

A malignus daganatok és az ischaemiás stroke kapcsolata

I. A thrombosis kialakulása, átfedő kockázati tényezők

Hajnoczky Nóra dr.^{1, 3} ■ Bereczki Dániel dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

²MTA-SE Neuroepidemiológiai Kutatócsoport – Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Budapest

³Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

A malignus daganat és a stroke egy-egy betegnél gyakran kombinálódik, sokszor egyidejűleg diagnosztizálják, vagy rövid idő telik el a két kórkép felismerése között. Az együttes megjelenés hátterében elsősorban a hasonló tradicionális rizikófaktorok állhatnak: az idősebb életkor, a magas vérnyomás, a hyperlipidaemia, a cukorbetegség, az elhízás és a dohányzás. Az átfedő kockázati tényezőkön túl a daganat által okozott hiperkoaguláció artériás és vénás thrombosis kialakulásához vezethet. A hiperkoaguláció hátterének kutatása főként a trombocyták és a szöveti faktor aktiválására és a heparanáz fokozott expressziójára fókuszált, és felvetődött a neutrophil extracelluláris csapdák szerepe is. A daganat által okozott hiperkoagulációhoz társuló cryptogen (tradicionális rizikófaktor nélküli) stroke-ban sokszor található magasabb D-dimer-szint, és a CT/MRI-képeken gyakrabban látszanak multifokális, több ér ellátási területében megjelenő ischaemiás laesiók, melyek ritkábban fordulnak elő a tradicionális rizikófaktorokkal magyarázható stroke-okban. Az előzőkön kívül a daganatok kezelésére alkalmazott kemoterápia és sugárterápia is emeli a stroke kockázatát. A malignus daganatokhoz társuló stroke-ok megelőzése érdekében további vizsgálatok szükségesek a daganat által okozott hiperkoaguláció és vascularis változások pontosabb megértéséhez. Orv Hetil. 2022; 163(1): 3–11.

Kulcsszavak: tumorokhoz társuló stroke, daganat által okozott hiperkoaguláció, tumorokhoz társuló thrombosis, patomechanizmus, cryptogen stroke

The relationship between malignant tumors and ischemic stroke

I. Thrombosis development and shared risk factors

Cancer and stroke have long been studied individually, but their detrimental forces together have also been a strong point of focus. The occurrence of both cancer and stroke in a patient is often a reflection of their similar risk factors (hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity, and smoking), however, a subgroup of the cancer stroke population is believed to occur due to cancer-associated hypercoagulability. A deeper look into the cancer-associated hypercoagulable environment has indicated that thrombosis may be explained by cancer's role in several factors, including activation of platelets and tissue factor, elevated expression of heparanase and influence on neutrophilic extracellular traps. When a cryptogenic stroke (stroke lacking the aforementioned risk factors) occurs due to the cancer-induced hypercoagulation state, patient serum D-dimer levels have been found elevated, and CT/MRI images of the brain have shown multivascular infarctions compared to stroke patients with traditional risk factors. Additionally, cancer treatment – chemotherapy and radiation – have also been found to increase the occurrence of cerebral vascular thrombosis. Further investigations are required to better understand cancer-associated vascular pathophysiologic changes and how to discern their unique strokes compared to strokes from other etiologies. With these insights, the prevalence of strokes in the cancer population could be decreased.

Keywords: cancer-related stroke, cancer-associated hypercoagulability, cancer-associated thrombosis, pathomechanism, cryptogenic stroke

Hajnoczky N, Bereczki D. [The relationship between malignant tumors and ischemic stroke. I. Thrombosis development and shared risk factors]. Orv Hetil. 2022; 163(1): 3–11.

(Beérkezett: 2021. június 9.; elfogadva: 2021. augusztus 11.)

Rövidítések

ASCO = (atherosclerosis, small-vessel disease, cardiac source, other cause) atherosclerosis, kisérbetegség, cardiogen eredet, egyéb ok; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DM = diabetes mellitus; DNS = dezoxiribonukleinsav; H3cit = citrullinált hiszton H3; HLD = hyperlipidaemia; HR = (hazard ratio) kockázati arány; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; MVT = mélyvénás thrombosis; NET = (neutrophil extracellular trap) neutrophil extracelluláris csapda; OR = (odds ratio) esélyhányados; PE = pulmonalis embolia; RR = relatív rizikó; TF = (tissue factor) szöveti faktor; VTE = vénás thromboembolisatio

A daganatok és a stroke kapcsolatának történeti áttekintése

A malignus tumorok és a stroke is az idősebb korcsoportban fordul elő nagyobb gyakorisággal. A két kórkép egy-egy betegnél gyakran kombinálódik, ezért érdemes kapcsolatukat elemezni. Az összefüggés kétirányú lehet: egyrészt a malignus betegségek stroke-kockázati tényezőként szerepelhetnek, például a tumorhoz társuló hiperkoagulabilitás révén, másrészt stroke után is gyakran jelentkezhet malignus betegség. Ilyen esetekben érdemes elemezni, hogy a két kórkép együttes előfordulásának hátterében állhatnak-e csupán a közös kockázati tényezők, vagy pedig azokon túl egyéb okok is magyarázhatják a kapcsolatot. A probléma fontosságára utalhat, hogy míg egy tíz évet (1997–2006) átfogó, nagy esetszámú felmérés során csökkent a kórházba kerülő nem daganatos ischaemiás stroke-os betegek száma, addig a daganatos stroke-betegek kórházi felvételében nem volt szignifikáns változás [1].

A kapcsolat a malignus daganatok és a thromboticus érelzáródás kialakulása között már az 1800-as évek óta ismert. *Armand Trousseau*, a kor elismert kutatója vetette fel először a kapcsolatot a hasi daganat és a migráló vénás thrombophlebitis kialakulása között [2]. Az ezt követő 150 évben tovább szélesedtek az ismeretek a daganatok és a thrombosis kölcsönhatásairól, de a mai napig sok kérdés maradt megválaszolatlanul.

