospital	Range: 3 days, 2 months.
Navi, 2018 ³¹	Case-control, general population; Surveillance, Epidemiology, and End Results registry and Medicare claims; 2005-2013.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	9 most frequent or relevant cancers	1 year before cancer diagnosis	OR by time before cancer diagnosis: 1-30 days=5.04 (4.32 to 5.88); 31-60 days=1.81 (1.50 to 2.18); 61-90 days=1.51 (1.23 to 1.85); 91-120 days=1.15 (0.94 to 1.42), <i>not significant</i> ; 121-150 days: OR=1.28 (1.04 to 1.58). The OR for subsequent 30-day interval up to 360 days are not significant.

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types included	Observation interval	Diagnostic interval
Quintas, 2018 ³⁴	Cohort, retrospective, single center; University Hospital of La Princesa (Spain); 2012-2014.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician.	All	Up to 18 months	Median=6.0 months.
Qureshi, 2015 ³⁵	RCT, prospective, multiple centers; VISP trial (3 countries); 1997-2001.	Ischemic only; No other embolic source for stroke.	As per treating physician.	All	Up to 24 months	Cumulative incidence per time: 1 month: 4/3247 (0.2); 6 months: 26/3247 (0.8); 12 months: 38/3247 (1.2); 24 months: 65/3247 (2.0). [†]
Schoellhammer, 2018 ³⁸	Cohort, prospective, multiple centers; 1 vascular surgery unit and 4 acute hospitals in the Zealand region (Denmark); 2010-2014.	Ischemic only; Large-artery atherosclerosis (after discharge).	As per treating physician.	All (as the cause of death)	Up to 24 months	Median=8.0 months; Range: 2.0, 19.0.
Taccone, 2008 ⁴²	Case series, prospective, single center; Hôpital Erasme (Belgium); 1991-2004.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician.	All	Up to 4 months	4/24 (16.7) diagnosed after the first stroke, in-hospital; 20/24 (83.3) diagnosed after the second stroke, all within 4 months of the first event.

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types included	Observation interval	Diagnostic interval
Observation interval of >2 years						
Aarnio, 2015 ¹	Cohort, retrospective, single center; Helsinki Young Stroke Registry; 1994-2007.	Ischemic only; All etiologies.	Dedicated cancer tests.	All	Up to 18 years	Median=6.7 years (IQR: 2.7 to 10.9).
Chen, 2017 ⁷	Cohort, retrospective, general population; National Health Insurance Research Database; 1996-2013.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Head/neck, digestive, respiratory, bone/skin, brain	Up to 13 years	Median=4.1 years (IQR: 1.4 to 7.0).
Erichsen, 2013 ¹⁰	Cohort, retrospective, general population; Danish National Registry of Patients; 1978-2010.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Colorectal	Up to 33 years; median=2.9	SIR by year from event: ≤1 year of F/U: 1.36 (1.21 to 1.51); >1 year of F/U: 0.99 (0.93 to 1.04).
Lindvig, 1990 ²⁸	Cohort, retrospective, general population; Danish Hospital Discharge Registry; 1977-1984.	Not ischemic only (n/r); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	All	Up to 9 years; mean=2.4	RR by year from event: 0-1 year: men=1.40 (p<0.001); women=1.49 (p<0.001); 1-5 years: men=0.98 (ns); women=0.95 (ns); >5 years: men=1.03 (ns); women=0.85 (ns).

