Ανοσοθεραπείες με Στόχευση στα Τ Κύτταρα. CAR-T cells, Διειδικά Αντισώματα (Bispecifics/ BiTEs) και Λεμφοκύτταρα που Διηθούν τον Όγκο (TILs) στις Αιματολογικές Κακοήθειες. Ενδείξεις, Μηχανισμοί Καρδιοτοξικότητας και Σύγχρονες Στρατηγικές Διαχείρισης

ΜΑΝΔΑΛΑ ΕΥΔΟΚΙΑ
Δ' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου
CAR-T cells, διειδικά αντισώματα, TILs, αιματολογικές κακοήθειες, καρδιοτοξικότητα, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, καρδιο-ογκολογία

Επικοινωνία
Μανδαλά Ευδοκία
Καθηγήτρια Αιματολογίας
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Υπεύθυνη Αιματολογικού Τμήματος
Δ' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη
E-mail: eudokiamandala@gmail.com

Περίληψη

Η ανάπτυξη μεθόδων ανοσοθεραπείας που αξιοποιούν την κυτταροτοξική δράση των Τ κυττάρων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις της σύγχρονης αιματολογίας. Οι θεραπείες με Τ κύτταρα με γενετικά τροποποιημένο χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR-T cells), τα διειδικά μονοκλωνικά αντισώματα (BiTEs) και οι θεραπείες με λεμφοκυττάρα που διηθούν τον όγκο (TILs) προκαλούν βαθιές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική/υποτροπιάζουσα σε πολλαπλές προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι κύριες ενδείξεις των CAR-T cells και των διειδικών αντισωμάτων περιλαμβάνουν τα λεμφώματα από Β κύτταρα, την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και το πολλαπλό μυέλωμα. Η θεραπεία με TILs έχει αναπτυχθεί κυρίως για τους συμπαγείς όγκους, ενώ στις αιματολογικές κακοήθειες, δεν αποτελούν, ακόμη, θεραπεία ρουτίνας. Η καρδιαγγειακή τοξικότητα εκδηλώνεται συχνότερα στο πλαίσιο του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και περιλαμβάνει αγγειοδιαστολή, υπόταση, υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, οξεία μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιακή ισχαιμία και, σπανιότερα, μυοκαρδίτιδα ή σύνδρομο Takotsubo. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, ενεργοποίηση μονοκυττάρων και μακροφάγων, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, υπερπαραγωγή NO, αγγειοπαράλυση, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, τριχοειδική διαφυγή, διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και διαταραχή στην προσφορά και ζήτηση οξυγόνου. Η πρόληψη βασίζεται στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πριν από τη θεραπεία, στην επιτυχή αντιμετώπιση των προϋπαρχουσών καρδιαγγειακών παθήσεων και στην εξατομικευμένη παρακολούθηση. Η έγκαιρη αναγνώριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και η θε-

ραπεία με tocilizumab, κορτικοστεροειδή και κατάλληλη αιμοδυναμική υποστήριξη αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης. Η διεπιστημονική συνεργασία αιματολόγων, καρδιο-ογκολόγων και εντατικολόγων είναι απαραίτητη για τον περιορισμό της καρδιαγγειακής τοξικότητας, χωρίς να υπονομεύεται η αντινεοπλασματική αποτελεσματικότητα.

Εισαγωγή

Η ανάπτυξη ανοσοθεραπειών που αξιοποιούν την κυτταροτοξική δράση των Τ κυττάρων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις της σύγχρονης αιματολογίας. Οι θεραπείες με Τ κύτταρα με γενετικά τροποποιημένο χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (Chimeric Antigen Receptor-T cells, CAR-T cells), τα διειδικά ή αμφιειδικά μονοκλωνικά αντισώματα (Bispecifics ή Bispecific-T cell Engagers, BiTEs) και οι θεραπείες με λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs) προκαλούν βαθιές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική/υποτροπιάζουσα σε πολλαπλές προηγούμενες γραμμές θεραπείας **(Εικόνα 1)**. Ωστόσο, η ευρεία ενσωμάτωσή τους στην κλινική πράξη έχει αναδείξει ένα ιδιαίτερο φάσμα ανοσολογικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίες απαιτούν εξειδικευμένη διεπιστημονική αντιμετώπιση.[1-4]

