Ανοσοθεραπεία και Καρδιοτοξικότητα. Σύγχρονα Δεδομένα και Νεότερες Προοπτικές

ΑΡΙΣΤΕΑ-ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΝΩΤΑ
Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ

Λέξεις ευρετηρίου
Ανοσοθεραπεία, καρδιοτοξικότητα, αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου

Επικοινωνία
Αριστέα-Μαρία Παπανώτα MD, PhD
Παθολόγος Ογκολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης Θεραπευτικής Κλινικής ΕΚΠΑ
E-mail: ampapanota@yahoo.gr

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ανοσοθεραπεία είναι η βάση της σύγχρονης ογκολογίας και πλέον έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των περισσότερων μορφών κακοήθειας τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ακόμη, η ανοσοθεραπεία βρίσκει όλο και πιο συχνά τη θέση της σε πρωιμότερα στάδια της νόσου και ενσωματώνεται στη νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία διαφόρων νεοπλασιών. Εν αντιθέσει με τη χημειοθεραπεία και τις στοχεύουσες θεραπείες, δε δρα άμεσα στα καρκινικά κύτταρα, αλλά ενισχύει την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού έναντι του όγκου. Η ανάπτυξη και εξέλιξη της ανοσοθεραπείας βασίστηκε στην κατανόηση σε βάθος των μηχανισμών ανοσολογικής διαφυγής των όγκων, η οποία οδήγηση στην ανάπτυξη παραγόντων που αποκαθιστούν τη λειτουργικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων, στρέφοντάς τα ενάντια στα καρκινικά κύτταρα. Οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors, ICIs) αποτελούν την πλέον καθιερωμένη μορφή ανοσοθεραπείας. Παράλληλα νέα μόρια εξελίσσονται που παρεμβαίνουν στα ανοσορρυθμιστικά μονοπάτια.[1]

Η αναστολή των ανοσολογικών σημείων ελέγχου, κυρίως μέσω της στόχευσης των CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) και LAG-3 (lymphocyte activation gene-3), ενισχύει την κυτταρική απάντηση των Τ λεμφοκυττάρων έναντι του όγκου επιτυγχάνοντας συχνά εντυπωσιακά αποτελέσματα στον έλεγχο της νόσου. Παράλληλα, όμως, η ενεργοποίηση αυτή του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να διαταράξει την ανοσολογική ανοχή και να οδηγήσει στην εμφάνιση των επονομαζόμενων ανοσοσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (immune-related adverse events - irAEs), προσβάλλοντας δυνητικά σχεδόν οποιοδήποτε όργανο.[2]

Οι καρδιαγγειακές irAEs είναι σπάνιες,

αλλά εμφανίζουν ιδιαίτερη κλινική σημασία λόγω της σοβαρότητάς τους. Η πιο χαρακτηριστική και καλύτερα μελετηθείσα εξ αυτών είναι η μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να εξελιχθεί ραγδαία και είναι δυνητικά θανατηφόρος. Όμως δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι το φάσμα είναι ευρύ και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων αρρυθμίες, διαταραχές της αγωγής, περικαρδίτιδα, οξέα στεφανιαία σύνδρομα και μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo.[3,4] Με βάση μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η συνολική επίπτωση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε ασθενείς που λάμβαναν ICIs ήταν 0,63%, ενώ τα σοβαρά συμβάματα ανέρχονταν σε 0,40%.[5]

Η συστηματική παρακολούθηση και η έγκαιρη διάγνωση των καρδιαγγειακών irAEs αποτελεί πρόκληση για τον παθολόγο ογκολόγο, καθώς η κλινική εικόνα μπορεί να μην είναι τυπική και σε κάποιες περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Ακόμη, ο κλινικός ιατρός καλείται να θέσει στη διαφορική διάγνωση τη θρομβοεμβολική νόσο σχετιζόμενη με την κακοήθεια, την καρδιοτοξικότητα λοιπών αντικαρκινικών θεραπειών και τη στεφανιαία νόσο. Η αμεσότητα στη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας είναι καίριες για την έκβαση επισημαίνοντας την ανάγκη διεπιστημονικής προσέγγισης και συνεργασίας.

Στο παρόν άρθρο αναλύονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, η επιδημιολογία και το κλινικό φάσμα της καρδιαγγειακής τοξικότητας σχετιζόμενης με την ανοσοθεραπεία, καθώς και η σύγχρονη προσέγγιση στη διάγνωση, την παρακολούθηση και την αντιμετώπισή της, με ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο του ογκολόγου και του καρδιολόγου ως αναπόσπαστα μέλη της καρδιο-ογκολογικής ομάδας.

Η ανοσοθεραπεία στην Ογκολογία σήμερα

Ανοσοθεραπεία πρώτης γενιάς (αναστολείς CTLA-4 και αναστολείς PD-1 και PD-L1)

Το πρώτο μόριο που δρα ως αναστολέας ανοσολογικών σημείων ελέγχου και ανακαλύφθηκε το 1987 ήταν το CTLA-4, ενώ μόλις το 1995 κατέστη σαφής η λειτουργία του στην ανοσορρύθμιση. Δρα στα πρώιμα στάδια της φάσης ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων και δεν επιτρέπει στο CD28 να συνδεθεί με τον υποδοχέα B7, αποτρέποντας έτσι την ενεργοποίηση των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων.[6] Αποτελεί λοιπόν έναν ανασταλτικό μηχανισμό ανοσορρύθμισης, που στόχος του είναι να προλαμβάνει την αυτοανοσία.

Το πρώτο μόριο της κατηγορίας των αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη, το 2011, ήταν το ipilimumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CTLA-4. Η συγκεκριμένη θεραπεία βελτίωσε την ολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα σε υποτροπή.[7] Σήμερα έχει περιοριστεί η χρήση του ως μονοθεραπεία, αλλά χορηγείται σε συνδυασμό με PD-1 αναστολείς. Πιο συγκεκριμένα ο συνδυασμός του ipilimumab με το Nivolumab έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση του μελανώματος, του διαυγοκυτταρικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια, του μεσοθηλιώματος, του πλακώδους καρκίνου του οισοφάγου και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.[8] Νεότερος αντι-CTLA-4 παράγοντας που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη σε συνδυασμό με τον αντι-PD-L1 παράγοντα Durvalumab είναι το tremelimumab. Ο συνδυασμός έχει λάβει έγκριση για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.[9,10] Νεότεροι αντι-CTLA-4 παράγοντες βρίσκονται σε φάση κλινικής ανάπτυξης με στόχο τη βελτιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και παράλληλη μείωση των ανοσοσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.[11]