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types included	Observation interval	Diagnostic interval
Munch, 2015 ³⁰	Cohort, retrospective, general population; Danish Hospital Discharge Registry; 1978-2011.	Ischemic only; All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	Brain astrocytic	Up to 34 years; median=28.0	Median=3.0 years; Range: 1.0, 23.0. IRR by year from event: 0-1 year: 15.3 (13.5 to 17.3); 1-5 years: 1.05 (0.78 to 1.37); >5 years: 0.69 (0.47 to 0.96).
Sealy-Jefferson, 2018 ³⁹	Cohort, prospective, general population; Women's Health Initiative; 1993-1998.	Not ischemic only (5332/6201; 86.0); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	All	Up to 22 years; median=14.9 (IQR: 11.4 to 16.9)	Mean=4.8 years (SD: 4.3).
Selvik, 2015 ⁴⁰	Cohort, prospective, single center; Haukeland University Hospital (Bergen); 2006-2011.	Ischemic only; All etiologies.	As per treating physician.	All	Up to 5.7 years; median=26.9 months (IQR: 13.7 to 42.5)	Median=14.0 months (IQR: 6.2 to 24.5); Cumulative incidence per time: 1 week: 3/55 (5.5); 1 month: 4/55 (7.3); 3 months: 9/55 (16.4); 6 months: 13/55 (23.6); 12 months: 23/55 (41.8).

Source	Design; Sampling setting; Sampling period	Stroke features (No, %)	Extent of cancer investigations	Cancer types included	Observation interval	Diagnostic interval
Wei, 2019 ⁴⁷	Cohort, retrospective, general population; Taiwan's National Health Insurance (NHI) program; 1996-2013.	Not ischemic only (1453/1877; 77.4); All etiologies.	Not reported, but likely as per treating physician.	All	Unclear; up to 18 years	Increase in the baseline frequency from 3 months prior to cancer diagnosis and peaking in the last month before (visual inspection). Time (years) from cancer diagnosis to stroke (negative value indicates stroke before diagnosis): Overall: mean=-0.4, SD: 3.0; Esophageal: mean=-2.3, SD: 2.4; Hepatocellular: mean=-0.9, SD: 2.8; Gastric: mean=-0.9; SD: 2.8.

[†]Approximate n calculated from reported proportions. Abbreviations: SD, standard deviation; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; IQR, interquartile range; F/U, follow-up; RR, relative risk; n/r, not reported; IRR, incidence rate ratio.

Table VIII: Predictors and Correlates of New Cancer Diagnosis After an Ischemic Stroke

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Aarnio, 2015 ¹	<p><u>Clinical features</u>: age, sex, AF, smoking, CHF, CAD, T1DM, T2DM, dyslipidemia, heavy drinking, past history of TIA, hypertension, PAD;</p> <p><u>Stroke features</u>: recurrent stroke, NIHSS on admission, TOAST classification, size of the infarct, number of vascular territories affected;</p> <p><u>Other features</u>: cumulative 16-year risk of death.</p>	<p><u>Clinical features</u> Post-stroke cancer group compared to no cancer after stroke group. 1. Age>40 y/o: 35/38 (92.1) vs 626/925 (67.7) (p=0.002); 2. Heavy drinking: 14/38 (36.8) vs 123/925 (13.3) (p<0.001); 3. Smoking: 25/38 (65.8) vs 405/925 (43.8) (p=0.007).</p> <p><u>Other features</u> Post-stroke cancer group compared to no cancer after stroke group. Cumulative 16-year risk of death: 63.5 (44.5-82.5) vs 19.7 (16.3-23.2), multivariable HR=2.64 (1.58-4.43) (p<0.001).</p> <p><u>Other tested features not significant</u></p>	Risk of death controlled for age, sex, AF, cigarette smoking, CHF, CAD, diabetes, heavy drinking, PAD, NIHSS at admission, stroke in multiple territories, index stroke pathogenesis, and recurrent stroke (multivariable Cox proportional hazards model). Other comparisons not controlled.
Andersen, 2018 ³	<p><u>Clinical features</u>: smoking.</p>	<p><u>Clinical features</u> Stroke before cancer cases compared to non-cancer controls. 1. Smoking: smoking-related cancers (bladder, colon, head and neck, kidney, lung, pancreas, rectum, and stomach) at higher risk for stroke before cancer (RR=1.68; 1.55-1.83) compared to nonsmoking-related cancers (breast, endometrial, melanoma, non-Hodgkin, ovarian, and prostate) (RR=1.18; 1.05-1.32).</p>	Date of birth, sex, income, and education (matching 1 case:10 controls).
Bentsen, 2015 ⁵	<p><u>Clinical features</u>: age, sex, AF, smoking, DM, alcohol, hypercholesterolemia, previous stroke, previous TIA;</p> <p><u>Stroke features</u>: stroke etiology; stroke severity.</p>	<p><u>Clinical features</u> Stroke cases with suspect lung opacities compared to stroke cases without lung opacities: 1. Smoking: 12/20 (60.0) vs 201/737 (27.1), (p<0.05); 2. Excessive alcohol consumption: 1/20 (5.0) vs 73/737 (9.8), (p=0.033).</p> <p><u>Other tested features not significant</u></p>	None