A Trousseau-tanulmány után kezdetben a thrombosis-kutatás főleg a vénás thromboembolisációval (VTE) foglalkozott. A VTE-vizsgálatok döntően a mélyvénás thrombosisra (MVT) és a pulmonalis emboliára (PE) irányultak, amelyek együtt hétszer gyakrabban alakulnak ki malignus tumorban szenvedő betegekben, mint egészségesekben [3]. A vizsgálatok a későbbiekben az MVT-n és a PE-n túl a központi idegrendszeri artériás thromboticus folyamatokra is irányultak. Ezenkívül fontos emléteni, hogy a malignus betegségekhez társuló vénás keringészavar agyinfarktust is okozhat: egyrészt paradox embolisatio révén MVT esetében nyitott foramen ovaléhoz társuló jobb-bal sönt mellett alakulhat ki az agyban artériás embolisatio, másrészt duralis sinus thrombosis

vagy cereбрális vénás thrombosis is okozhat akut agyi vérkeringési zavart malignus kórképek mellett.

Egy retrospektív összehasonlító vizsgálatban azt találták, hogy az artériás thrombosis (szívinfarktus és ischaemiás stroke) szignifikánsan gyakoribb volt a daganatos betegekben, mint az illesztett daganatmentes kontrollcsoportban [4]. Az ischaemiás stroke kockázata a daganat felismerését követő első 6 hónap során tért el szignifikáns mértékben a kontrolltól, de a követés második évének végére a különbség eltűnt [4].

Navi és mtsai tünetekkel járó artériás keringészavarban szenvedő betegek adatait elemezték [4], míg *Graus és mtsai* patológiai vizsgálata lehetőséget adott az agyi érrendszeri betegségek gyakoriságának felmérésére a vérkeringési zavar szempontjából tünetmentes daganatos betegekben is [5]. A vizsgálat során 3426, nem központi idegrendszeri daganatos beteg 14,6%-ában (500 betegben) találtak agyi érrendszeri betegséget (artériás és vénás eredetű laesiókat) [5]. Ezen 500 beteg mindössze csak felének (255/500) volt ismert korábbi tünetek alapján klinikai agyérbetegsége [5]. Ezek alapján kimondható, hogy tumorokhoz társulva az agyban gyakran alakulnak ki nem felismert keringési változások.

A malignus daganatok és a stroke közötti kapcsolatot a másik irányban is érdemes vizsgálni – tehát az ischaemiás stroke után jelentkező malignus tumorok előfordulását. Egy 2015-ös vizsgálatban akut ischaemiás stroke után 1282 beteg 4,3%-ában diagnosztizáltak malignus daganatot; a stroke és a daganat diagnózisa között eltelt medián időtartam 14 hónap volt [6].

Jelen összefoglalónkban kitérünk (1) a vénás és az artériás thrombosisok kapcsolatára, (2) a daganatok által kiváltott hiperkoaguláció patofiziológiájára és (3) a malignus betegségek és a stroke közös rizikófaktoraira, és elemezzük (4) a malignus tumorok kezelésére alkalmazott kemoterápiához és sugárterápiához társuló stroke-kockázatot. Dolgozatunk II. részében elemezzük (5) a malignus tumorok után jelentkező stroke és a stroke után felismert malignus tumorok időbeli jellemzőit, (6) a daganatok mellett jelentkező akut stroke kezelési lehetőségeit és a tumoros betegekben alkalmazható stroke-prevenció kérdéseit, valamint (7) kitérünk arra a kérdésre, hogy milyen esetben indokolt tumor keresése cryptogen stroke-ban.

Artériás és vénás thrombus képződése: különböző vagy átfedő okok?

A thrombosis kialakulása

Napjainkban is úgy tekintünk a thrombosis kialakulására, ahogy Rudolf Virchow (1821–1902) leírta. A Virchow-triász három fontos tényezője az endothelkárosodás, a hemodinamikai változások és a hiperkoaguláció. Az egészséges endothelium, hemodinamika és koaguláció homeostasisa és harmonikus együttműködése szükséges

ahhoz, hogy artériás vagy vénás thrombosis ne következzen be.

Az artériás és a vénás thrombosis korábban két külön entitásnak tartották. Az artériás thrombosis hátterében álló leggyakoribb ok az érfalkárosodás, a vérlemezkék aktiválódása és a hemodinamika megváltozása [7–9]. A vénás thrombosis elsősorban a koagulációs faktorok és a homeostasis változása váltja ki, például prokoaguláns és antifibrinolitikus hatású fehérjék aktiválódása révén [7, 8].

Prandoni és mtsai 1996 és 2001 között 299 olyan, MVT miatt kezelt beteg adatait elemezték, akiknek nem volt tünetekkel járó atheroscleroticus betegségük [10]. A 299 betegből az MVT 153 esetben spontán jelentkezett, 146-nál pedig a háttérben álló ismert okok (például daganat, trauma, szülés) miatt következett be. Az MVT-betegeket korra és nemre illesztett 150 fős kontrollcsoporthoz hasonlították. Mindkét csoportban elemezték az arteria carotisokban ultrahangvizsgálattal található tünetmentes elváltozásokat [10]. A 153 spontán MVT-beteg közül 72-ben, a másodlagos MVT-csoport 146 betege közül 40-ben, míg a 150 kontrollszemély közül 48-ban találtak legalább egy carotislakot [10]. A spontán MVT-betegekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő tünetmentes carotislakk, mint (1) a másodlagos MVT-csoportban (OR: 2,3, 95% CI: 1,4–3,7) és mint (2) a kontrollcsoportban (OR: 1,8, 95% CI: 1,1–2,9) [10]. Nem volt szignifikáns különbség a másodlagos MVT-betegcsoportban a kontrollokhoz képest [10]. Többváltozós elemzésekben a következtetések nem módosultak. E vizsgálat alapján felvetődött, hogy hasonló vagy részben átfedő meghatározói lehetnek az atherosclerosisnak és a vénás thrombosisnak.