Από τους σημαντικότερους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που εμπίπτουν στην κατηγορία αυτή της πρώτης γενιάς ανοσοθεραπείας και αποτελούν τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες στην κλινική πράξη σήμερα είναι οι PD-1/PD-L1 αναστολείς.[12] Ο PD-1 υποδοχέας εκφράζεται στα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, ενώ ο συνδέτης PD-L1 πάνω στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και στα καρκινικά κύτταρα. Η σύνδεση των δύο αποτελεί έναν σημαντικό

ανοσολογικό μηχανισμό αναστολής του οργανισμού, καθώς οδηγεί τα Τ-λεμφοκύτταρα σε λειτουργική εξάντληση καθιστώντας τα μη λειτουργικά. Αποτελεί λοιπόν ένα μηχανισμό πρόληψης της ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού, τον οποίο τα νεοπλάσματα επιστρατεύουν ως μηχανισμό διαφυγής της ανοσολογικής επιτήρησης.[13] Μια πληθώρα τέτοιων παραγόντων χρησιμοποιούνται σήμερα στην πλειοψηφία των κακοηθειών σε διάφορα στάδια της νόσου, ενώ πολλοί ακόμη βρίσκονται σε στάδιο κλινικής ανάπτυξης. Οι πλέον διαδεδομένοι εκπρόσωποι της κατηγορίας είναι από τους αντι-PD-1 παράγοντες τα nivolumab, pembrolizumab και cemiplimab και από τους PD-L1 αναστολείς τα atezolizumab, durvalumab και avelumab. Δρουν αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση PD-1 και PD-L1 αποκαθιστώντας την κυτταροτοξική δράση των Τ-λεμφοκυττάρων. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι παράγοντες αυτοί συχνά χρησιμοποιούνται συνδυαστικά με άλλους παράγοντες αναστολής σημείων, ώστε να υπάρχει ταυτόχρονη αναστολή διαφορετικών ανοσολογικών σημείων ελέγχου. Οι συνδυασμοί αυτοί έχουν επιδείξει ενισχυμένη αποτελεσματικότητα σε μια σειρά νεοπλασιών με το κόστος της αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και της μεγαλύτερης βαρύτητας αυτών.

Ανοσοθεραπεία δεύτερης γενιάς

Η ευρεία χρήση των ανωτέρω παραγόντων οδήγησε στην ανάπτυξη μιας νέας γενιάς παραγόντων που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν τροποποιητές των σημείων ελέγχου και αποτελούν τη δεύτερη γενιά ανοσοθεραπείας. Στόχος τους η άρση της πρωτογενούς και επίκτητης ανοχής στους PD-1 και PD-L1 αναστολείς. Δρουν κυρίως έναντι υποδοχέων που συμμετέχουν στη λειτουργική εξάντληση (T-cell exhaustion) των Τ-λεμφοκυττάρων και στη δημιουργία ενός ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου.[14] Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών ως μονοθεραπεία, ενώ αντιθέτως η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα παρατηρείται σε συνδυασμό με αντι-PD-1 και αντι-PD-L1 παράγοντες.[15]

Από τους σημαντικότερους θεραπευτικούς στόχους αυτής της κατηγορίας είναι οι υποδοχείς LAG-3 (lymphocyte activation gene-3), TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) και TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3).[16,17] Πρόκειται για υποδοχείς που εκφράζονται σε Τ-λεμφοκύτταρα σε λειτουργική εξάντληση και συμπληρωματικά με τον άξονα PD-1/PD-L1 συμβάλλουν στη μειωμένη λειτουργικότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Η αναστολή τους από θεραπευτικά μόρια συνήθως σε συνδυασμό με έναν παράγοντα έναντι του PD-1/PD-L1 επαναφέρει τη λειτουργικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων. Η πλειοψηφία αυτών των μορίων βρίσκονται υπό εξέλιξη σε κλινικές μελέτες. Το Relatlimab είναι το πρώτο και μέχρι σήμερα το μοναδικό εγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του LAG-3. Το Relatlimab σε συνδυασμό με το nivolumab έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα, καθώς κατέδειξε όφελος στην επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου συγκριτικά με το nivolumab ως μονοθεραπεία στη μελέτη RELATIVITY-047.[18]

Παράλληλα, βρίσκονται σε κλινική ανάπτυξη αγωνιστικά μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν συνδιεγερτικούς υποδοχείς του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε αντίθεση με τους αναστολείς των ανασταλτικών ανοσολογικών σημείων ελέγχου, οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν άμεσα θετικά συνδιεγερτικά σήματα, ενισχύοντας την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των Τ-λεμφοκυττάρων. Οι σημαντικότεροι εξ αυτών των στόχων είναι οι OX40 (CD134), 4-1BB (CD137), ICOS και GITR.[19,20]

Ανοσοθεραπεία τρίτης γενιάς

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται θεραπείες που δεν περιορίζονται στη ρύθμιση μόνο ενός μονοπατιού ανοσιακής απόκρισης, αλλά στη συνολική διαμόρφωση της ανοσολογικής απάντησης. Κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι τα αμφιειδικά αντισώματα (bispecific antibodies). Πρόκειται για μόρια που μέσω δύο στόχων γεφυρώνουν τα Τ-λεμφοκύτταρα με τα κύτταρα του όγκου. Άλλοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι τα CAR-T λεμφοκύτταρα και τα θεραπευτικά αντικαρκινικά εμβόλια βασιζόμενα σε νεοαντιγόνα.[21]

Παθοφυσιολογία των irAEs και της καρδιοτοξικότητας σχετιζόμενης με την ανοσοθεραπεία

Παθοφυσιολογία των irAEs

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, οι αναστολείς των σημείων ανοσολογικού ελέγχου (ICIs) δρουν αναστρέφοντας την εξάντληση και αδρανοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, στρέφοντάς τα έτσι έναντι των καρκινικών κυττάρων. Αυτό γίνεται μέσω άρσης των μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής που διαθέτει φυσιολογικά ο ανθρώπινος οργανισμός ώστε να μην υπάρχει ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Ως παρενέργεια λοιπόν της μη εκλεκτικής ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού προκύπτουν ανοσολογικού τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές ως immune related adverse events (irAEs), που δυνητικά μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε όργανο.[22]

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παθοφυσιολογία των irAEs είναι πολυπαραγοντική. Η άρση αναστολής των σημείων ανοσολογικού ελέγχου φαίνεται ότι οδηγεί σε ενεργοποίηση των αυτοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων και η διαδικασία αυτή κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανοσιακής αρχής. Ακόμη, η αυξημένη ενεργοποίηση των CD4 και CD8 Τ-λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IFN-γ, TNF-α και IL-6, και διήθηση των ιστών από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Ακόμη, υπάρχουν δεδομένα ότι η χορήγηση ICIs σχετίζεται με ενεργοποίηση του συμπληρώματος και παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ενώ μια άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι η αναγνώριση κοινών αντιγόνων μεταξύ καρκινικών κυττάρων και φυσιολογικών ιστών οδηγεί στην εμφάνιση irAEs. Επιπλέον, η διαταραχή της λειτουργίας των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων οδηγεί σε απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και εμφάνιση αυτοανοσίας.[23,24] Είναι λοιπόν σαφές ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική κατάσταση, που πιθανά διαφέρει από όργανο σε όργανο και από τον τύπο της irAE που εκδηλώνεται.