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Chen, 2017 ⁷	<u>Clinical features</u> : age.	<u>Clinical features</u> Stroke cases compared to control (no stroke) cases. 1. Age: RR for cancer lower for age groups 60-80 y/o (RR=0.76; 0.71-0.82) and >80 y/o (RR=0.73; 0.60-0.90) compared to age groups ≤40 y/o (RR=1.79; 0.99-3.23) and 40-60 y/o (RR=0.90; 0.77-1.05).	Age groups, sex, diabetes, hypertension, CAD, CKD and hyperlipidemia (Cox regression models).
Cocho, 2015 ⁸	<u>Clinical features</u> : age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, AF, alcohol abuse, smoking, drug abuse, ischemic heart disease, past stroke; <u>Stroke features</u> : stroke severity, stroke etiology, clinical subtype based on Oxfordshire classification; <u>Laboratory and imaging features</u> : fibrinogen, CRP; Other features: presence of dysphagia, aspiration pneumonia, mortality.	<u>Stroke features</u> Subjects with occult malignancy after stroke (ischemic or TIA) compared to those without occult malignancy after stroke (ischemic or TIA). 1. Stroke etiology: undetermined cause (8/13; 61.5) vs 24/618 (23.9) (p=0.003). <u>Laboratory and imaging features</u> Subjects with occult malignancy after stroke (ischemic or TIA) of undetermined cause compared to subjects without occult malignancy after stroke (ischemic or TIA) of undetermined cause. 1. Fibrinogen, mg/dl, mean: 572 vs 457 (p=0.045). ROC curve analysis: AUC=0.646, Se=0.67 and Sp=0.91 for levels >600; 2. CRP, mg/L, mean: 17.7 vs 4.8 (p=0.001). ROC curve analysis: AUC=0.917, Se=0.75 and Sp=0.96 for levels >20mg/L. Note: measures of dispersion not reported. <u>Other tested features not significant</u>	Some confounders controlled, but variables not specified (multivariate analysis). None for stroke etiology.
Ellis, 2018 ⁹	<u>Laboratory and imaging features</u> : number of abnormal markers of coagulation and hemostatic activation (MOCHA), levels of d-dimer, prothrombin fragment 1.2, thrombin-antithrombin complex, fibrin monomer.	<u>Laboratory and imaging features</u> All subjects with ESUS and MOCHA testing: 1. Normal MOCHA: no subject with normal MOCHA testing had malignancy (NPV=100.0); 2. Any MOCHA abnormality: ROC curve analysis for cancer diagnosis at initial testing (AUC=0.76) and repeat testing (AUC=0.83). Subjects with ESUS and malignancy compared to those with ESUS and no malignancy or AF or recurrent stroke: 1. Fibrin monomer levels: higher in those with malignancy (p<0.02).	MOCHA abnormalities controlled for anticoagulation use and previous VTE (excluded).