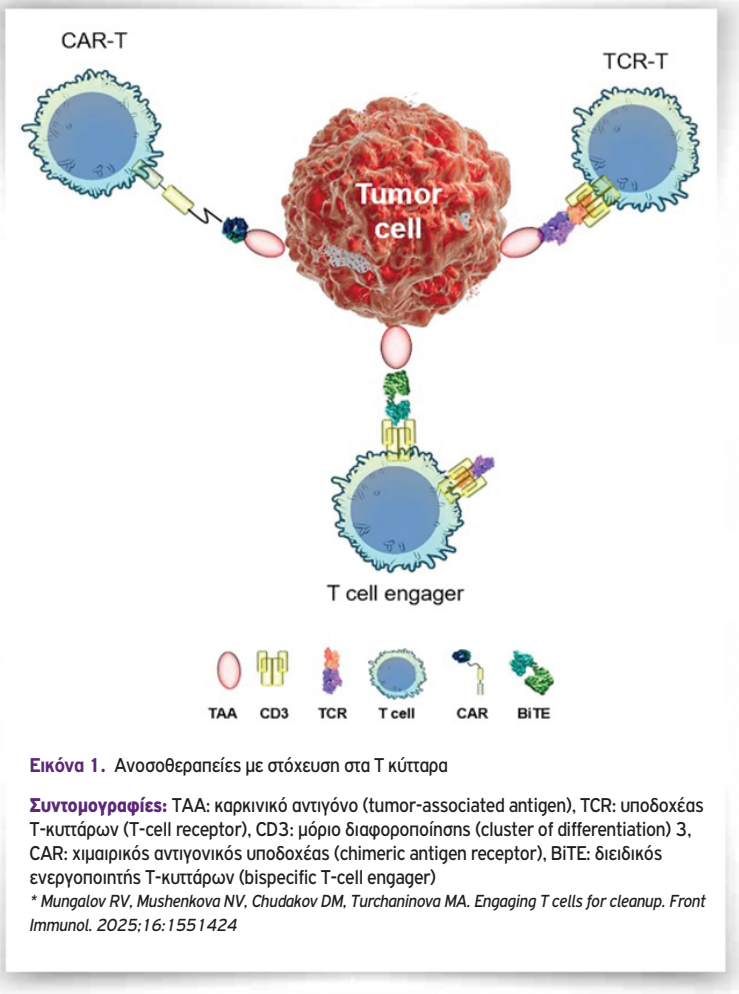
Η καρδιαγγειακή τοξικότητα συνδέεται κυρίως με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (Cytokine Release Syndrome, CRS), αλλά επηρεάζεται επίσης από την προηγούμενη έκθεση σε καρδιοτοξικές θεραπείες, την προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, τις λοιμώξεις και την αιμοδυναμική επιβάρυνση. Τα προπαρασκευαστικά σχήματα (preconditioning) που προκαλούν λεμφοαφανισμό (lymphodepletion) με τη χρήση δυνητικά καρδιοτοξικών παραγόντων, όπως η κυκλοφωσφαμίδη και οι ανθρακυκλίνες **(Εικόνα 2)**, αυξάνουν περαιτέρω την ευαισθησία σε καρδιαγγειακές επιπλοκές, ήδη πριν από τη χορήγηση των ανοσοθεραπειών με Τ κύτταρα. Οι συχνότερες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπόταση, κολπικές αρρυθμίες και παροδική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ σοβαρότερες επιπλοκές, όπως καρδιογενής καταπληξία, κοιλιακές αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, παρατηρούνται σπανιότερα.[4-7]

Η ακριβής εκτίμηση της επίπτωσης της καρδιαγγειακής τοξικότητας παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, καθώς οι αρχικές κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν, κατά κανόνα, προκαθορισμένα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία. Επιπλέον, συχνές κλινικές εκδηλώσεις όπως η δύσπνοια, η ταχυκαρδία, η υπόταση και η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης παρουσιάζουν διαγνωστική αλληλοεπικάλυψη, καθώς μπορεί να αποδοθούν στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), σε σηπτική καταπληξία, αναιμία ή υποξαιμία. Παράλληλα, η σημαντική ετερογένεια ως προς τα θεραπευτικά προϊόντα, τα πρωτόκολλα χορήγησης και τα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών περιορίζει περαιτέρω τη συγκριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων.[4-7]

Βασικές αρχές θεραπειών με στόχευση στα Τ κύτταρα και θεραπευτικές ενδείξεις

Τα CAR-T cells παράγονται από αυτόλογα Τ κύτταρα που λαμβάνονται με λευκαφαίρεση από τον ασθενή και τροποποιούνται γενετικά στο εργαστήριο, ώστε να εκφράζουν έναν συνθετικό υποδοχέα έναντι συγκεκριμένου νεοπλασματικού αντιγόνου. Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά επανεγχέονται στον ασθενή. Η άμεση σύνδεση του χιμαιρικού υποδοχέα με το νεοπλασματικό αντιγόνο ενεργοποιεί το Τ κύτταρο ανεξάρτητα από το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας και προκαλεί έντονη κυτταροτοξική δράση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση (καταιγίδα ή καταρράκτη) κυτταροκινών **(Εικόνες 1 και 2)**.[3,7]

Οι κύριες ενδείξεις των CAR-T cells (έναντι του CD19), με τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη tisagenlecleucel και axicabtagene ciloleucel, περιλαμβάνουν το υποτροπιάζον/ανθεκτικό (Relapsed/Refractory, R/R) διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL), το R/R λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL), το R/R πρωτοπαθές λέμφωμα του μεσοθωρακίου από Β κύτταρα (PMBCL), το R/R λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL), την R/R Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (B-ALL), το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (PCNSL) και το R/R λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL). Πρόσφατα, η θεραπεία με CAR-T



Εικόνα 1. Ανοσοθεραπείες με στόχευση στα Τ κύτταρα

Συντομογραφίες: TAA: καρκινικό αντιγόνο (tumor-associated antigen), TCR: υποδοχέας Τ-κυττάρων (T-cell receptor), CD3: μόριο διαφοροποίησης (cluster of differentiation) 3, CAR: χιμαιρικός αντιγονικός υποδοχέας (chimeric antigen receptor), BiTE: διειδικός ενεργοποιητής Τ-κυττάρων (bispecific T-cell engager)

** Mungalov RV, Mushenkova NV, Chudakov DM, Turchaninova MA. Engaging T cells for cleanup. Front Immunol. 2025;16:1551424*

cells εντάχθηκε και σε πρωιμότερες γραμμές αντιμετώπισης του λεμφώματος από μεγάλα Β κύτταρα, με βάση τα ευνοϊκά αποτελέσματα των μελετών ZUMA-7 και TRANSFORM.[8,9] Στο R/R πολλαπλό μυέλωμα, τα CAR-T cells (έναντι του BCMA) idecabtagene vicleucel και ciltacabtagene autoleucel έχουν επιτύχει υψηλά ποσοστά βαθιάς ανταπόκρισης, ακόμη και σε ασθενείς ανθεκτικούς σε πολλαπλές γραμμές θεραπείας, ενώ νεότερες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση τους και σε πρωιμότερες γραμμές.[10-13]