Παθοφυσιολογία της επαγόμενης από την ανοσοθεραπεία καρδιοτοξικότητας

Η καρδιοτοξικότητα σχετιζόμενη με ICIs είναι μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της ανοσοθεραπείας και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, όπως μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια και μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo. Είναι συχνότερη μετά από συνδυασμένη αναστολή του PD-1/PD-L1 και CTLA-4, υποδηλώνοντας συμμετοχή και των δύο μονοπατιών στην προστασία του μυοκαρδίου από αυτοάνοσες εκδηλώσεις.[25]

Η μυοκαρδίτιδα, η σοβαρότερη εξ αυτών, χαρακτηρίζεται ιστολογικά από διήθηση του μυοκαρδίου από CD8 και CD4 Τ-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, που στρέφονται έναντι των κυττάρων του μυοκαρδίου.

Υπάρχουν προκλινικά δεδομένα που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον προς αυτή την κατεύθυνση, καθώς υποστηρίζουν ότι σε πειραματικά μοντέλα η εκ γενετής απουσία του PD-1 οδηγεί στην ανάπτυξη αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας και διατατικής μυοκαρδιοπάθειας.[26] Ακόμη υπάρχουν δεδομένα ότι ο PD-L1 εκφράζεται στα κύτταρα του μυοκαρδίου και δρα ως μηχανισμός προστασίας αυτών από το ανοσοποιητικό σύστημα. Από τα ανωτέρω υποστηρίζεται ο ρόλος του άξονα του PD-1/PD-L1 στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής του μυοκαρδίου. Η αναστολή αυτού από τους ICIs μπορεί να διαταράξει την περιφερική ανοσολογική ανοχή του μυοκαρδίου, επιτρέποντας την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων έναντι του μυοκαρδίου και την εμφάνιση ανοσοεπαγόμενης καρδιοτοξικότητας. Επιπλέον, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη κοινών αντιγονικών επιτόπων μεταξύ των νεοπλασματικών κυττάρων και των κυττάρων του μυοκαρδίου, καθώς σε βιοπτικό υλικό ασθενών με μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με την ανοσοθεραπεία ίδιοι κλώνοι Τ-λεμφοκυττάρων ανευρέθησαν στο μυοκάρδιο και τον νεοπλασματικό ιστό.[27]

Συνοψίζοντας, όπως και για τις υπόλοιπα irAEs, ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας επαγόμενης από την ανοσοθεραπεία δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί.

Υπάρχει πρόοδος στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών, αλλά δεν είναι σαφές ποιοι είναι αυτοί οι γενετικοί, και όχι μόνο, παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση της τοξικότητας αυτής σε κάποιους ασθενείς. Η ανακάλυψη αυτών δυνητικά θα οδηγήσει και στην ανεύρεση βιοδεικτών, που μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοτοξικότητας στον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Επιδημιολογία των irAEs και της καρδιοτοξικότητας

Το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας διαφέρει σημαντικά από αυτό της κλασικής χημειοθεραπείας. Οι irAEs αποτελούν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών προσβάλλοντας συχνότερα το δέρμα, με τη μορφή κνησμού και εξανθήματος, τους ενδοκρινείς αδένες, με συχνότερη τη θυρεοειδίτιδα και λιγότερο συχνές την υποφυσίτιδα, την φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και τον σακχαρώδη διαβήτη, το πεπτικό ως κολίτιδα ή ηπατίτιδα και τους πνεύμονες με τη μορφή της πνευμονίτιδας. Η συχνότητά τους διαφέρει με βάση το νόσημα, τον φαρμακευτικό παράγοντα, τη διάρκεια χορήγησης της ανοσοθεραπείας και το αν πρόκειται για μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία.[24] Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία θα εμφανίσουν κάποια irAE, αλλά μόλις το 13-23% αυτών είναι σοβαρού βαθμού (Grade≥3). Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και μετά τη διακοπή αυτής. Συχνότερα όμως εμφανίζονται λίγους μήνες μετά την έναρξη με διάμεσο χρόνο εμφάνισης 2-3 μήνες, με το διάστημα αυτό να ποικίλλει ανάλογα με το όργανο που προσβάλλεται. Εν γένει, η συχνότητα εμφάνισης, αλλά και η βαρύτητα των irAEs είναι υψηλότερες με το συνδυασμό παραγόντων αντι-PD1/αντι-PD-L1 με αντι-CTLA-4 σε σχέση με τη μονοθεραπεία.[28]

Επιδημιολογία της σχετιζόμενης με την ανοσοθεραπεία καρδιοτοξικότητας

Οι irAEs που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό είναι πιο σπάνιες, αποτελούν όμως σοβαρές επιπλοκές. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 589 κλινικών μελετών που συμπεριέλαβε 83.315 ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής τοξικότητας ήταν 0,8% για τους αναστολείς PD-1/PD-L1 και για τη μονοθεραπεία με Ipilimumab 1,07%. Αναφορικά με τον συνδυασμό ανοσοθεραπευτικών παραγόντων, για το σχήμα nivolumab/ipilimumab, η συχνότητα ήταν 1,03% με nivolumab 3 mg/kg και ipilimumab 1 mg/kg, ενώ αυξανόταν στο 1,78% με nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg.[5]

Η μυοκαρδίτιδα είναι η πλέον χαρακτηριστική μορφή καρδιοτοξικότητας. Η επίπτωση κυμαίνεται στη βιβλιογραφία από 0,04% ως 1,14%. Αποτελεί σοβαρή εκδήλωση με θνητότητα περίπου 38%.[29] Στη μετα-ανάλυση που αναφέρθηκε η επίπτωση στη μονοθεραπεία με ICIs ήταν περίπου 0,23%. Για τα σχήματα διπλού αποκλεισμού ήταν περίπου 0,72%.[5] Υπάρχουν ακόμη Real-world data που αναδεικνύουν αντίστοιχα ποσοστά, με επίπτωση 0,7% στο συνδυασμό Nivolumab-Ipilimumab έναντι 0,2% στη μονοθεραπεία.[30] Η συνχορήγηση ICIs σχετίζεται με τριπλάσια επίπτωση έναντι της μονοθεραπεία, αντανακλώντας την ισχυρότερη ανοσολογική ενεργοποίηση. Αξίζει να αναφερθεί ότι συχνά η μυοκαρδίτιδα εμφανίζεται σε συνδυασμό με μυοσίτιδα και άλλα μυασθενικά σύνδρομα, υποδηλώνοντας κοινή ανοσολογική παθογένεια.