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Erichsen, 2013 ¹⁰	<u>Clinical features</u> : age, sex, diabetes, COPD, rheumatoid disease, venous thrombosis, obesity, hyperlipidemia, hypertension, TIA, AF, prior colonoscopy.	<u>Clinical features</u> Subjects with ischemic stroke and subsequent colorectal cancer compared to the expected cancer incidence from the registry (SIR). 1. COPD: 1.39 (1.10-1.74); 2. Atrial fibrillation: 1.40 (1.16-1.67).	Age (standardized incidence rate).
Gon, 2017 ¹²	<u>Clinical features</u> : age, sex, BMI, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, smoking, past stroke; <u>Stroke features</u> : lesions in multiple vascular regions; <u>Laboratory and imaging features</u> : hemoglobin, d-dimer, CRP, albumin.	<u>Clinical features</u> Cryptogenic stroke with occult cancer compared to cryptogenic stroke without occult cancer. Group differences. 1. BMI, kg/m ² , median (IQR): 18.7 (16.7, 20.3) vs 22.5 (20.2, 25.2) (p<0.001). <u>Stroke features</u> Cryptogenic stroke with occult cancer compared to cryptogenic stroke without occult cancer. Group differences. 1. Lesions in multiple vascular regions: 9/12 (75.0) vs 18/108 (16.7) (p<0.001). Cryptogenic stroke with occult cancer compared to cryptogenic stroke without occult cancer. Multivariate analysis. 1. Lesions in multiple vascular regions: OR=7.40 (1.70-39.45) (p=0.01). <u>Laboratory and imaging features</u> Cryptogenic stroke with occult cancer compared to cryptogenic stroke without occult cancer. Group differences. 1. Hemoglobin, g/dl, median (IQR): 12.0 (9.0, 13.3) vs 12.9 (11.4, 14.7) (p=0.04); 2. Albumin, g/dl, median (IQR): 3.3 (2.6, 3.5) vs 4.0 (3.7, 4.2) (p<0.001); 3. D-dimer, microg/ml, median (IQR): 6.2 (1.2, 12.0) vs 0.5 (0.3, 0.9) (p<0.001); 4. CRP, mg/dl, median (IQR): 0.48 (0.16, 5.75) vs 0.15 (0.04, 0.40) (p=0.009). Cryptogenic stroke with occult cancer compared to cryptogenic stroke without occult cancer. Multivariate analysis. 1. D-dimer, per 1 SD increase: OR=3.48 (1.68-8.33) (p=0.002).	Some confounders controlled, but variables not specified (multivariate analysis). None for group differences.

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Kassubek, 2017 ²¹	<p><u>Stroke features</u>: number of vascular territories affected;</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u>: CRP, LDH, granulocyte count.</p>	<p><u>Stroke features</u> Stroke with occult cancer (cancer diagnosed post-stroke) compared to stroke without cancer.</p> <p>1. Number of vascular territories affected: higher in stroke with occult cancer group ($p=0.0001$).</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u> Stroke with occult cancer (cancer diagnosed post-stroke) compared to stroke without cancer.</p> <p>1. CRP: higher in stroke with occult cancer group ($p<0.0001$); 2. Granulocyte count to leukocyte count proportion: higher in stroke with occult cancer group ($p=0.0045$); 3. LDH: higher in stroke with occult cancer group ($p=0.006$).</p>	Selection of variables in the model using univariate logistic regressions. No control for other comparisons.
Quintas, 2018 ³⁴	<p><u>Clinical features</u>: age, sex, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking, alcoholism, obesity, AF, previous cancer, previous ischemic stroke, previous MI, CKD, lung disease;</p> <p><u>Stroke features</u>: stroke severity, number of vascular territories affected, stroke etiology, functional status;</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u>: fibrinogen, CRP, albumin, sodium, INR, platelets, leukocytes, hemoglobin.</p>	<p><u>Clinical features</u> Cancer group vs non-cancer group.</p> <p>1. Age, median (IQR): 77.0 (13.0) vs 69.0 (22.0) ($p=0.003$); 2. Previous cancer (free of active disease >5 years): 5/29 (17.2) vs 24/352 (6.8) ($p=0.042$); 3. CKD: 5/29 (17.2) vs 17/352 (4.8) ($p=0.006$).</p> <p>Multivariate analysis: None of age, previous cancer and CKD significant; 1. Smoking: OR=9.00 (2.00-40.40) ($p=0.004$).</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u> Cancer group vs non-cancer group.</p> <p>1. Fibrinogen, mg/dl, median (IQR): 452.0 (84.0) vs 408.5 (111.0) ($p=0.019$); 2. Hemoglobin, g/dl, mean (SD): 13.1 (2.0) vs 14.2 (1.9) ($p=0.004$).</p> <p>Multivariate analysis: None significant.</p> <p><u>Other tested features not significant</u></p>	Age, hypertension, smoking, previous cancer, CKD, lung disease, number of vascular territories affected, fibrinogen, and hemoglobin (multivariate logistic regression with all variables showing $p<0.1$ in comparisons). None for other comparisons.