Ismert VTE-betegek cardiovascularis eseményei

Prandoni hét tanulmány eredményeit foglalta össze, mindegyikben szignifikánsan gyakoribb volt az artériás cardiovascularis esemény a VTE-betegekben az egyes vizsgálatokban alkalmazott kontrollcsoporthoz képest [8]. Ezen vizsgálatok eredményei felvetették, hogy hasonló mechanizmusok vagy rizikófaktorok állhatnak a vénás és az artériás thrombosis kialakulásának hátterében. *Prandoni* azt javasolja, hogy ismeretlen eredetű VTE esetén fontos vizsgálni, hogy van-e tünetmentes atherosclerosis [8]. Ha atherosclerosis is fennáll, akkor meg kell fontolni életmódbeli és gyógyszeres prevenció elkezdését [8]. A vizsgálatoknak négy fő limitációjuk volt: a kontrollcsoport nem egészséges személyekből állt; az adatbázis alapjául részben halotti bizonyítványok szolgáltak; a halotti bizonyítványokban a halál okaként többnyire cardiovascularis esemény szerepelt; végül, sokszor a szívroham diagnózisát használták halálként a több társbetegséggel rendelkező betegekben [7]. A hiányosságok ellenére megalapozottnak tűnik a vénás és az artériás thrombosis közötti kapcsolat feltételezése.

Franchini és Mannucci 15 vizsgálat elemzése során azt javasolták, hogy a klinikai gyakorlatban megfontolandó a teljes (vénás és artériás) thromboticus kockázatot figyelembe venni [11].

Ismert atheroscleroticus betegek VTE-eseménye

A szakirodalomban az atheroscleroticus betegek VTE-hajlamára irányuló vizsgálatok eredményei nem mindig egybehangzóak. *Reich és mtsai* tünetmentes, de ultrahangvizsgálattal igazolt carotislakos betegekben nem találtak gyakoribb VTE-előfordulást a kontrollhoz képest (HR: 0,97, 95% CI: 0,72–1,29), viszont szignifikánsan gyakoribb volt a VTE-esemény azon betegekben, akikben a követés során artériás cardiovascularis esemény (stroke vagy koszorúér-betegség) fordult elő (HR: 1,51, 95% CI: 1,01–2,25) [12]. Egy másik vizsgálatban szignifikánsan gyakrabban alakult ki VTE a szívrohamon átesett és családi cardiovascularis előzményekkel rendelkező páciensekben [13]. *Sørensen és mtsai* szerint stroke vagy szívroham után a betegek VTE-kockázata az első három hónapban bizonyult a legmagasabbnak [14].

Az előzők alapján elmondható, hogy VTE-betegekben gyakrabban találtak atherosclerosis, viszont ismert atheroscleroticus betegekben nem volt egyértelműen gyakoribb a VTE. A fentiek alapján bizonyosnak tűnik ugyan, hogy létezik kapcsolat az artériás és a vénás thrombosis között, de annak pontos mechanizmusa még nem ismert. Az artériás és a vénás thrombosismechanizmusok (artériás: endotheliumsérülés, a vérlemezkék stimulációja, a vér hemodinamikai változásai; vénás: a koagulációs faktorok homeostasisváltozása, vénás pangás) részben átfedésben lehetnek egymással.

Az artériás occlusio lehetséges okai tumoros betegekben

Endotheliumsérülés és vérlemezke-aktiválás

Artériás thrombosis a leggyakrabban endotelsérülésből következik [15]. Ha az atheroscleroticus plakk egy érben megreped, akkor a vérlemezke-aktiválódás thrombosis okozhat [15]. Daganatos betegekben azonban az artériás thrombosis kialakulásához plakkruptura nem szükséges, mivel a tumorsejtek olyan nekrotizáló faktorokat és interleukint is szekretálhatnak, melyek az erek endothelialis felszínén gyulladásos folyamatot indítanak, thrombosiszt kiváltva [6]. Ezenkívül a daganatok direkt és indirekt módon aktiválhatják a vérlemezkéket. A vérlemezkék direkt aktiválásának pontos mechanizmusa még nem ismert [16]. Indirekt módon történő aktiválás során a daganatok szekretálhatnak egy olyan cisztein-proteázt (malignus tumorhoz társuló prokoagulánst), amely a vérlemezkék aktiválását és adhézióját okozza [15].

Hemodinamikai változások

Intracranialis tumorokban a hemodinamikai változásokat a tumor által a vérerekre gyakorolt nyomás idézi elő, ami a tumor növekedése során egyre fokozódik. A malignus daganatos betegek körülbelül 25%-ában képződik agyi áttét. Az intracranialis primer tumorok és az agyi áttétek a növekedésük során nyomást gyakorolhatnak az agyi erekre, ami a normális véráramlás csökkenését okozva thrombosis kialakulásához vezethet [17]. Az intracranialis tumor közvetlen hatása mellett a perifokális ödéma is nyomást gyakorolhat a környező struktúrákra vagy erekre, ami szintén a lokális keringés csökkenéséhez vagy megszűnéséhez vezethet [17].

A heparanáz fokozott expressziója daganatokban

A heparanáz egy heparin-szulfát endo-D-glükuronidáz, amely jelen van minden emlősejtben, és fontos szerepe van az extracelluláris mátrix lebontásában és felépítésében. A heparanáz szerepét a tumorsejtekben már az 1980-as évek óta vizsgálják, és ismert a kulcsszerepe a metastasisok kialakulásában [18, 19]. Fontos nonenzimikus hatása van a koaguláció folyamatára: szabályozza a szöveti faktor (tissue factor, TF) expresszióját, aminek révén emelni tudja az aktivált X. faktor (Xa) mennyiségét, és így aktiválja a véralvadás folyamatát [20, 21]. Ezenkívül a heparanáz befolyásolja a 'tissue factor pathway inhibitor' expresszióját és extracelluláris szekrécióját az emberi köldökzsinór endothelialis sejtjeiben és emberi tumorsejtekben is, ilyen módon is aktiválva a véralvadást [22]. Egy másik vizsgálat szerint a heparanáz fokozottan expresszálódik a mell-, a vastagbél- és a májdaganatokban [19]. A fentiek alapján feltételezhető, hogy a daganatok a heparanáz nonenzimikus szerepének befolyásolásával hatnak a véralvadásra.