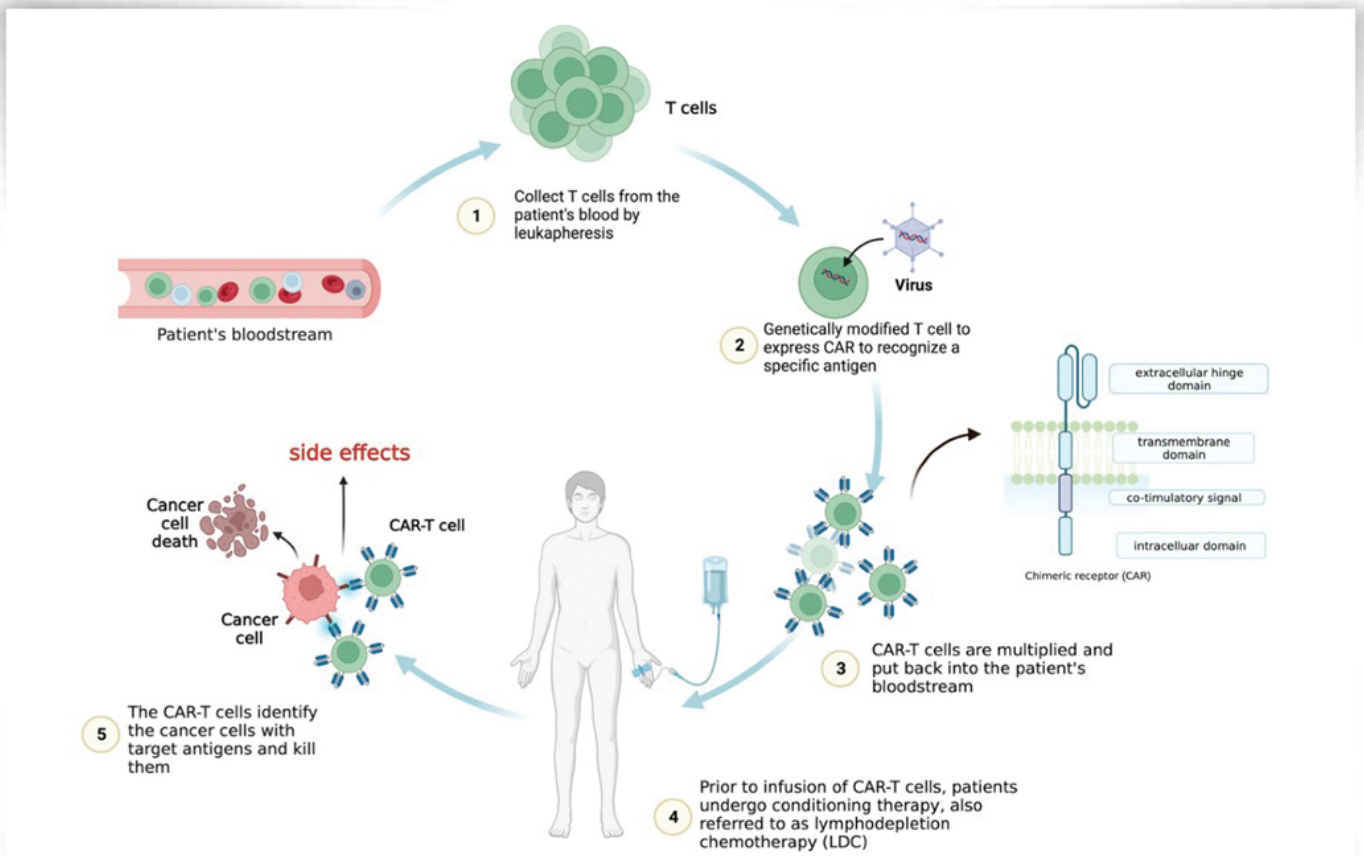
Τα διειδικά αντισώματα (BiTEs) χαρακτηρίζονται από διπλή εξειδίκευση, καθώς συνδέονται ταυτόχρονα με το αντιγόνο CD3 του Τ κυττάρου και με κάποιο επιφανειακό νεοπλασματικό αντιγόνο, δημιουργώντας λειτουργική ανοσολογική σύναψη, με επακόλουθο την ενεργοποίησή του και την καταστροφή του νεοπλασματικού κυττάρου **(Εικόνα 1)**. Στα R/R DLBCL χρησιμοποιούνται CD20/CD3 αντισώματα, όπως τα mosunetuzumab, glofitamab και epcoritamab.[14-16] Στο R/R πολλαπλό μυέλωμα, τα teclistamab και elranatamab στοχεύουν το BCMA, ενώ το talquetamab στοχεύει το GPRC5D.[17-19] Το blinatumomab, ένα CD19/CD3 BiTE, αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία στην R/R οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ενώ χρησιμοποιείται πλέον και σε πρωιμότερες φάσεις της νόσου.[20]