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Qureshi, 2015 ³⁵	<p><u>Clinical features</u>: age, sex, ethnicity, hypertension, diabetes, MI, congestive heart failure, chronic lung disease, smoking, alcohol, coronary angioplasty, coronary artery bypass surgery, carotid endarterectomy, mini-mental state examination score, BMI, blood pressure;</p> <p><u>Stroke features</u>: stroke severity, functional status, stroke pathology (infarct localization);</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u>: serum cholesterol, serum triglyceride, homocysteine levels;</p> <p>Other features: endpoints, ie fatal/disabling stroke or death, stroke/coronary heart disease and/or death, stroke or coronary heart disease, death.</p>	<p><u>Clinical features</u> Ischemic stroke with new cancer vs ischemic stroke without new cancer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Age, mean (SD): 69.0 (8.9) vs 66.0 (10.9) (p<0.001); 2. Sex, men: 96/133 (72.2) vs 1917/3114 (61.6) (p=0.01); 3. Ethnicity: white 117/133 (88.0) vs 2435/3114 (78.2), African American 12/133 (9.0) vs 487/3114 (15.6), other 4/133 (3.0) vs 192/3114 (6.2) (p=0.03); 4. Congestive heart failure: 8/133 (6.0) vs 156/3114 (5.0) (p=0.01). <p>Multivariate analysis (adjusted for age, sex and ethnicity).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Congestive heart failure: RR=1.2 (1.1-1.2) (p=0.007). <p><u>Other features</u> Ischemic stroke with new cancer vs ischemic stroke without new cancer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fatal/disabling stroke or death: 23/133 (17.3) vs 244/3114 (7.8), adjusted OR=2.3 (1.4-3.7) (p=0.001); 2. Stroke/coronary heart disease and/or death: 29/133 (21.8) vs 501/3114 (16.1), adjusted OR=1.4 (1.0-2.2) (p=0.04); 3. Death: 19/133 (14.3) vs 147/3114 (4.7), adjusted OR=3.1 (1.8-5.4) (p<0.001). <p><u>Other tested features not significant</u></p>	Age, sex, and ethnicity (Cox proportional hazards model). None for other comparisons.

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Selvik, 2015 ⁴⁰	<p><u>Clinical features</u>: age, sex, temperature on admission, prior ischemic stroke, hypertension, chronic AF, paroxysmal AF, diabetes, prior MI, heart disease, smoking;</p> <p><u>Stroke features</u>: stroke severity, functional status, stroke etiology;</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u>: d-dimer, fibrinogen, CRP, cholesterol, glucose, hemoglobin.</p>	<p><u>Clinical features</u> Ischemic stroke with new cancer vs ischemic stroke without cancer. 1. Prior ischemic stroke: 13/55 (23.6) vs 169/1227 (13.8) (p=0.04). Cox regression multivariate analysis. 1. Age: HR=1.04 (1.0-1.0) (p=0.01); 2. Smoking: HR=1.59 (1.0-2.5) (p=0.04).</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u> Ischemic stroke with new cancer vs ischemic stroke without cancer. 1. D-dimer, mg/L, mean (SD): 2.7 (4.6) vs 1.4 (2.4) (p=0.003); 2. Fibrinogen, mmol/L, mean (SD): 4.7 (5.3) vs 3.7 (0.9) (p<0.001); 3. CRP, mmol/L, mean (SD): 18.8 (41.2) vs 10.0 (26.4) (p=0.02). Cox regression multivariate analysis. 1. D-dimer: HR=1.13 (1.1-1.2) (p<0.001).</p> <p><u>Other tested features not significant</u></p>	Some confounders controlled, but variables not specified (multivariate analysis). None for other comparisons.