Daganat által szekretált citokinek

A daganat által szekretált citokinek hatására a transzmembrán protein TF aktiválja az extrinszik koagulációs folyamatot, ami lokális thrombosisképződéshez vezethet [16].

A neutrophil granulocyták daganat általi aktiválása

A neutrophil granulocyták a leginkább a patogének eltüntetésében betöltött szerepükről ismertek. A neutrophil granulocyták az aktiválásuk során a granulumból és a sejtmagból származó alkotórészekből extracellulárisan elhelyezkedő rostokat, neutrophil extracelluláris csapdákat (neutrophil extracellular trap, NET) hoznak létre; ezek megkötik a fertőző mikroorganizmusokat, és meggátolják a terjedésüket [23]. A NET-nek az endo-

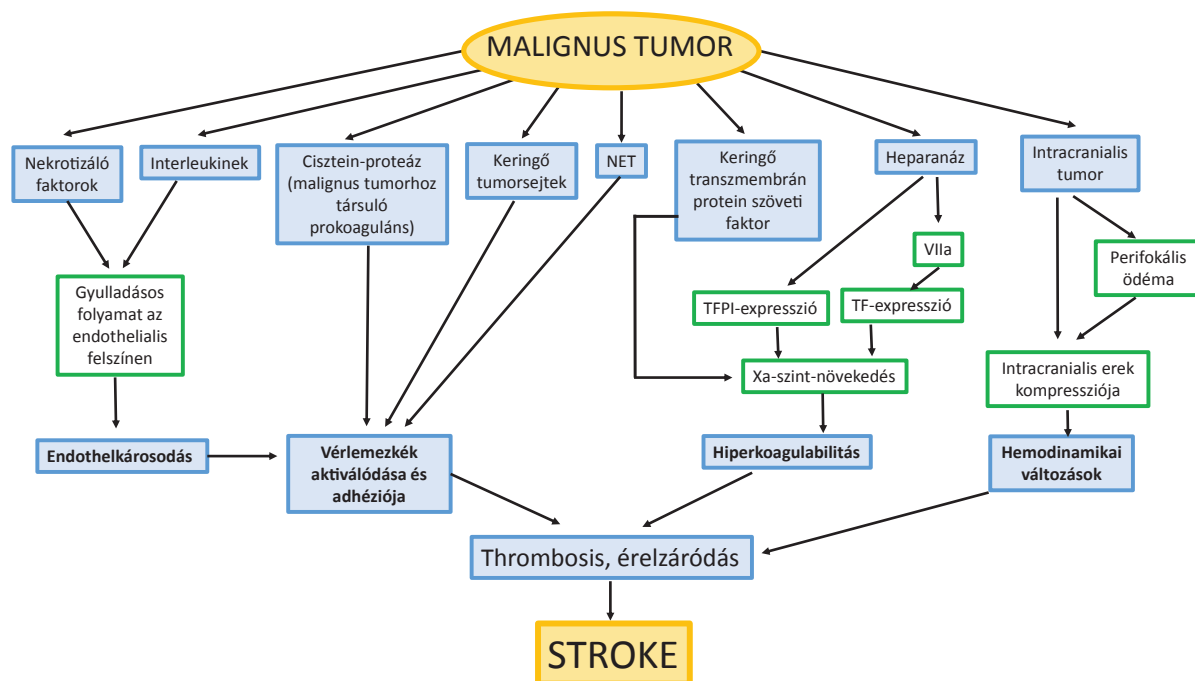
thelialis sejtek aktiválása révén szerepe van mind az atheroscleroticus plakkok, mind a thrombosis képződésében [24]. A NET-ek a macrophagok aktiválása révén tovább fokozzák az atherosclerost a gyulladásos citokinek szintjének emelésével és az endothelsejtekhez történő immunszejtkötődés fokozásával [24]. A daganatos betegekben a tumor által szekretált granulocytakolónia-stimuláló faktorok emelik a neutrophilgranulocytaszámot, és a neutrophilek stimulálásával növelik a NET mennyiségét [25].

2012-ben mutatták ki először állatkísérletekben a NET jelenlétét a kísérletesen létrehozott atheroscleroticus plakkokban [26]. A NET thrombosisban és atherosclerosisban betöltött lehetséges szerepének vizsgálata során a plazma-NET-szintet tükröző markerek (például extracelluláris DNS, citrullinált hiszton H3 [H3cit] és mieloperoxidáz-DNS) szintjét mérik. Stroke-betegekben a stroke súlyossága kapcsolatban volt a plazma extracelluláris DNS-szinttel [27] és a nucleosoma- és a H3cit arányokkal [27–29]. Kapcsolatot találtak a markerek szintje és a kórházi halálozás mértéke között is [27]. Ezek alapján azt feltételezzük, hogy a plazma-NET-alkotóelemek mennyisége tükrözheti a stroke súlyosságát. Thrombectomiát követően a kivett thrombusban a H3cit mindig jelen volt, amiből arra következtettek, hogy a NET-nek mindig van szerepe az ischaemiás stroke-ot okozó thrombus kialakulásában [30]. A NET mennyisége kétszer nagyobb volt a cardiogen eredetű thrombusokban, és a H3cit-szint mindig magasabb volt az 1 napnál idősebb thrombusokban [30]. A neutrophil sejtek számából is következtetni lehet a thrombus korára: magasabb volt a neutrophilszám az 1 napnál idősebb thrombusban. A thrombus eredetét (szív- vagy egyéb eredetű) jelzi annak összetétele: a magasabb fehérvérsejtarány a cardiogen eredet mellett szólt, és ezen esetekben a thrombectomia kevésbé volt eredményes [31].