Τα TILs απομονώνονται από τον νεοπλασματικό ιστό, αναπτύσσονται ex vivo και επανεγχέονται μετά από ειδική λεμφοαφανιστική προετοιμασία. Η θεραπεία έχει αναπτυχθεί κυρίως για τους συμπαγείς όγκους. Στις αιματολογικές κακοήθειες, τα TILs εντοπίζονται στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών ή των λεμφαδένων. Η υψηλή πυκνότητα των CD8+ κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (δραστικά TILs) γενικά σχετίζεται με παράταση της επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS) στο DLBCL και στο λεμφοζιδιακό λέμφωμα. Αντίθετα, στο πολλαπλό μυέλωμα και τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, τα TILs συχνά έχουν απωλέσει την αντικαρκινική τους δραστικότητα. Η σύγχρονη Αιματολογία στοχεύει στην «επανενεργοποίηση» των ενδογενών TILs, μέσω αποκλεισμού των σημείων ανοσολογικού ελέγχου (checkpoint blockade) ή της χορήγησης BiTEs - στρατηγικές με υψηλή αποτελεσματικότητα σε R/R νόσο. Ωστόσο, στις αιματολογικές κακοήθειες, ανάλογες προσεγγίσεις παραμένουν ακόμη ερευνητικές και δεν αποτελούν θεραπεία ρουτίνας.[6,21]

Μηχανισμοί καρδιαγγειακής τοξικότητας

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Η τοξικότητα τύπου «on-target/on-tumor» σχετίζεται κυρίως με την υπερβολική ανοσολογική ενεργοποίηση και την επακόλουθη συστηματική απελευθέρωση κυτταροκινών - που ορίζεται και ως σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) - το οποίο αποτελεί τον κύριο υποκείμενο μηχανισμό της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με τις ανοσοθεραπείες που στοχεύουν τα Τ κύτταρα.



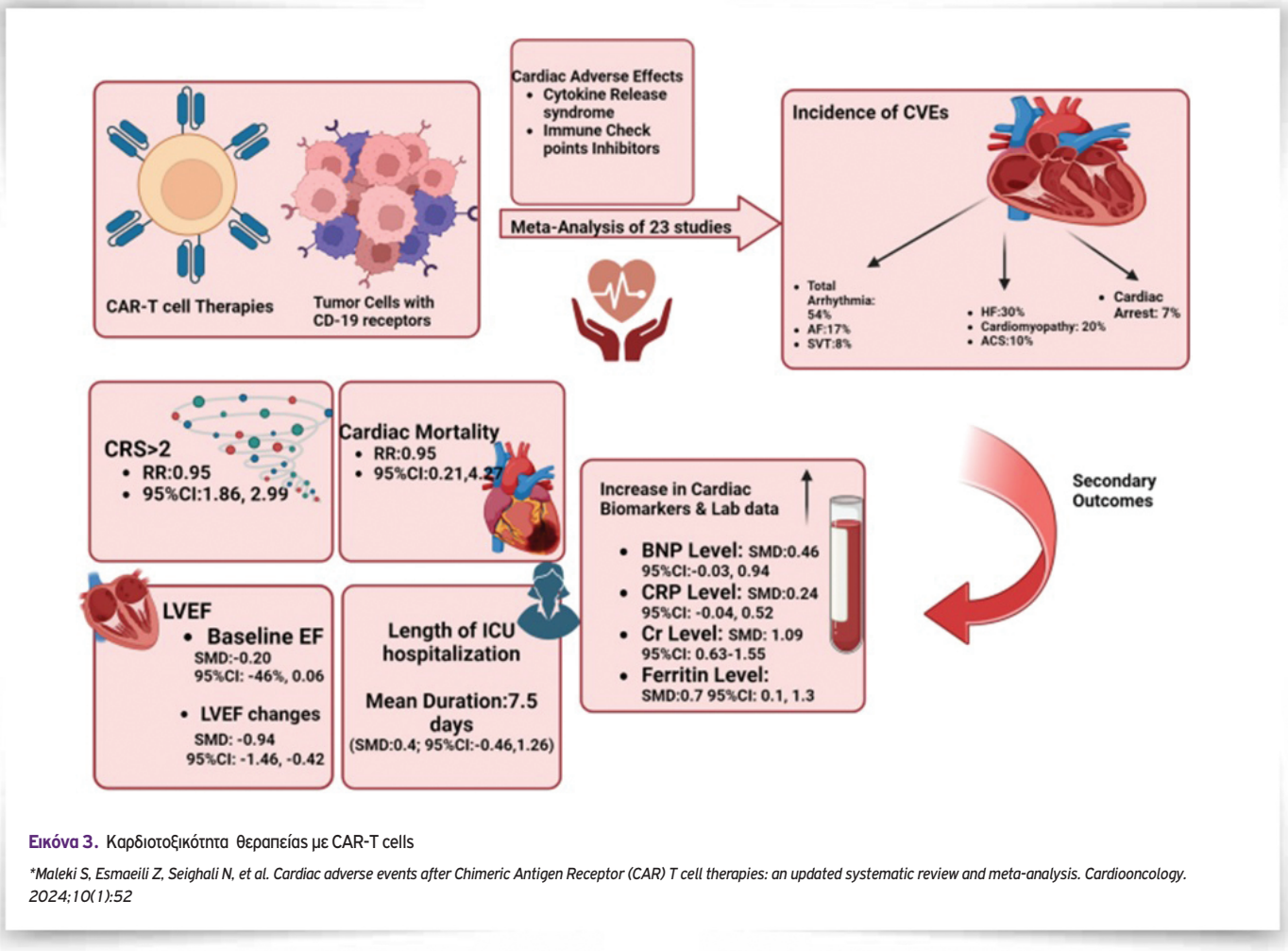
Εικόνα 2. Θεραπεία με CAR-T cells.Τα κύτταρα CAR-T παράγονται από αυτόλογα Τ κύτταρα που λαμβάνονται από τον ασθενή με λευκαφαίρεση. Στη συνέχεια, τροποποιούνται γενετικά στο εργαστήριο, ώστε να εκφράζουν έναν συνθετικό υποδοχέα έναντι συγκεκριμένου νεοπλασματικού αντιγόνου και επανεγχέονται στον ασθενή, μετά από λεμφοαφαιρετική χημειοθεραπεία. Η άμεση σύνδεση του χιμαιρικού υποδοχέα με το νεοπλασματικό αντιγόνο παρέχει στα Τ κύτταρα τη δυνατότητα ειδικής αναγνώρισης και καταστροφής των νεοπλασματικών κυττάρων που εκφράζουν τα συγκεκριμένα αντιγόνα-στόχους, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση (καταιγίδα ή καταρράκτη) κυτταροκινών