Source	Predictors/Correlates tested by the investigators	Associated features (No, %) [†]	Control for confounders
Uemura, 2010 ⁴⁴	<p><u>Clinical features</u>: age, sex, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, smoking, AF;</p> <p><u>Stroke features</u>: type of ischemic event (TIA or stroke), stroke etiology;</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u>: hemoglobin, WBC, CRP, AST, ALT, fibrinogen, d-dimer, positive fecal occult blood test.</p>	<p><u>Clinical features</u> Ischemic stroke/TIA with newly diagnosed cancer vs ischemic stroke/TIA without newly diagnosed cancer. 1. Age, median (IQR: n/r): 77.0 vs 73.0 (p=0.009); 2. Smoking: 16/51 (31.4) vs 777/1663 (46.7) (p=0.029).</p> <p><u>Stroke features</u> Ischemic stroke/TIA with newly diagnosed cancer vs ischemic stroke/TIA without newly diagnosed cancer. 1. Stroke etiology, other determined etiology: 5/51 (9.8) vs 54/1663 (3.2) (p=0.011); 2. Stroke etiology, undetermined etiology: 10/51 (19.6) vs 544/1663 (32.7) (p=0.048).</p> <p><u>Laboratory and imaging features</u> Ischemic stroke/TIA with newly diagnosed cancer vs ischemic stroke/TIA without newly diagnosed cancer. 1. Hemoglobin, g/dl, median (IQR: n/r): 12.1 vs 13.4 (p<0.001). ROC curve analysis, optimal cut-off: <12.8 (AUC, Se and Sp n/r); 2. D-dimer, ng/dl, median (IQR: n/r): 1.6 vs 0.9 (p<0.001). ROC curve analysis, optimal cut-off: >1.3 (AUC, Se and Sp n/r).</p>	None

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CHF, congestive heart failure; CAD, coronary artery disease; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TIA, transient ischemic attack; PAD, peripheral artery disease; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; y/o, years old; HR, hazards ratio; RR, relative risk; CKD, chronic kidney disease; CRP, C-reactive protein; Se, sensitivity; Sp, specificity; AUC, area under the curve; ROC, receiver operating characteristic; ESUS, embolic stroke of undetermined source; VTE, venous thromboembolism; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; LDH, lactate dehydrogenase; INR, international normalized ratio; MI, myocardial infarction; WBC, white blood cells; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval.

Supplemental References

1. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Cancer in young adults with ischemic stroke. *Stroke* (00392499). 2015;46:1601-1606
2. Alvarez-Perez FJ, Verde I, Uson-Martin M, Figuerola-Roig A, Ballabriga-Planas J, Espino-Ibanez A. Frequency and mechanism of ischemic stroke associated with malignancy: A retrospective series. *European Neurology*. 2012;68:209-213
3. Andersen KK, Olsen TS, Olsen TS. Risk of Ischemic and Hemorrhagic Strokes in Occult and Manifest Cancers. *Stroke* (00392499). 2018;49:1585-1592
4. Arboix A, Besses C. Cerebrovascular disease as the initial clinical presentation of haematological disorders. *European Neurology*. 1997;37:207-211
5. Bentsen L, Christensen A, Havsteen I, Hansen H, Ovesen C, Christensen H. Frequency of new pulmonary neoplasm incidentally detected by computed tomography angiography in acute stroke patients - A single-center study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:1008-1012
6. Bergman EM, Henriksson KM, Asberg S, Farahmand B, Terent A. National registry-based case-control study: comorbidity and stroke in young adults. *Acta Neurol Scand*. 2015;131:394-399
7. Chen CW, Cheng TJ, Ho CH, Wang JJ, Weng SF, Hou YC, Cheng HC, Chio CC, Shan YS, Chang WT. Increased risk of brain cancer incidence in stroke patients: A clinical case series, population-based and longitudinal follow-up study. *Oncotarget*. 2017;8:108989-108999
8. 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 & Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:1324-1328
9. Ellis D, Rangaraju S, Duncan A, Hoskins M, Raza SA, Rahman H, Winningham M, Belagaje S, Bianchi N, Mohamed GA, et al. Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke. *Medicine*. 2018;97:e13830