Egy újabb vizsgálat igazolta a NET-ek szerepét metastasisokban is. A plazma-NET DNS-szintje magasabb volt elsődleges emlő- és gastrointestinalis daganatok májmetastasisai esetén [32]. Felvetődött, hogy a plazma-NET szintje előre jelezheti ezen primer daganatokban a májmetastasisok kialakulására való hajlamot már a korai fázisokban is [32]. A NET-eknek tehát az atherosclerosisban, a thrombusképződésben és a metastasisok megjelenésében egyaránt leírt szerepe miatt elképzelhető, hogy a NET-eknek szerepük lehet a metastaticus tumorok mellett jelentkező ischaemiás stroke-ok etiológiájában is. A malignus tumorok mellett kialakuló ischaemiás stroke patomechanizmusait az 1. ábra szemlélteti.

A malignus tumorok és az ischaemiás stroke rizikófaktorai

A malignus tumorok és az ischaemiás stroke hátterében közös rizikófaktorok is állnak: mind a daganat, mind az agyinfarktus nagyobb valószínűséggel alakul ki olyan betegekben, akiknek magas a vérnyomásuk, akik elhízottak, hyperlipidaemiásak (HLD), akik dohányoznak, és



1. ábra

A malignus tumorok mellett kialakuló ischaemiás stroke patomechanizmusai

VIIa = aktivált VII. véralvadási faktor; NET = neutrophil extracelluláris csapda; TF = szöveti faktor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor; Xa = aktivált X. véralvadási faktor

akiknek nem jól kezelt cukorbetegségük (DM) van. Ezért nehéz eldönteni, hogy a daganat és a stroke együttes kialakulásának hátterében az idősebb életkor és a több közös kockázati betegség jelenléte felelős, vagy pedig a daganatok és a stroke ennél közvetlenebb egymásra hatása áll a háttérben [33, 34].

Átfedő rizikófaktorok

Már korábban felvetődött a kérdés, hogy a daganat és a stroke együttes megjelenésének hátterében átfedő, hasonló tradicionális rizikófaktorok (magas vérnyomás, HLD, elhízás, dohányzás, DM) állnak-e, vagy pedig közvetlen kapcsolat van a két kórképcsoport között. Stroke és daganat együttes fennállása mellett 100 akut stroke-beteg 60%-ában magas vérnyomás, 31%-ában atherosclerosis, 30%-ában DM, 26%-ában HLD fordult elő, és 45%-uk dohányzott [35]. A betegek 79%-ában voltak jelen tradicionális rizikófaktorok [35]. Ebből a visszatekintő vizsgálatból úgy tűnik, hogy daganatos betegekben döntően a hagyományos rizikófaktorok tehetők felelőssé a stroke kialakulásáért, és ezért fontos megvizsgálni a stroke gyakoriságát olyan daganatos betegekben is, akiknek nincsenek tradicionális rizikófaktoraik.

Malignus tumorhoz társuló cryptogen stroke

Az átfedő rizikófaktorok miatt több vizsgálatban összehasonlították a tradicionális rizikófaktorokkal rendelkező csoportját azokkal, akikben ezek nem voltak jelen (cryptogen stroke csoport).

Egy dél-koreai tanulmányban 161 olyan, malignus daganatban szenvedő beteget vizsgáltak, akinek később stroke-ja jelentkezett [33]. A betegeket két csoportra osztották: az első csoportba a tradicionális rizikófaktorokkal rendelkezők (97/161), míg a másodikba a cryptogen stroke betegek (fiatal, egyéb ismert betegség nélküliek) kerültek (64/161) [33]. A két csoportban összehasonlították a klinikai tüneteket, a diffúziósúlyozott agy-MRI-képeket és a D-dimer (amely egy fibrin-degradációs termék) értékét [33]. A cryptogen stroke miatt kezelt betegekben az agy-MRI-laesiók multivascularis eloszlást mutattak (OR: 11,2, 95% CI: 3,74–33,3), és a betegeknek magasabb D-dimer-szintjük volt, mint a tradicionális rizikófaktorokkal rendelkező csoportnak (OR: 10,6, 95% CI: 3,29–33,8) [33].

Egy másik vizsgálatban transcranialis ultrahanggal vizsgálták a cryptogen stroke csoportját, és szignifikáns kapcsolatot találtak az arteria cerebri mediában detektált emboliás szignál gyakorisága és a D-dimer-érték között [36]. Seok és mtsai vizsgálatának egyik fontos limitációja az egészséges kontrollcsoport hiánya volt [36].

Egy Németországban végzett retrospektív vizsgálatban egy 140 fős, daganat mellett jelentkező stroke-os, valamint egy 140 fős, daganat nélküli (kontroll) stroke-os betegcsoportot hasonlítottak össze [34]. Mindkét csoportot továbbosztották az ASCO-pontszám [37] szerint: (1) tradicionális stroke etiológiájú és (2) cryptogen: nem ismert stroke etiológiájú csoportba [34]. A teljes daganatos csoportban (tradicionális és cryptogen stroke együtt) gyakoribb volt a cryptogen típusú stroke (67/140), a többszörös agyinfarktusos és a magasabb

D-dimer-szinttel rendelkező beteg, mint a kontroll- (daganat nélküli) csoportban (38/140, $p < 0,001$) [34]. A daganatmentes csoportban gyakoribb volt a magas vérnyomás ($p < 0,05$) és a HLD ($p < 0,01$), és több tradicionális etiológiájú stroke-os volt (102/140), mint a daganatos betegcsoportban (73/140) [34]. A daganatos stroke-os csoporton belül a cryptogen stroke-os alcsoportban gyakoribb volt az MVT és a tüdőembolia, és magasabb volt a D-dimer-érték, mint a daganatos, tradicionális etiológiájú stroke-os alcsoportban ($p < 0,01$). A daganatok közül a tüdő- és hasnyálmirigy-daganat volt a leggyakoribb [34]. Az eredmény alapján elmondható, hogy a cryptogen stroke gyakoribb a daganatos betegekben, mint a nem daganatos betegekben, és ez valószínűleg a paraneoplasziás hiperkoaguláció miatt van így [34].