Αναφορικά με τους νεότερους ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες, τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι λιγότερα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν δεδομένα από τη μελέτη RELATIVITY-047, που όπως αναφέρθηκε έδωσε έγκριση στον πρώτο αντι-LAG-3 παράγοντα, το Relatlimab, σε συνδυασμό με Nivolumab σε ασθενείς με μελάνωμα. Στη μελέτη αυτή η μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε σε ποσοστό 1,7% σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό.[18] Φαίνεται λοιπόν ότι η διεύρυνση των ανοσολογικών στόχων μπορεί να σχετίζεται με διαφορετικό και δυνητικά αυξημένο προφίλ ανοσολογικής τοξικότητας. Αναφορικά με τους λοιπούς νέους στόχους, όπως TIGIT, TIM-3, καθώς και τα αμφιειδικά αντισώματα, υπάρχουν ακόμη περιορισμένα δεδομένα και το προφίλ καρδιοτοξικότητας δεν έχει διευκρινιστεί. Η εφαρμογή των θεραπειών αυτών στην κλινική πράξη και η συνεχής φαρμακοεπαγρύπνηση θα συμβάλουν σε αυτό.

Κλινικό φάσμα εκδηλώσεων της επαγόμενης από την ανοσοθεραπεία καρδιοτοξικότητας

Η καρδιοτοξικότητα σχετιζόμενη με την ανοσοθεραπεία εμφανίζει ένα ευρύ κλινικό φάσμα από υποκλινική βλάβη του μυοκαρδίου μέχρι σοβαρές έως απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις. Εμφανίζεται με τη μορφή μυοκαρδίτιδας, περικαρδίτιδας, διαταραχών αγωγιμότητας, καρδιακής ανεπάρκειας, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo. Συχνά περισσότερες από μία μορφές μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή.

Μυοκαρδίτιδα και μυοπερικαρδίτιδα

Η πλέον χαρακτηριστική μορφή καρδιοτοξικότητας από ICIs είναι η μυοκαρδίτιδα.[31] Όπως έχει αναφερθεί ήδη, είναι μια σπάνια επιπλοκή, η οποία όμως μπορεί να έχει δυσμενή έκβαση, καθώς μπορεί να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, καρδιογενές σοκ και θάνατο.[32] Συνήθως εμφανίζεται κατά τους πρώτους 3 μήνες, χωρίς να μπορούν να αποκλειστούν όψιμες εκδηλώσεις. Συχνή είναι δε η συνύπαρξή της με μυοσίτιδα και μυασθενικά σύνδρομα ως κοινή κλινική εκδήλωση τοξικότητας στη θεραπεία. Είναι σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση, καθώς η συνύπαρξη αυτών των οντοτήτων συχνά επιβαρύνει περαιτέρω την αναπνευστική και καρδιακή λειτουργία.[33]

Κλινικά ο ασθενής μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικός και η διάγνωση να βασίζεται στην αύξηση της τροπονίνης ή να εμφανίζει συμπτώματα ποικίλης βαρύτητας, όπως δύσπνοια, θωρακαλγία, συγκοπή και αιμοδυναμική αστάθεια. Ακόμη, μια άλλη εκδήλωση της νόσου είναι οι διαταραχές αγωγής, που μπορεί μάλιστα να αποτελούν και το βασικό εύρημα.

Επιπλέον, η ανοσοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του περικαρδίου και να εμφανιστεί ως περικαρδίτιδα, ενώ ακόμη συχνά οι εκδηλώσεις αυτές συνυπάρχουν ως μυοπερικαρδίτιδα. Οι ασθενείς εμφανίζουν οπισθοστερνικό άλγος, κλινικά μπορεί να διαπιστωθεί ήχος τριβής, ενώ διαπιστώνονται ακόμη διάχυτες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και περικαρδιακή συλλογή στον υπερηχογραφικό έλεγχο. Όταν αυτά τα ευρήματα συνυπάρχουν με μυοκαρδιακή βλάβη και αύξηση των τιμών τροπονίνης, τότε η κλινική εικόνα εντάσσεται στο φάσμα της μυοπερικαρδίτιδας.[33]

Καρδιακή ανεπάρκεια μη φλεγμονώδους τύπου

Η ανοσοθεραπεία μπορεί να έχει ως καθυστερημένη τοξικότητα την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας ή έκπτωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας που δεν οφείλονται σε φλεγμονώδη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Η κλινική εικόνα είναι ενδεικτική καρδιακής ανεπάρκειας με περιφερικά οιδήματα, δύσπνοια, ορθόπνοια, ενώ κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο διαπιστώνεται από μείωση του κλάσματος εξώθησης έως σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.[34] Απαραίτητη προϋπόθεση για να τεθεί η διάγνωση αυτή είναι να αποκλειστούν άλλα αίτια, όπως η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια ως απότοκος μυοκαρδίτιδας ή το σύνδρομο Takotsubo.

Διαταραχές του συστήματος αγωγής – αρρυθμίες

Οι διαταραχές αγωγιμότητας ή οι νεοεμφανιζόμενες αρρυθμίες αποτελούν σοβαρή εκδήλωση των ICIs. Μπορεί να αποτελούν απότοκο μυοκαρδίτιδας. Ειδικότερα, βάσει οδηγιών, οι νεοεμφανιζόμενες αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και ακόμη περισσότερο η εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού πρέπει να εγείρουν την υποψία και να οδηγούν σε διαγνωστικό έλεγχο προς την κατεύθυνση της μυοκαρδίτιδας.[35] Είναι όμως σημαντικό να διευκρινιστεί ότι οι διαταραχές αυτές δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στο πλαίσιο της μυοκαρδίτιδας. Η συστηματική φλεγμονή ως αποτέλεσμα της διέγερσης του ανοσοποιητικού από τους ICIs μπορεί να προσβάλει άμεσα το ερεθισματαγωγό σύστημα, τη μικροκυκλοφορία και να οδηγήσει σε εκδήλωση διαταραχών αγωγής χωρίς σαφή εικόνα μυοκαρδίτιδας. Ακόμη, οι αρρυθμίες μπορεί να εμφανισθούν δευτερογενώς ως συνέπεια άλλων καταστάσεων, όπως είναι η περικαρδίτιδα και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επιπροσθέτως, συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ανο-

σοθεραπείας, όπως ο υπερθυρεοειδισμός και η θυρεοτοξίκωση, μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και υπερκοιλιακών αρρυθμιών.[4]