**Zhang Y, Qin D, Shou AC, Liu Y, Wang Y, Zhou L. Exploring CAR-T Cell Therapy Side Effects: Mechanisms and Management Strategies. J Clin Med. 2023; 12(19):6124*

Το CRS αποτελεί τον κύριο συνδετικό μηχανισμό μεταξύ της ενεργοποίησης των Τ κυττάρων και της οξείας καρδιαγγειακής τοξικότητας. Μετά την αναγνώριση του νεοπλασματικού αντιγόνου, τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα απελευθερώνουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α) και άλλους μεσολαβητές. Η επακόλουθη ενεργοποίηση μονοκυττάρων και μακροφάγων προκαλεί περαιτέρω παραγωγή ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και ιντερλευκίνης-6 (IL-6), ενισχύοντας τον καταρράκτη της φλεγμονής **(Εικόνα 3)**.[4,6,7]

Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι καρδιαγγειακές επιπλοκές εμφανίζονται σε περίπου 10%-20% των ασθενών που εμφανίζουν σοβαρού βαθμού (high-grade) CRS μετά από θεραπεία με CAR-T cells. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιπλέον, το σοβαρό CRS μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια, τριχοειδική διαφυγή (capillary leakage) και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC). Η IL-6 θεωρείται κεντρικός διαμεσολαβητής της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με το CRS. Σε συνδυασμό με τον TNF-α, η IL-6 συμβάλλει στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, την αγγειακή δυσλειτουργία και τη μυοκαρδιακή φλεγμονή. Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και της αγγειοποιητίνης-2 προάγουν περαιτέρω μια προθρομβωτική κατάσταση.

Κλινικά, το CRS αρχίζει συνήθως με πυρετό



Εικόνα 3. Καρδιοτοξικότητα θεραπείας με CAR-T cells

**Maleki S, Esmaeili Z, Seighali N, et al. Cardiac adverse events after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapies: an updated systematic review and meta-analysis. Cardiooncology. 2024;10(1):52*

και μπορεί να εξελιχθεί σε υπόταση, υποξαιμία, διαταραχές πήξης και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η βαρύτητά του καθορίζεται κυρίως από την ανάγκη χορήγησης οξυγόνου και αγγειοσυσπαστικών. Μετά τη θεραπεία με CAR-T cells, το CRS εμφανίζεται συχνότερα κατά τις πρώτες ημέρες, χρονικά παράλληλα με τη μέγιστη καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων. Με τα διειδικά αντισώματα, ο κίνδυνος εμφάνισης CRS είναι μεγαλύτερος στις αρχικές δόσεις. Η κατάλληλη προετοιμασία για τη θεραπεία με ενυδάτωση, κορτικοστεροειδή κ.λπ., η εφαρμογή σταδιακής αύξησης της δοσολογίας του αντισώματος (step-up dosing), και η υποδόρια χορήγηση του διειδικού αντισώματος, έχουν περιορίσει σημαντικά τη συχνότητα των σοβαρών επεισοδίων.[7,22,23]

Φλεγμονώδης καταστολή της μυοκαρδιακής λειτουργίας

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν διαταραχή στη β-αδρενεργική σηματοδότηση, την ομοιόσταση του ασβεστίου και τη μιτοχονδριακή λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων. Η συστολική δυσλειτουργία που προκύπτει είναι συχνά παροδική και παρουσιάζει ομοιότητες με τη μυοκαρδιακή καταστολή της σήψης. Η αύξηση της τροπονίνης μπορεί να αντικατοπτρίζει φλεγμονώδη μυοκαρδιακή βλάβη, αλλά δεν αποτελεί ειδικό δείκτη μυοκαρδίτιδας, καθώς μπορεί επίσης να οφείλεται σε υπόταση, ταχυκαρδία, υποξαιμία ή διαταραχή μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου **(Εικόνα 3)**. [4-6]

Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, υπερπαραγωγή NO και τριχοειδική διαφυγή

Οι κυτταροκίνες επάγουν τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (κυρίως των αρτηριολίων), οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το NO και η φλεγμονή υπερπολώνουν τη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων, εμποδίζοντας την είσοδο ασβεστίου. Έτσι, τα αγγεία καθίστανται αναίσθητα στους ενδογενείς αγγειοσυσπαστικούς μηχανισμούς (κατεχολαμίνες) («παράλυση» αγγειακού τόνου), με αποτέλεσμα να μην ανταποκρίνονται εύκολα ούτε στις συνήθεις εξωγενείς δόσεις νοραδρεναλίνης. Η πλήρης απώλεια του αγγειακού τόνου και η γενικευμένη αγγειοδιαστολή οδηγεί σε βαριά, ανθεκτική υπόταση. Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου προκαλεί αγγειοδιαστολή, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και μετακίνηση υγρού προς τον διάμεσο χώρο. Πρόκειται για μια μορφή distributive shock, ανάλογη με εκείνη που παρατηρείται στο σηπτικό shock **(Εικόνα 3)**. Έτσι, μπορεί να συνυπάρχουν σχετική ενδαγγειακή υποογκαιμία και διάμεσο οίδημα. Η σύνθετη αυτή αιμοδυναμική εικόνα ερμηνεύει γιατί η χορήγηση υγρών μπορεί να επιδεινώσει την πνευμονική συμφόρηση, χωρίς να αποκαθιστά αποτελεσματικά την υπόταση.[4-6]

Δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας και ισχαιμία

Ο πυρετός, η ταχυκαρδία, η αναιμία και η υποξαιμία αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η υπόταση και η αγγειοδιαστολή μειώνουν την αιμάτωση των στεφανιαίων. Σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο ή περιορισμένες εφεδρείες, μπορεί να προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 2. Παράλληλα, η συστηματική φλεγμονή, η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και οι διαταραχές της πήξης μπορεί να συμβάλουν στην εκδήλωση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.[4,5]

Αρρυθμιογένεση

Η έντονη αδρενεργική διέγερση, ο πυρετός, η υποξία, η οξεία διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και οι διαταραχές καλίου ή μαγνησίου δημιουργούν αρρυθμιογόνο υπόστρωμα. Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη, κλινικά σημαντική αρρυθμία. Έχουν επίσης περιγραφεί κολπικός πτερυγισμός, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και, σπανιότερα, σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες.[5,6,24]

Άμεση ανοσολογική βλάβη

Θεωρητικά, τα γενετικά τροποποιημένα Τ κύτταρα μπορεί να αναγνωρίσουν αντιγόνα που εκφράζονται ταυτόχρονα τόσο στον όγκο, όσο και στον καρδιακό ιστό ή να εμφανίσουν απρόβλεπτη διασταυρούμενη αντίδραση (off-target cross-reactivity). Ωστόσο, όσον αφορά στις καθιερωμένες θεραπείες με CAR-T cells έναντι των αντιγόνων CD19 και BCMA, η άμεση, προσβολή του μυοκαρδίου που επάγεται από το αντιγόνο, δεν αποτελεί τον κύριο τεκμηριωμένο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Η εκδήλωση μυοκαρδίτιδας είναι σπάνια και πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την παροδική φλεγμονώδη καταστολή της μυοκαρδιακής λειτουργίας.[4,6]

Κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακής τοξικότητας

Υπόταση και καταπληξία

Η υπόταση αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση από το καρδιαγγειακό, σε μέτριο ή σοβαρό CRS. Η αιμοδυναμική εικόνα οφείλεται κατά κανόνα σε οξεία, γενικευμένη αγγειοδιαστολή από «παράλυση» του αγγειακού τόνου, αλλά μπορεί να συνυπάρχουν υποογκαιμία, δυσλειτουργία της αριστερής ή δεξιάς κοιλίας και αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις πληρώσεως. Η υπερηχοκαρδιογραφία παρά την κλίνη του ασθενούς (point-of-care echocardiography, POCUS) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση της αγγειακής από την καρδιογενή συνιστώσα, για την καθοδήγηση της χορήγησης υγρών και αγγειοσυσπαστικών.[4-6]

Αρρυθμίες

Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία είναι συχνή και, κατά κανόνα, αποτελεί αντιρροπιστική αντίδραση στον πυρετό, υπόταση ή συστηματική φλεγμονή. Η

κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη νεοεμφανιζόμενη εμμένουσα αρρυθμία. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών και 1.528 ασθενών, η συχνότητα υπερκοιλιακών αρρυθμιών ήταν 7,79%, ενώ η συχνότητα κοιλιακών αρρυθμιών ήταν 0,66%.[24]

Μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια

Η οξεία μείωση του κλάσματος εξωθήσεως μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από δύσπνοια, πνευμονική συμφόρηση, αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων και κυκλοφορική καταπληξία. Στην ίδια μετα-ανάλυση, νεοεμφανιζόμενη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας καταγράφηκε σε ποσοστό 8,68%, ενώ η κλινική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν λιγότερο συχνή.[24] Η αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας μετά την αντιμετώπιση του CRS είναι συχνή, αλλά δεν είναι πάντοτε πλήρης.

Η εκτίμηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (myocardial strain) μπορεί να αναδείξει υποκλινική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, προτού αυτή καταστεί εμφανής μέσω της μείωσης του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Νεότερα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι οι επηρεασμένες τιμές της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (global longitudinal strain, GLS) συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μείζονων καρδιακών συμβαμάτων μετά τη χορήγηση θεραπείας με CAR-T cells, χωρίς όμως να έχει ακόμη καθιερωθεί συγκεκριμένος αλγόριθμος παρακολούθησης.[25]

Ισχαιμία, μυοκαρδίτιδα και σύνδρομο Takotsubo

Η ανεύρεση αυξημένων τιμών τροπονίνης είναι συχνότερη συγκριτικά με τη συχνότητα κλινικά διαγνωσμένων οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η εκδήλωση CRS δεν αποκλείει την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, καθιστώντας αναγκαία τη διάγνωση με βάση την κλινική συμπτωματολογία, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τη μεταβολή των τιμών τροπονίνης και τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία. Στην πρόσφατη, ίδια μετα-ανάλυση, η συχνότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου υπολογίστηκε σε περίπου 0,62%.[24]