A malignus tumorokhoz társuló stroke etiológiájával kapcsolatos vizsgálatokat az 1. táblázatban foglaljuk össze [33, 34, 36].

Kemoterápia és sugárterápia mint stroke-rizikófaktor

A daganat hatásán túl a daganat kezelésének következtében, azaz a kemoterápia és a radioterápia szövődményeként is kialakulhat artériás thrombosis és/vagy VTE [35].

A kemoterápia kapcsolata a vénás és az artériás thrombosisal

Korábban kemoterápiás kezelést követően elsősorban a VTE előfordulását vizsgálták. Egy populációalapú eset-kontroll vizsgálatban 625 VTE-beteget és 625 VTE-mentes kontrollszemélyt hasonlítottak össze [38]. A kontrollcsoporthoz képest a VTE esélye a kemoterápiával kezelt aktív malignus daganatos betegek esetében több mint hatszor (OR: 6,5, 95% CI: 2,1–20,2), a daganatos, de kemoterápiával nem kezelték esetében négyszer nagyobb volt (OR: 4,1, 95% CI: 1,9–8,5) [38]. A kemoterápia következményeire irányuló kutatások korlátja, hogy a statisztikák nagyrészt orvosi rekordok visszatekintő elemzésével készültek. Egy másik vizsgálatban emlőrákos nőbetegek között a VTE placebokezelés mellett 0,2%-ban, tamoxifénnel kezelteknél 0,9%-ban és kemoterápiával kezelteknél 4,2%-ban fordult elő [39]. Az ANC Study Group vizsgálatában 4466 beteg közül 141 meghalt az első 4 kemoterápiás ciklus során. E 141 esetben 13 betegnél thrombosis (8 artériás és 5 vénás) volt a halál oka [40].

Kitano és mtsai tanulmányában 19 006, daganatos beteg vizsgálata során a kemoterápiás kezelésben részesülő 5887 betegből 44-nél (0,75%) jelentkezett stroke, míg a kemoterápiás kezelés nélküli csoportban 51 esetben ala-

1. táblázat | A malignus tumorokhoz társuló, tradicionális rizikófaktorokkal rendelkező és azokkal nem rendelkező (cryptogen) stroke-okat összehasonlító vizsgálatok összefoglalása [33, 34, 36]

Szerzők és évszám	Vizsgálati csoport	Kontrollcsoport	Vizsgált tényezők	Eredmények
Kim et al. 2010 [33]	Tradicionális rizikótényezők nélkül (cryptogen stroke, N = 64)	Tradicionális rizikótényezőkkel (n = 97)	1. Diffúziósúlyozott agyi MRI 2. Szérum-D-dimer-szint	1. Cryptogen: gyakoribb a multivascularis lokalizáció (OR: 11,2, 95% CI: 3,74–33,3) 2. Cryptogen: magasabb D-dimer-szint (OR: 10,6, 95% CI: 3,29–33,8)
Seok et al. 2010 [36]	Tradicionális rizikótényezők nélkül (cryptogen stroke, N = 38)	Tradicionális rizikótényezőkkel (n = 36)	1. Emboliásszignál-gyakoriság transcranialis Doppler-vizsgálattal 2. Szérum-D-dimer-szint	Szignifikáns kapcsolat az embolia-szignál-gyakoriság és a szérum-D-dimer-érték között
Schwarzbach et al. 2012 [34]	A. Daganat mellett jelentkező stroke, tradicionális rizikófaktorok nélkül (cryptogen stroke, N = 67) B. Daganatmentes stroke-os, tradicionális rizikófaktorok nélkül (cryptogen stroke, N = 38)	C. Daganat mellett jelentkező stroke, tradicionális rizikófaktorokkal (n = 73) D. Daganatmentes stroke-os, tradicionális rizikófaktorokkal (n = 102)	1. Agyininfarktusok száma 2. Szérum-D-dimer-szint 3. Magas vérnyomás, HLD 4. MVT/tüdőembolia	1. A daganatmentes csoportban gyakoribb volt a magas vérnyomás ($p < 0,05$) és a HLD ($p < 0,01$), és több volt a tradicionális etiológiájú stroke-os, mint a teljes daganatos csoportban 2. A teljes daganatos csoportban gyakoribb volt a cryptogen stroke, a többszörös agyininfarktusos és a magasabb D-dimer-szinttel rendelkező beteg, mint a daganatmentes csoportban 3. A daganatos stroke-os csoporton belül a cryptogen alcsoportban gyakoribb volt az MVT és a PE, és magasabb volt a D-dimer-érték ($p < 0,01$)

CI = 95%-os konfidenciaintervallum; HLD = hyperlipidaemia; MRI = mágnesesrezonancia-képalkotás; MVT = mélyvénás thrombosis; OR = esélyhányados; PE = pulmonalis embolia

kult ki stroke (0,39%) [41]. Egyváltozós elemzésben a kemoterápiával kezelt csoportban közel kétszer nagyobb volt a stroke kockázata (HR: 1,84, 95% CI: 1,23–2,75), de a különbség eltűnt, ha többváltozós elemzésben figyelembe vették a beteg állapotának súlyosságát [41].

Egy 17 vizsgálatot összegző áttekintésben (N = 12 917) bevacizumabkezelés mellett több mint háromszoros stroke-kockázatot találtak (RR: 3,22, 95% CI: 1,71–6,07) [42]. A kockázat arányos volt a bevacizumab dóziséval [42], és függött a tumor típusától is: a leginkább a metastaticus colorectalis daganatokban fordult elő, a többi tumortípusban nem találtak szignifikáns kockázatot [42].