Στεφανιαία νόσος και διαταραχές αγγειακού τύπου

Οι ICIs έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, καθώς και φλεγμονώδους αγγειίτιδας εν γένει, και ειδικά αγγειίτιδας των στεφανιαίων αγγείων. Υπάρχουν δεδομένα ότι η συστηματική ανοσολογική ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε αποσταθεροποίηση αθηρωματικών πλακών που προϋπάρχουν ή σε ανοσολογική προσβολή και φλεγμονή των στεφανιαίων αγγείων. Επομένως, στη διαφοροδιάγνωση νεοεμφανιζόμενου θωρακικού άλγους και ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων θα πρέπει να τίθενται πέρα από τη μυοκαρδίτιδα και αυτές οι νοσολογικές οντότητες.[4]

Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και άλλες σπάνιες εκδηλώσεις

Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo είναι μια μορφή παροδικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ως αποτέλεσμα έντονης σωματικής ή ψυχολογικής φόρτισης. Χαρακτηρίζεται από επηρεασμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου που δεν οφείλεται σε στεφανιαία νόσο και δεν είναι μόνιμη.[36]

Παρότι σπάνια, έχει περιγραφεί ως μορφή καρδιοτοξικότητας επαγόμενης από την ανοσοθεραπεία.[33] Η παθογένεια του συνδρόμου δεν έχει διευκρινιστεί. Πιθανόν η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Παράλληλα, το έντονο βιολογικό stress ως απόρροια της νεοπλασίας και της συστηματικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και μυοκαρδιακή βλάβη.[37]

Η κλινική εικόνα μιμείται το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή την μυοκαρδίτιδα, καθώς εμφανίζεται με θωρακικό άλγος, δύσπνοια, οξεία δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων. Υπερηχογραφικά διαπιστώνεται άτυπη διαταραχή της κινητικότητας του μυοκαρδίου που δεν ακολουθεί κατανομή στεφανιαίου αγγείου. Η διαφοροδιάγνωση από τη μυοκαρδίτιδα είναι δύσκολη και απαιτεί εκτενή έλεγχο συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας και της στεφανιογραφίας.

Τέλος, άλλες σπάνιες εκδηλώσεις καρδιοτοξικότητας σχετιζόμενης με την ανοσοθεραπεία είναι η πνευμονική υπέρταση, οι διαταραχές των λιπιδίων και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.[4]

Διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών υπό ανοσοθεραπεία

Σε ασθενείς υπό αγωγή με ICIs νεοεμφανιζόμενα συμπτώματα που παραπέμπουν σε καρδιολογική νόσο, όπως θωρακαλγία, δύσπνοια, ορθόπνοια, αίσθημα παλμών ή συγκοπτικά επεισόδια, θα πρέπει να εγείρουν την υποψία καρδιοτοξικότητας σχετιζόμενης με την ανοσοθεραπεία και να οδηγούν τον ασθενή σε καρδιο-ογκολογική εκτίμηση και διερεύνηση. Επίσης, σημαντικό είναι για τον κλινικό γιατρό να αναζητούνται πιθανά συνυπάρχοντα σημεία και συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, μυαλγίες, βλεφαρόπτωση και διπλωπία, καθώς συχνά η μυοκαρδίτιδα συνυπάρχει με μυοσίτιδα ή μυασθενικά σύνδρομα. Επιπλέον, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή μεταβολές και νέα αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων, ακόμη και απουσία συμπτωμάτων, θα πρέπει να οδηγούν σε διερεύνηση πιθανής καρδιοτοξικότητας από ICIs.[33]

Η αρχική προσέγγιση περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και μέτρηση τροπονίνης. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να αναδείξει διαταραχές αγωγιμότητας, αρρυθμίες ή μη ειδικές μεταβολές του διαστήματος ST. Εντούτοις, ένα φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν μπορεί να αποκλείσει τη μυοκαρδίτιδα ή άλλης μορφής καρδιοτοξικότητα. Ο σημαντικότερος βιοδείκτης για την ανίχνευση μυοκαρδιακής βλάβης είναι η τροπονίνη. Τα νατριουρητικά πεπτίδια, BNP και NT-proBNP, μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης και δυσλειτουργίας της καρδιάς, αλλά είναι μη ειδικοί βιοδείκτες.

Ο υπέρηχος καρδιάς είναι το επόμενο βήμα και είναι καίριας σημασίας για την εκτίμηση της

καρδιακής λειτουργίας. Μέσω αυτού εκτιμάται το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Πολύ χρήσιμος είναι και ο προσδιορισμός του δείκτη global longitudinal strain (GLS), καθώς μπορεί να καταδείξει πρώιμη μυοκαρδιακή βλάβη πριν τη μείωση του κλάσματος εξώθησης. Παρόλα αυτά, η παρουσία φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης δεν αποκλείει τη μυοκαρδίτιδα ανοσολογικής αρχής. Απαιτείται συνεκτίμηση των ευρημάτων.[33]

Σημαντική θέση στη διαγνωστική διαδικασία κατέχει η μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η αξιολόγηση γίνεται με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια Lake Louise. Μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση της μυοκαρδίτιδας από άλλες μορφές μυοκαρδιακής βλάβης, όπως η στεφανιαία νόσος. Συνήθως στη μαγνητική τομογραφία παρατηρείται οίδημα και μη ισχαιμικό πρότυπο μυοκαρδιακής βλάβης.[38]

Στο διαγνωστικό αλγόριθμο περιλαμβάνεται και η διερεύνηση άλλων πιθανών αιτιών μυοκαρδιακής βλάβης. Για παράδειγμα, μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια στεφανιογραφίας για τον αποκλεισμό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Παράλληλα, θα πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο λοιμώδους μυοκαρδίτιδας. Τέλος, σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με ICIs, αλλά χωρίς διαγνωστικά ευρήματα από τον υπόλοιπο παρακλινικό έλεγχο, θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας.[39]

Παρακολούθηση πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας

Η παρακολούθηση των ασθενών που πρόκειται να λάβουν ανοσοθεραπεία πρέπει να ξεκινά πριν την έναρξη της αγωγής. Η αρχική αξιολόγηση περιλαμβάνει κλινική εκτίμηση και εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος αναφοράς και μέτρηση της τιμής της τροπονίνης ως τιμή αναφοράς για αξιολόγηση πιθανών μεταβολών.[40] Τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου μπορεί επίσης να μετρηθούν ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως εκείνοι με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο, εκείνοι που έχουν λάβει προηγούμενες καρδιοτοξικές αντικαρκινικές θεραπείες και εκείνοι που πρόκειται να λάβουν συνδυασμό ανοσοθεραπευτικών παραγόντων, η σύσταση περιλαμβάνει και τη διενέργεια υπερηχογραφικής μελέτης αναφοράς.[27]