Η πιθανότητα μυοκαρδίτιδας πρέπει να εξετάζεται σε δυσανάλογη ή επίμονη αύξηση των τιμών τροπονίνης, εκδήλωση κοιλιακών αρρυθμιών, διαταραχών αγωγής ή εμμένουσας κοιλιακής δυσλειτουργίας. Επιπρόσθετα, το σύνδρομο Takotsubo μπορεί να πυροδοτηθεί από τη συνδυασμένη φλεγμονώδη και υπερκατεχολαμινεργική επιβάρυνση. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μυοκαρδίτιδας, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνδρόμου Takotsubo **(Εικόνα 3)**.[1,4,26]

Καρδιαγγειακή τοξικότητα των διειδικών αντισωμάτων

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τα διειδικά αντισώματα είναι λιγότερο ώριμα από εκείνα των CAR-T cells. Σε μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης έχουν καταγραφεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμίες, περικαρδίτιδα/περικαρδιακές συλλογές και θρομβωτικά επεισόδια. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν επιτρέπουν την ορθή εκτίμηση της επίπτωσης, λόγω του φαινομένου underreporting που αποτελεί τον σημαντικότερο μεθοδολογικό περιορισμό των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης, δηλ. αποτυχία αναγνώρισης ή επίσημης καταγραφής ενός μεγάλου ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών στην καθημερινή κλινική πράξη.

Εξάλλου, σε αυτή την ομάδα των ασθενών συχνά υπάρχει επικάλυψη συμπτωμάτων, για παράδειγμα καρδιακή ανεπάρκεια ή υπόταση μπορεί να αποδίδεται εξ ολοκλήρου στο CRS ή σε βαριά σήψη, με αποτέλεσμα να μην καταγράφεται ξεχωριστά ως καρδιοτοξικότητα. Ακόμη, οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν ταυτόχρονα σύνθετα θεραπευτικά σχήματα, με αποτέλεσμα δυσκολία στην απομόνωση του παράγοντα που προκαλεί καρδιοτοξικότητα.[27,28]

Μεταξύ των BiTEs, για το teclistamab αναφέρονται συχνότερα καρδιαγγειακές επιπλοκές, που περιλαμβάνουν αιμορραγικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια, καθώς και καρδιογενές shock. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι υψηλότερος κατά τη χορήγηση των αρχικών, αυξανόμενων δόσεων, όταν είναι συχνότερο και το CRS. Η παρατεταμένη χορήγηση μπορεί, επιπλέον, να προκαλέσει κυτταροπενίες, υπογαμμασφαιριναιμία και σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες επιβαρύνουν έμμεσα το καρδιαγγειακό σύστημα λόγω αναιμίας, υποξαιμίας, σήψης και ταχυκαρδίας.[22,23,27]

Καρδιαγγειακή τοξικότητα των TILs

Στη θεραπεία με TILs, η καρδιαγγειακή επιβάρυνση δεν οφείλεται αποκλειστικά στα εγχεόμενα λεμφοκύτταρα. Η προηγηθείσα χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης στα προπαρασκευαστικά λεμφοαφανιστικά πρωτόκολλα μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, ενώ η συνοδός χορήγηση υψηλών δόσεων ιντερλευκίνης-2 προκαλεί γενικευμένη αγγειοδιαστολή και σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπόταση, ταχυκαρδία, περιφερικό οίδημα, πνευμονική συμφόρηση, νεφρική δυσλειτουργία και, σπανιότερα, κολπική μαρμαρυγή, ισχαιμία ή περιμυοκαρδίτιδα.[21]

Τα ενεργοποιημένα TILs ενδέχεται να στοχεύσουν καρδιακά αντιγόνα (cross-reactivity), προκαλώντας κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. Διπλός αποκλεισμός σημείων ελέγχου (π.χ. anti-PD1 σε συνδυασμό με anti-TIGIT) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης μυοκαρδίτιδας που σχετίζεται με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICIs).

Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής τοξικότητας

Ο σημαντικότερος κοινός παράγοντας κινδύνου είναι το CRS βαθμού ≥2, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από παρατεταμένη υπόταση, υποξία ή ανάγκη αγγειοσυσπαστικών. Το υψηλό νεοπλασματικό φορτίο, η μαζική κυτταρόλυση των νεοπλασματικών κυττάρων, η αύξηση της τροπονίνης, οι μεγάλες ανάγκες χορήγησης υγρών και η καθυστερημένη αντιμετώπιση του CRS, όλα αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακών επιπλοκών με δυσμενέστερη έκβαση.[4-6] Ειδικότερα, η καθυστέρηση στη χορήγηση tocilizumab (αντι-IL-6R) για την έγκαιρη αντιμετώπιση του CRS, αυξάνει σημαντικά την καρδιοτοξικότητα. Μελέτες έδειξαν ότι για κάθε 12 ώρες καθυστέρησης στη χορήγηση tocilizumab, αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 1,7 φορές.