Több vizsgálatban kapcsolatot találtak egyes citosztatikumok alkalmazása és a stroke kialakulása között, például ciszplatinkezelés során nem kissejtes tüdő- és ováriumtumorban, metotrexát adása mellett gyermekkori agyi tumorban, antiösztrogén (tamoxifén, raloxifén) alkalmazása mellett emlődaganatban és antiandrogén készítmények mellett prosztatadaganatban [43]. Ezen kapcsolatokat részletesen összefoglalták [44, 45]. Tüneti morfinkezelés mellett is leírtak emelkedett stroke-kockázatot prosztatadaganatos betegekben [46], ezért nem egyértelmű, hogy a stroke-kockázattért a kemoterápia vagy pedig a daganathoz társuló hiperkoagulációs hatás – esetleg mindkettő – felelős.

A fej- és nyakrégióra alkalmazott radioterápia

A fejre és nyakra irányuló radioterápia vasculopathiát okozhat a közepes és nagy átmérőjű nyaki erekben (például arteria carotis), felgyorsult atherosclerosis formájában [47], aminek következtében carotisszűkület és stroke jelenhet meg. Az így jelentkező ischaemiás stroke a plakkokból eredő embolisatio következménye lehet, vagy a carotidok szűkülete okozhat ischaémiát. Egy összefoglaló áttekintés szerint a fejre és nyakra irányuló radioterápia legalább kétszeresére növeli az ischaemiás agyi vérkeringési zavar (ischaemiás stroke és tranziens ischaemiás attack) kockázatát 2 éves vagy hosszabb követés során [48]. Bowers és mtsai a sugárterápiát követően legalább 5 évvel vizsgáltak sugárterápiában részesült és daganatmentessé vált gyerekeket. Az agydaganatban nem szenvedő testvéreikhez hasonlítva a gyermekkori sugárterápiában részesülők hosszú távú stroke-kockázata jelentősen nagyobb volt (RR: 37,2; 95% CI: 17,5–79,1; $P < 0,0001$) [49]. A sugárterápiával nem kezelt és daganatmentessé vált agytumoros betegekhez hasonlítva a legalább 50 Gy sugárdózisban részesült, daganatmentessé vált agytumoros betegekben 3,3-szer gyakoribb volt a stroke [49]. Keene és mtsai besugárzással kezelt 244, agydaganatos gyermek (medián életkor 8,9 év) 4,5%-ában (11/244) találtak cerebrovascularis eseményt a sugárkezelést követő 8 éven belül [50]. A 11 betegből 6 esetben nagyérűszűkület igazolódott [50]. A sugárkezelés következményének vizsgálata agydaganatos gyermekekben a későbbi stroke kialakulására azért fontos, mert ebben a

betegcsoportban általában nincsenek tradicionális stroke-rizikófaktorok, és a sugárterápia késői következményét nem befolyásolják az egyéb hagyományos kockázati tényezők.

Felnőttekben Burch és mtsai tanulmányában 83 beteg vizsgálata alapján a gliomák (72%) és a meningeomák (13%) voltak a leggyakoribb agyi daganatok, és a stroke-ok egyrészt a sugárkezelés vascularis szövődményeként (36%), illetve műtétek során (19%) következtek be, valamint gyakorinak találták a stroke ismétlődését [51].

A malignus daganatok és a stroke kapcsolatát vizsgáló összefoglaló áttekintésünk I. részében a malignus daganatokhoz társuló stroke patofiziológiáját és a két betegségcsoport átfedő kockázati tényezőit tekintettük át. A dolgozat II. részében elemezzük a daganattípusok figyelembevételével a malignus tumorok után jelentkező stroke és a stroke után felismert malignus tumorok időbeli jellegzetességeit; kitérünk a daganatok mellett jelentkező stroke akut kezelésére és a stroke-prevenció kérdéseire; és áttekintjük, hogy cryptogen stroke-ok esetén mikor indokolt a tumorkeresés.

Következtetés

- Az artériás és a vénás thrombosismechanizmusok (artériás: endotheliumsérülés, a vérlemezkék stimulációja, a vér hemodinamikai változásai; vénás: a koagulációs faktorok homeostasisváltozása, vénás pangás) részben átfedésben lehetnek egymással.
- A tradicionális rizikófaktorok – mint a magas vérnyomás, a HLD, a dohányzás, a cukorbetegség – predisponálják a betegeket mind a malignus daganatok, mind az ischaemiás stroke megjelenésére.
- Ismeretlen eredetű (cryptogen) ischaemiás stroke-ok hátterében a daganat által okozott hiperkoaguláció is állhat.
- Cryptogen stroke-ban gyakran található magasabb D-dimer-szint és a CT/MRI-képeken multifokális ischaemia; ezek felvethetik a daganat által okozott hiperkoaguláció lehetőségét.
- A malignus daganatok kezelésére adott kemoterápia és sugárterápia is okozhat artériás agyi thrombosit.
- A malignus daganatok és a stroke diagnózisának időrendjére és a tumorokhoz társuló stroke kezelésére a kísérő közleményben térünk ki.