Από την πλευρά του ογκολόγου θα πρέπει πριν από κάθε κύκλο θεραπείας να αναζητούνται νέα καρδιακά συμπτώματα καθώς και συμπτώματα που αφορούν λοιπές irAEs. Βάσει των συστάσεων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας, για τους πρώτους τέσσερις κύκλους ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται πριν από κάθε κύκλο σε ηλεκτροκαρδιογράφημα και μέτρηση των τιμών της τροπονίνης. [41] Αν κατά το διάστημα αυτό ο ασθενής παραμένει σταθερός και οι τιμές μη παθολογικές, ο έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί πλέον κάθε τρείς κύκλους. Για ασθενείς που παραμένουν σε ICIs για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών, ο σχετικός έλεγχος συστήνεται να πραγματοποιείται κάθε 6-12 μήνες ειδικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.[33] Κάθε νέα αύξηση της τροπονίνης ή αλλαγή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να οδηγεί σε άμεση επανεκτίμηση και πραγματοποίηση διαγνωστικού ελέγχου, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες επισημαίνουν ότι η τεκμηρίωση των συστάσεων αυτών βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε δεδομένα παρατήρησης και γνώμης ειδικών. Επομένως, δεν πρόκειται για ένα άκαμπτο πρωτόκολλο που πρέπει να ακολουθείται αυτούσιο σε όλους τους ασθενείς, αλλά περισσότερο ένα πρακτικό εργαλείο για τον ογκολόγο με βάση το οποίο ο ασθενής παρακολουθείται με ασφάλεια και μπορεί να ανιχνευθεί έγκαιρα οποιαδήποτε διαταραχή. Η χρήση του αλγορίθμου εξατομικεύεται με βάση τα ευρήματα του αρχικού ελέγχου και πιθανών μεταβολών των τιμών.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της επαγόμενης από ανοσοθεραπεία καρδιοτοξικότητας

Η αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής τοξικότητας από αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου εξαρτάται από το είδος της ανεπιθύμητης ενέργειας και από τη βαρύτητα αυτής. Αποτελεί δε αντικείμενο στενής συνεργασίας ογκολόγου και καρδιολόγου και θα πρέπει ιδανικά να αντιμετωπίζεται από ομάδα ιατρών εξειδικευμένων στην Καρδιο-Ογκολογία. Με βάση

τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογικής Ογκολογίας (ESMO), η αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία βασίζεται σε τρεις κύριους άξονες: την αντιμετώπιση της καρδιακής επιπλοκής σύμφωνα με τις αντίστοιχες καρδιολογικές κατευθυντήριες οδηγίες, τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας όταν υποκρύπτεται φλεγμονώδης μηχανισμός, όπως στη μυοκαρδίτιδα, την περικαρδίτιδα ή την αγγειίτιδα, και την απόφαση σχετικά με την προσωρινή ή οριστική διακοπή της ανοσοθεραπείας.[42]

Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί την πιο επείγουσα irAE, καθώς μπορεί να ακολουθήσει μια ραγδαία κλινική πορεία, να εμφανιστεί δηλαδή με τη μορφή κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας και να οδηγήσει σε εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών, διαταραχών αγωγιμότητας, ακόμη και καρδιογενούς καταπληξίας. Αρχικά, σε κάθε ασθενή υπό ανοσοθεραπεία με υποψία μυοκαρδίτιδας επαγόμενης από ICIs η ανοσοθεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι την ολοκλήρωση της διερεύνησης. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ολοκληρώνεται ιδανικά εντός 24 ωρών ώστε να μην καθυστερεί η επανέναρξη της θεραπείας.[43] Όταν τεθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με ICIs, η θεραπεία διακόπτεται άμεσα και ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο για παρακολούθηση και αντιμετώπιση. Οι ασθενείς δε που εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρές αρρυθμίες ή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε περιβάλλον Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).[33]

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν, όπως και για την πλειοψηφία των λοιπών irAEs, την ενδεδειγμένη θεραπείας πρώτης γραμμής σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογικής Ογκολογίας. Ειδικότερα, σε πιθανή διάγνωση συστήνεται η άμεση έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως σε δόση 500–1000 mg ημερησίως για 3-5 ημέρες αρχικά.[42] Σε περιπτώσεις μη σοβαρής μυοκαρδίτιδας μετά τις πρώτες 3 ημέρες συστήνεται αλλαγή σε από του στόματος κορτικοειδή, ενώ σε περιπτώσεις σοβαρής μυοκαρδίτιδας προτείνεται υψηλότερη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως ως αγωγή πρώτης γραμμής.[43]

Βασικό κριτήριο για την περαιτέρω θεραπευτική προσέγγιση είναι η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η ανταπόκριση αξιολογείται ως συνδυασμός κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ανταπόκριση θεωρείται η μείωση των τιμών της τροπονίνης κατά > 50% και η βελτίωση των διαταραχών αγωγής, των αρρυθμίων ή της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας εντός 24-72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας.[33]

Επομένως, σε ασθενείς που εμφανίζουν ανταπόκριση εντός 3-5 ημερών συνιστάται η μετάβαση σε από του στόματος αγωγή με κορτικοστεροειδή. Πιο συγκρεκριμένα, χορηγείται πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/ημέρα με συνολική δόση έως 80 mg ημερησίως. Ακολουθεί σταδιακή μείωση της δόσης με παρακολούθηση του ασθενούς. Παρότι δεν υπάρχει σαφές πρωτόκολλο μείωσης, συνιστάται μείωση κατά 10 mg στην ημερήσια δόση εβδομαδιαίως με στενή παρακολούθηση με τροπονίνη και υπέρηχο όταν η δόση μειωθεί σε λιγότερο από 20 mg/ημέρα. Ακολουθεί μείωση κατά 5 mg στην ημερήσια δόση ανά εβδομάδα μέχρι την ημερήσια δόση των 5 mg πεδνιζολόνης. Εν συνεχεία, γίνεται ακόμη πιο αργή μείωση κατά 1 mg στην ημερήσια δόση ανά εβδομάδα μέχρι τη διακοπή. Βασική είναι στο σημείο αυτό η στενή παρακολούθηση του ασθενούς.[33,42]

Είναι σημαντικό για τον κλινικό ιατρό να αναγνωρίσει τις περιπτώσεις ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή μυοκαρδίτιδας. Σε ασθενείς που μετά από τρία 24ωρα ενδοφλέβιας αγωγής δεν υπάρχει ουσιαστική ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση δεύτερης γραμμής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι πρόσφατες οδηγίες του 2025 προτείνουν το χρονικό παράθυρο αξιολόγησης της ανταπόκρισης στις 24-48 ώρες.[43] Η επιλογή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής δεύτερης γραμμής εξατομικεύεται σε μεγάλο βαθμό, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή ενός σχήματος έναντι άλλου. Οι οδηγίες της ESMO αναφέρουν ως επιλογές δεύτερης γραμμής τη μυκοφαινολάτη ή το

tocilizumab, ενώ ως τρίτη γραμμή μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, το alemtuzumab ή το abatacept.[42] Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας δεν προτείνουν κάποιο σχήμα έναντι άλλου, ενώ προσθέτουν ως επιλογές και την ενδοφλέβια γ σφαιρίνη ή την πλασμαφαίρεση. Η θεραπεία πρέπει να αποφασίζεται σε επίπεδο ογκολογικού συμβουλίου ιδιαίτερα στις κεραυνοβόλες και ανθεκτικές μορφές. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχει επιφύλαξη αναφορικά με τη χρήση του infliximab σε περιπτώσεις που συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό βασίζεται σε αναφορές που σχετίζουν τη χρήση αντι-TNF θεραπειών με επιδείνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.[33]