10. Erichsen R, Svaerke C, Sorensen HT, Sandler RS, Baron JA. Risk of colorectal cancer in patients with acute myocardial infarction and stroke: A nationwide cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2013;22:1994-1999
11. Fagniez O, Tertian G, Dreyfus M, Ducreux D, Adams D, Denier C. Hematological disorders related cerebral infarctions are mostly multifocal. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;304:87-92
12. Gon Y, Sakaguchi M, Takasugi J, Kawano T, Kanki H, Watanabe A, Oyama N, Terasaki Y, Sasaki T, Mochizuki H. Plasma D-dimer levels and ischaemic lesions in multiple vascular regions can predict occult cancer in patients with cryptogenic stroke. *European Journal of Neurology*. 2017;24:503-508
13. Gonthier A, Bogousslavsky J. Cerebral infarction of arterial origin and haematological causation: The Lausanne experience and a review of the literature. [French]. *Revue Neurologique*. 2004;160:1029-1039
14. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, Acciarresi M, Alberti A, D'Amore C, Caso V, Venti M, Guasti L, Ageno W, et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicentre cohort study. *Thrombosis Research*. 2018;165:33-37
15. Guo Y-J, Chang M-H, Chen P-L, Lee Y-S, Chang Y-C, Liao Y-C. Predictive Value of Plasma d-Dimer Levels for Cancer-related Stroke: A 3-Year Retrospective Study. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2014;23:e249-254
16. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, Navarro JC, Ranawaka UK, Uddin W, Ricci S, et al. Treatment with B vitamins and incidence of cancer in patients with previous stroke or transient ischemic attack: results of a randomized placebo-controlled trial. *Stroke* (00392499). 2012;43:1572-1577
17. Hiraga A, Kamitsukasa I, Nasu S, Kuwabara S. Usefulness of CEA and CA19-9 for detecting a previously undiagnosed cancer in patients with acute ischemic stroke. *Neurology Asia*. 2013;18:153-158
18. Hu WS, Lin CL. Acute critical illness and cancer risk: Implications from a nationwide population based study in Asia. *Int J Cardiol*. 2018;270:319-323

19. Jacob L, Kostev K. Cancer risk in stroke survivors followed for up to 10 years in general practices in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:1013-1020
20. Karlinska AG, Gromadzka G, Karlinski MA, Czlonkowska A, Karlińska AG, Gromadzka G, Karliński MA, Członkowska A. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:778-783
21. Kassubek R, Bullinger L, Kassubek J, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Althaus K, Lewerenz J. Identifying ischemic stroke associated with cancer: a multiple model derived from a case-control analysis. *Journal of Neurology*. 2017;264:781-791
22. Kato Y, Hayashi T, Sehara Y, Deguchi I, Fukuoka T, Maruyama H, Horiuchi Y, Nagamine Y, Sano H, Tanahashi N. Ischemic stroke with essential thrombocythemia: a case series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:890-893
23. Kawada S, Hamaguchi T, Kitayama M, Imamura T, Ohno M, Kashihara K, Iwasaki K. Multidetector computed tomography angiography to detect the cause of multiple brain infarctions. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:348-353
24. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2012;7:e44959
25. Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, Ishihara K, Nakamura T, Yamawaki T, Matsumoto M. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated d-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer. *Geriatrics & Gerontology International*. 2012;12:468-474
26. Kwon HM, Kang BS, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;258:80-83
27. Lai SW, Liao KF, Lai HC, Tsai PY, Sung FC, Chen PC. Cardiovascular disease and colorectal cancer: A population-based observation in Taiwan. *Kuwait Medical Journal*. 2013;45:31-36
28. Lindvig K, Moller H, Mosbech J, Moller J, Jensen OM. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *International Journal of Epidemiology*. 1990;19:498-504