Anyagi támogatás: A kutatás a Fulbright-ösztöndíj támogatásával valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: H. N.: A koncepció, irodalomkutatás, a kézirat megfogalmazása és végleges formába hozása. B. D.: A koncepció, a kézirat egymást követő verzióinak kritikus véleményezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, et al. Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22: 1146–1150.
- [2] Trouseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel-dieu Paris* 1865; 3: 654–712. [French]
- [3] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
- [4] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 926–938.
- [5] Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 16–35.
- [6] Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, et al. Cancer-associated stroke: the Bergen NORSTROKE study. *Cerebrovasc Dis Extra* 2015; 5: 107–113.
- [7] Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1886–1890.
- [8] Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: two aspects of the same disease. *Clin Epidemiol.* 2009; 1: 1–6.
- [9] Delluc A, Lacut K, Rodger MA. Arterial and venous thrombosis: What's the link? A narrative review. *Thromb Res.* 2020; 191: 97–102.
- [10] Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1435–1441.
- [11] Franchini M, Mannucci P. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? *Eur J Intern Med.* 2008; 19: 476–481.
- [12] Reich LM, Folsom AR, Key NS, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1909–1913.
- [13] Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism – the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1851–1857.
- [14] Sørensen HT, Horvath-Puho E, Sogaard KK, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 521–528.
- [15] Abdol Razak, NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 380.
- [16] van Es N, Sturk A, Middeldorp S, et al. Effects of cancer on platelets. *Semin Oncol.* 2014; 41: 311–318.
- [17] Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer – a complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci.* 2014; 2: 1039.
- [18] Parish CR, Coombe DR, Jakobsen KB, et al. Evidence that sulphated polysaccharides inhibit tumour metastasis by blocking tumour-cell-derived heparanases. *Int J Cancer* 1987; 40: 511–518.
- [19] Vlodavsky I, Friedmann Y, Elkin M, et al. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 1999; 5: 793–802.
- [20] Nadir Y, Brenner B, Zetser A, et al. Heparanase induces tissue factor expression in vascular endothelial and cancer cells. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2443–2451.
- [21] Nadir Y, Brenner B, Fux L, et al. Heparanase enhances the generation of activated factor X in the presence of tissue factor and activated factor VII. *Haematologica* 2010; 95: 1927–1934.
- [22] Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 133–141.
- [23] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532–1535.
- [24] Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol.* 2017; 8: 928.
- [25] Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 13076–13081.
- [26] Megens RT, Vijayan S, Lievens D, et al. Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 597–598.
- [27] Rainer TH, Wong LK, Lam W, et al. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin Chem.* 2003; 49: 562–569.
- [28] Tsai NW, Lin TK, Chen SD, et al. The value of serial plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in patients with acute ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 476–479.
- [29] Vallés J, Lago A, Santos MT, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 1919–1929.
- [30] Laridan E, Denorme F, Desender L, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann Neurol.* 2017; 82: 223–232.
- [31] Boeckh-Behrens T, Klein JF, Zimmer C, et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke* 2016; 47: 1864–1871.
- [32] Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis *via* CCDC25. *Nature* 2020; 583: 133–138.
- [33] Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke* 2010; 41: 798–801.
- [34] Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke* 2012; 43: 3029–3034.
- [35] Emre U, Gunes T, Pinar I, et al. Evaluation of ischemic stroke patients with systemic cancer. [Idegyogy Szle. 2018; 71: 178–183. [Hungarian]]
- [36] Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010; 68: 213–219.
- [37] Sobrino G, García P, García A, et al. Aetiological classification of ischaemic strokes: comparison of the new A-S-C-O classification and the classification by the Spanish Society of Neurology's Cerebrovascular Disease Study Group. [Clasificación etiológica del ictus isquémico: comparación entre la nueva clasificación A-S-C-O y la clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.] *Neurología* 2013; 28: 417–424. [Spanish]
- [38] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 809–815.
- [39] Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): I17–I21.
- [40] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 632–634.
- [41] Kitano T, Sasaki T, Gon Y, et al. The effects of chemotherapy on stroke risk in cancer patients. *Thromb Haemost.* 2020; 120: 714–723.
- [42] Zuo PY, Chen XL, Liu YW, et al. Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e102484.
- [43] Azoulay L, Yin H, Benayoun S, et al. Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2011; 60: 1244–1250.

- [44] Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119: 1–16.
- [45] Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management. (Review.) *Int J Oncol.* 2019; 54: 779–796.
- [46] Lee CW, Muo CH, Liang JA, et al. Association of intensive morphine treatment and increased stroke incidence in prostate cancer patients: a population-based nested case-control study. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43: 776–781.
- [47] Loftus CM, Biller J, Hart MN, et al. Management of radiation-induced accelerated carotid atherosclerosis. *Arch Neurol.* 1987; 44: 711–714.
- [48] Plummer C, Henderson RD, O’Sullivan JD, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011; 42: 2410–2418.
- [49] Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5277–5282.
- [50] Keene DL, Johnston DL, Grimard L, et al. Vascular complications of cranial radiation. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22: 547–555.
- [51] Burch JE, Parikh NS, Kamel H, et al. Abstract TMP51: Ischemic stroke in patient with primary brain tumors: mechanisms and risk of recurrence. *Stroke* 2017; 48: ATMP51

(Bereczki Dániel dr.,
Budapest, Balassa u. 6., 1083
e-mail: bereczki.daniel@med.semmelweis-univ.hu)

PÁLYÁZAT

A **Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány** pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvosbiológiai kutatással foglalkozó személyek számára. A nyertes pályázó(k) között 500 000 Ft alapítványi adomány, illetve különdíjak kerülnek kiosztásra.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás, vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az Alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázat benyújtásának határideje: **2022. február 28.** (elbírálásának határideje: 2022. április 30.)

A pályázatot a palyazat@romicsalapitvany.hu e-mail címre elektronikus aláírással ellátva (ügyfélkapuval létrehozott AVDH aláírás is megfelelő), PDF formátumban kell benyújtani.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15.000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A pdf fájl mérete nem haladhatja meg a 25 MB-ot. A pályázathoz a fentiekhez azonos módon, külön pdf formátumú fájlban mellékelni kell rövid szakmai életrajzot, a születési idő, lakcím és telefon elérhetőségek megjelölésével. A szakmai önéletrajz végén nyilatkozni kell, hogy a pályázó a közölt személyes adatoknak a Romics Alapítvány által történő kezeléséhez hozzájárul, tudomásul veszi, hogy a Kuratórium minden tagja megismerheti adatait és pályázatát. A pályázatot papíron kinyomtatott formában **nem kell** megküldeni.

Az Alapítvány adatairól, működéséről az alapítvány honlapján – www.romicsalapitvany.hu – található információ.