Παράλληλα, κρίνεται αναγκαία και η υποστήριξη των καρδιαγγειακών επιπλοκών με συμβατικές μεθόδους. Για παράδειγμα, διουρητικά μπορεί να χρειαστούν σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, βηματοδότηση προσωρινή ή μόνιμη σε διαταραχές αγωγιμότητας ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας σε περιπτώσεις καρδιογενούς καταπληξίας.

Αμφιλεγόμενες και όχι σαφείς είναι οι συστάσεις αναφορικά με την επανέναρξη της ανοσοθεραπείας μετά από μυοκαρδίτιδα. Είναι σαφές από τις οδηγίες και των δύο εταιρειών ότι σε περιπτώσεις κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας ή περιπτώσεις ανθεκτικές στα κορτικοστεροειδή ή με σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια και διαταραχές αγωγής, η θεραπεία με ICIs πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Στις λοιπές περιπτώσεις η σύσταση είναι η εκτίμηση σε επίπεδο ογκολογικού συμβουλίου και η λήψη εξατομικευμένης απόφασης που να βασίζεται στο βαθμό αποκατάστασης της καρδιακής λειτουργίας, την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία και τις διαθέσιμες εναλλακτικές ογκολογικές θεραπείες, καθώς και το στάδιο της νόσου και την πρόγνωση. Χρειάζεται λοιπόν μια πολύ προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου υποτροπής.[33,42]

Η περικαρδίτιδα αντιμετωπίζεται ανάλογα με τη βαρύτητα της επιπλοκής. Σε κάθε περίπτωση η ανοσοθεραπεία διακόπτεται τουλάχιστον μέχρι σταθεροποίησης του ασθενούς. Σε περιπτώσεις χωρίς επιπωματισμό συστήνεται η θεραπεία με κολχικίνη σε δόση 500 μg δις ημερησίως συνδυαστικά με πρεδνιζολόνη 0,5 mg/kg ημερησίως. Σε ανταπόκριση, η σταδιακή μείωση προτείνεται με ρυθμό 10 mg την εβδομάδα. Σε περιπτώσεις επιπλεγμένες, όπου συνυπάρχει επιπωματισμός, απαιτείται περικαρδιοκέντηση, ενώ τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγηθούν σε δόση ανάλογη της μυοκαρδίτιδας. Η επανέναρξη της ανοσοθεραπείας επανεξετάζεται εφόσον ο ασθενής είναι πλέον κλινικά σταθερός και χωρίς ενεργό περικαρδίτιδα.[25,42]

Στα οξέα στεφανιαία συμβάντα η ανοσοθεραπεία διακόπτεται και η αντιμετώπιση ακολουθεί τις γενικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικής εταιρείας για την αντιμετώπιση των STEMI και NSTEMI.[44] Σημαντικό είναι στους ασθενείς αυτούς να λάβουμε υπόψιν ότι το στεφανιαίο σύνδρομο μπορεί να οφείλεται και σε στεφανιαία αγγειίτιδα ή αγγειόσπασμο. Αν διαπιστωθεί στεφανιαία αγγειίτιδα, μπορούν να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή. Η επανέναρξη της ανοσοθεραπείας μπορεί να εξεταστεί μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις κλινικά σταθερών ασθενών, που δεν έχουν εναλλακτική ογκολογική θεραπεία και εμφανίζουν ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου, και μόνο εφόσον έχουν περάσει 30 ημέρες από τον συμβάν.[42]

Σε νέα εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής η ανοσοθεραπεία διακόπτεται προσωρινά μέχρι να αποκλειστεί η μυοκαρδίτιδα. Για την αντιμετώπισή της ακολουθείται ο γενικός αλγόριθμος αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης των αντιπηκτικών. Η ανοσοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ξανά όταν ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί και εφόσον έχει αποκλειστεί η μυοκαρδίτιδα. Σε περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής διακόπτεται η ανοσοθεραπεία και πρέπει να αποκλειστεί η μυοκαρδίτιδα.

Η μυοκαρδίτιδα πρέπει επίσης να αποκλειστεί και σε περιπτώσεις μη φλεγμονώδους δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Εφόσον αποκλειστεί η αγωγή ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ανοσοθεραπεία διακόπτεται προσωρινά σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς και μπορεί να εξεταστεί η επανέναρξη μετά τη σταθεροποίηση ή αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με στενή καρδιολογική παρακολούθηση. Αντίστοιχη είναι η αντιμετώπιση και σε περίπτωση μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo.[25,42]

Συμπεράσματα

Η ευρεία ενσωμάτωση των ICIs στην ογκολογική πράξη και η ολοένα αυξανόμενη χρήση τους πλέον και ως επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία έχει δημιουργήσει ένα πεδίο κλινικών προκλήσεων, δεδομένων των σοβαρών irAEs που μπορεί να προκαλέσουν. Η καρδιαγγειακή τοξικότητα, και ιδιαίτερα η μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με ICIs, παρά τη σπανιότητά τους αποτελούν αντικείμενο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος λόγω της σοβαρότητάς τους και της δυνητικά ραγδαίας εξέλιξής τους. Σήμερα η τακτική παρακολούθηση των ασθενών βάσει των κλινικών παραγόντων κινδύνου, η έγκαιρη αναγνώριση, η διακοπή της ανοσοθεραπείας και η άμεση έναρξη αγωγής αποτελούν τους βασικούς πυλώνες διάγνωσης και αντιμετώπισης.[45]

Παρά τη σημαντική πρόοδο των τελευταίων ετών και τη μεγαλύτερη εξοικείωση των κλινικών ιατρών με τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας και την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της τοξικότητας που σχετίζεται με αυτή, εντούτοις πολλά σημαντικά ερωτήματα μένουν αναπάντητα. Αναφορικά με τις irAEs, το βασικό ερώτημα είναι πώς εντοπίζουμε τους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες ικανοί να απαντήσουν στο ερώτημα αυτό. Η ενσωμάτωση κλινικών χαρακτηριστικών, καρδιακών βιοδεικτών, απεικονιστικών παραμέτρων και πιθανών γενετικών ή ανοσολογικών δεικτών θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο εξατομικευμένες στρατηγικές παρακολούθησης. Νεότερα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανή κλινική αξία ενός συνδυασμού βιοδεικτών με επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα για την έγκαιρη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας.[46,47]