29. Mai H, Xia J, Wu Y, Ke J, Li J, Pan J, Chen W, Shao Y, Yang Z, Luo S, et al. Clinical presentation and imaging characteristics of occult lung cancer associated ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2015;22:296-302
30. Munch TN, Gortz S, Wohlfahrt J, Melbye M. The long-term risk of malignant astrocytic tumors after structural brain injury-a nationwide cohort study. *Neuro-Oncology*. 2015;17:718-724
31. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, Panageas KS, DeAngelis LM. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2018;21:21
32. Oberndorfer S, Nussgruber V, Berger O, Lahrmann H, Grisold W. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol*. 2009;94:227
33. Qin QX, Cheng XM, Lu LZ, Wei YF, Wang DC, Li HH, Li GH, Liang HB, Li SY, Chen L, et al. Biomarkers and potential pathogenesis of colorectal cancer-related ischemic stroke. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24:4950-4958
34. Quintas S, Rogado J, Gullon P, Pacheco-Barcia V, Dotor Garcia-Soto J, Reig-Rosello G, Mondejar R, Colomer R, Vivancos J. Predictors of unknown cancer in patients with ischemic stroke. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;137:551-557
35. Qureshi AI, Malik AA, Saeed O, Adil MM, Rodriguez GJ, Suri MFK. Incident cancer in a cohort of 3,247 cancer diagnosis free ischemic stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2015;39:262-268
36. Richard S, Perrin J, Baillot PA, Lacour JC, Ducrocq X. Ischaemic stroke and essential thrombocythemia: a series of 14 cases. *Eur J Neurol*. 2011;18:995-998
37. Romeiro AC, Valadas A, Marques J. Acute ischemic stroke on cancer patients, a distinct etiology? A case-control study. *Acta Medica Portuguesa*. 2015;28:613-618
38. Schoellhammer L, Owen-Falkenberg A, Gottschalksen B, Shahidi S. Midt-Term Results after Fast-Track Prophylactic Carotid Surgery Program: The Risk of Overlooking Occult Cancer. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018;27:531-538

39. Sealy-Jefferson S, Cote ML, Chlebowski RT, Rexrode KM, Simon MS. Post-Stroke Cancer Risk among Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *Women's Health Issues*. 2018;28:29-34
40. Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, Naess H. Cancer-Associated Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *Cerebrovascular diseases extra*. 2015;5:107-113
41. Stefanou MI, Richter H, Hartig F, Wang Y, Orgel A, Bender B, Mengel A, Ziemann U, Poli S. Recurrent ischemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *European Journal of Neurology*. 2019;10:10
42. Taccone FS, Jeanette SM, Blecic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2008;17:169-174
43. Taylor A, Alakbarzade V, Chandratheva A, Simister R, Scully M. The Importance of the Full Blood Count in Cerebral Ischemia: A Review of 609 Consecutive Young Patients with Stroke and Transient Ischemic Attacks. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27:2500-2504
44. Uemura J, Kimura K, Sibazaki K, Inoue T, Iguchi Y, Yamashita S. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected. *European Neurology*. 2010;64:140-144
45. Wang JY, Zhang GJ, Zhuo SX, Wang K, Hu XP, Zhang H, Qu LD. D-dimer >2.785 mug/ml and multiple infarcts >=3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients. *Neurological Research*. 2018;40:948-954
46. Watanabe Y, Ozasa K, Ito Y, Suzuki K, Kojima M, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi K, Toyoshima H, Kawado M, et al. Medical history of circulatory diseases and colorectal cancer death in the JACC Study. *Journal of Epidemiology*. 2005;15:S168-S172
47. Wei YC, Chen KF, Wu CL, Lee TW, Liu CH, Shyu YC, Lin CP. Stroke Rate Increases Around the Time of Cancer Diagnosis. *Front Neurol*. 2019;10:579
48. Yeşilöten N, Ekişoğlu E, Çoban O. Clinical Features of Cancer Associated Ischemic Stroke. *Archives of Neuropsychiatry / Noropsikiatri Arsivi*. 2018;55:113-117
49. Yoshida R, Suyama A, Nakayama H. An epidemiological study on the association of incidence of stroke and cancer. *Yonago Acta Medica*. 1990;33:127-154

50. Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DKY. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: A nested case-control study. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23:181-187
51. Zhao H, Lu M, Fan D. Clinical analysis of occult malignant tumors with acute cerebral infarction as the first manifestation. [Chinese]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2017;14:648-652