Εκτός από το κομμάτι της διάγνωσης σημαντική είναι και η ανάγκη για καλύτερα τεκμηριωμένες θεραπευτικές επιλογές στις περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή. Η χρήση στοχευμένων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, όπως το abatacept, αποτελεί ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα κατεύθυνση, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και απαιτούν επιβεβαίωση σε προοπτικές μελέτες. [48]

Τέλος, δεδομένου ότι όπως προαναφέρθηκε οι ICIs χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα και σε ασθενείς με μακροχρόνια επιβίωση, η προσέγγιση θα πρέπει να μετακινηθεί από την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών στην πρόληψη και εξατομικευμένη παρακολούθηση. Η βέλτιστη συχνότητα και διάρκεια της καρδιολογικής παρακολούθησης, η σημασία των αυξήσεων της τροπονίνης, καθώς και η θέσπιση σαφέστερων κριτηρίων που να προσδιορίζουν τους ασθενείς στους οποίους μπορεί να γίνει επανέναρξη της ανοσοθεραπείας με ασφάλεια αποτελούν σημαντικά πεδία μελλοντικής έρευνας.[45,49] Η στενή συνεργασία ογκολόγων και καρδιολόγων και η ανάπτυξη προοπτικών, πολυκεντρικών μελετών αναμένεται να οδηγήσει στη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ ογκολογικού οφέλους και καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Βιβλιογραφία

1. Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2022 Oct 24;14(21):5205
2. Tacchi C, Convertino I, Bocci G. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Scoping Review. Pharmaceuticals (Basel). 2026 Feb 6;19(2):276
3. Liu G, Chen T, Zhang X, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiovascular toxicities: A review. Heliyon. 2024 Feb 9;10(5):e25747
4. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. Eur J Heart Fail. 2024 Oct;26(10):2055–76
5. Nielsen DL, Juhl CB, Nielsen OH, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024 Oct 1;10(10):1390–9
6. Dobosz P, Dzieciątkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2019;10:2965
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711–23
8. European Medical Agency. Yervoy summary of product characteristics.
9. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON

Study. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1213–27
10. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022 Aug;1(8):EVIDoa2100070
11. Yin N, Li X, Zhang X, et al. Development of pharmacological immunoregulatory anti-cancer therapeutics: current mechanistic studies and clinical opportunities. Signal Transduct Target Ther. 2024 Dec 22;9(1):126
12. Schaub J, Tang SC. Beyond checkpoint inhibitors: the three generations of immunotherapy. Clin Exp Med. 2025 Jan 21;25(1):43
13. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677–704
14. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. J Hematol Oncol. 2021 Mar 19;14(1):45
15. Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. Signal Transduct Target Ther. 2022 Sep 19;7(1):331
16. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. J Immunother Cancer. 2020 Sep;8(2):e001014
17. Niu J, Maurice-Dror C, Lee DH, et al. First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer☆. Ann Oncol. 2022 Feb;33(2):169–80
18. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1): 24–34
19. Vinay DS, Kwon BS. 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy. BMB Rep. 2014 Mar;47(3):122–9
20. Xiao Z, Mayer AT, Nobashi TW, et al. ICOS Is an Indicator of T-cell-Mediated Response to Cancer Immunotherapy. Cancer Res. 2020 Jul 15;80(14): 3023–32
21. Zhou S, Liu M, Ren F, et al. The landscape of bispecific T cell engager in cancer treatment. Biomark Res. 2021 Dec 26;9(1):38
22. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158–68
23. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018 Sep;8(9):1069–86
24. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Sep;16(9):563–80
25. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. Lancet Oncol. 2018 Sep;19(9):e447–58
26. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. Science. 2001 Jan 12;291(5502):319–22
27. Zamami Y, Niimura T, Okada N, et al. Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. JAMA Oncol. 2019 Nov 1;5(11):1635–7
28. Jayathilaka B, Mian F, Franchini F, et al. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Br J Cancer. 2025 Jan;132(1):51–7
29. Munir AZ, Gutierrez A, Qin J, et al. Immune-checkpoint inhibitor-mediated myocarditis: CTLA4, PD1 and LAG3 in the heart. Nat Rev Cancer. 2024 Aug;24(8):540–53
30. Lindsay AC, Walker AM, Schneeweiss S. Myocarditis in Patients Starting Combination Checkpoint Inhibitor Therapy: Analysis of a Commercial Claims Database. J Am Heart Assoc. 2025 Jan 7;14(1):e035689
31. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24;71(16):1755–64
32. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1749–55
33. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229–361
34. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, et al. Left Ventricular Dysfunction After Treatment With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. Am J Ther. 2016;23(6):e1925–8
35. Pascalis L, Fazzini L, Dessalvi CC. Atrioventricular block and conduction disorders induced by ICIs: Individual patient data systematic review: 'Conduction dis-

orders induced by ICIs'. Curr Probl Cardiol. 2025 Apr;50(4):103003
36. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J. 2018 Jun 7;39(22):2032–46
37. Lyon AR, Citro R, Schneider B, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 23;77(7):902–21
38. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018 Dec 18;72(24):3158–76
39. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail. 2021 Oct;23(10):1725–35
40. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: Expanding the Spectrum of Cardiac Complications of the Immunotherapy Revolution. Circulation. 2018 Aug 14;138(7):743–5
41. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. JAMA Cardiol. 2021 Nov 1;6(11):1329–37
42. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217–38
43. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. Eur Heart J. 2025 Oct 22;46(40):3952–4041
44. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720–826
45. Herrmann J, Barac A, Carver J, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxic Effects: International Cardio-Oncology Society Position Statement. JAMA Oncol. 2026 Jan 1;12(1):90–9
46. Nardin S, Ruffilli B, Costantini P, et al. Navigating Cardiotoxicity in Immune Checkpoint Inhibitors: From Diagnosis to Long-Term Management. J Cardiovasc Dev Dis. 2025 Jul 16;12(7):270
47. Xu L, Chen Y, Xiong L, et al. A review of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. Hum Vaccin Immunother. 2025 Dec;21(1):2512645
48. Salem JE, Ederhy S, Belin L, et al. Abatacept dose-finding phase II triaL for immune checkpoint inhibitors myocarditis (ACHLYS) trial design. Arch Cardiovasc Dis. 2025 Feb;118(2):106–15
49. Raisi-Estabragh Z, Murphy AC, Ramalingam S, et al. Cardiovascular Considerations Before Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: CardioOncology Expert Panel Recommendations. JACC CardioOncol. 2024 Oct;6(5):631–54