Η προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η κολπική μαρμαρυγή, η χρόνια νεφρική νόσος, καθώς και η προηγηθείσα έκθεση σε ανθρακυκλίνες ή ακτινοθεραπεία στο θώρακα, μειώνουν την καρδιαγγειακή εφεδρεία. Η προχωρημένη ηλικία δεν αποτελεί, εκ προοιμίου, απόλυτη αντένδειξη για αυτές τις θεραπείες. Καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν η βιολογική ευπάθεια (frailty score), η λειτουργική ικανότητα και η επιτυχής αντιμετώπιση των συνοδών νοσημάτων.[1,4,6]

Πρόληψη της καρδιαγγειακής τοξικότητας και προσυμπτωματικός καρδιολογικός έλεγχος πριν τη θεραπεία

Η αξιολόγηση πριν τη θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, κλινική εξέταση, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, ηλεκτροκαρδιογράφημα και εργαστηριακό έλεγχο με γενική αίματος, νεφρική λειτουργία και ηλεκτρολύτες. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου, αρρυθμίας, βαλβιδοπάθειας, πνευμονικής υπέρτασης ή προηγούμενης καρδιοτοξικότητας.[29,30]

Στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με CAR-T cells συστήνεται υπερηχοκαρδιογραφία, καθώς και μέτρηση τροπονίνης και νατριουρητικού πεπτιδίου. Η υπερηχοκαρδιογραφία πρέπει να αξιολογεί το κλάσμα εξώθησης, τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, τη διαστολική λειτουργία, την αρχιτεκτονική των βαλβίδων και, όταν είναι τεχνικά εφικτό, τις σύγχρονες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές (Speckle Tracking).[1,4,25] Η CMR δεν απαιτείται ως εξέταση ρουτίνας. Είναι χρήσιμη σε κακό ακουστικό παράθυρο, σε ανεξήγητη αύξηση της τροπονίνης και σε αιτιολογική διερεύνηση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Στην **Εικόνα 4** προτείνεται ένας απλοποιημένος αλγόριθμος καρδιολογικής επιτήρησης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, που υποβάλλονται σε θεραπεία με CAR-T cells.[31]

Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ρυθμίζονται η καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση, η ισχαιμία και οι αρρυθμίες, να διορθώνονται οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και να διακόπτονται τα μη απαραίτητα φάρμακα που παρατείνουν το QT. Η σταθερή καρδιαγγειακή νόσος δεν πρέπει να θεωρείται απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση μιας δυνητικά σωτήριας ανοσοθεραπείας.[1,3,4]

Παρακολούθηση κατά τη θεραπεία

Μετά τη χορήγηση των CAR-T cells πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά η θερμοκρασία, η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, ο κορεσμός οξυγόνου, η διούρηση, το ισοζύγιο υγρών και το σωματικό βάρος. Καθημερινή κλινική αξιολόγηση για σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή αρρυθμίας, καθώς και παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα και τροπονίνη, συνιστώνται κατά την πρώιμη περίοδο μετά την έγχυση, ιδιαίτερα στους ασθενείς αυξημένου κινδύνου.[4]

Τηλεμετρία ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμίας, σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, παθολογικό βασικό έλεγχο ή CRS βαθμού ≥2. Νέα δύσπνοια, θωρακικός πόνος, εμμένουσα ταχυκαρδία, υπόταση, υποξία ή σημεία συμφόρησης πρέπει να οδηγούν άμεσα σε διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος, μέτρηση βιοδεικτών και υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση.

Στα διειδικά αντισώματα, στενότερη παρακολούθηση απαιτείται κατά την αύξηση των δόσεων (step-up) και την πρώτη πλήρη θεραπευτική δόση. Η σωστή προετοιμασία για τη θεραπεία, η συχνή αξιολόγηση για CRS και η διαθεσιμότητα tocilizumab για την έγκαιρη αντιμετώπιση του CRS, αποτελούν βασικές προϋποθέσεις ασφαλούς χορήγησης.[22,23]

Σύγχρονες στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης

Αντιμετώπιση του CRS

Σε CRS βαθμού 1 χορηγούνται αντιπυρετικά και απαιτείται προσεκτική ενυδάτωση και στενή παρακολούθηση. Επειδή το CRS και η λοίμωξη μπορούν να συνυπάρχουν, πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες και να χορηγείται εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία, όταν υπάρχει ουδετεροπενία ή κλινική υποψία σήψης.[2,3,7]

Το tocilizumab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής (gold standard) 1ης γραμμής όταν εμφανίζονται υπόταση, υποξία ή ταχεία επιδείνωση, δηλ. για το CRS βαθμού ≥2. Η συνήθης δόση στους ενήλικες είναι 8 mg/kg ενδοφλεβίως, με μέγιστη δόση 800 mg, και μπορεί να επαναληφθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο και την κλινική ανταπόκριση. Τα κορτικοστεροειδή (δεξαμεθαζόνη) προστίθενται σε σοβαρό, ταχέως εξελισσόμενο ή ανθεκτικό CRS και όταν συνυπάρχει συνδρόμο νευροτοξικότητας (ICANS).[2,3,7,22] Η αναστολή της IL-1 με anakinra μπορεί να εξεταστεί σε ανθεκτικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει σύνδρομο υπερφλεγμονώδους αντίδρασης.

Υπόταση και καταπληξία

Η αρχική χορήγηση μικρών ποσοτήτων κρυσταλλοειδών είναι εύλογη όταν πιθανολογείται ενδαγγειακή υποογκαιμία. Απαιτείται συχνή επανεκτίμηση και πρώιμη έναρξη αγγειοσυσπαστικών, καθώς η επιθετική φόρτιση υγρών μπορεί να επιδεινώσει το πνευμονικό οίδημα.

Σε επίμονη υπόταση πρέπει να χορηγείται έγκαιρα νορεπινεφρίνη. Η βαζοπρεσσίνη μπορεί να προστεθεί σε ανθεκτική αγγειοπαράλυση. Η παρακλίνια υπερηχοκαρδιογραφία συμβάλλει στη διάκριση μεταξύ αγγειοπαράλυσης και καρδιογενούς καταπληξίας. Σε σοβαρή κοιλιακή δυσλειτουργία μπορεί να απαιτηθεί ινότροπη υποστήριξη, ενώ η μηχανική κυκλοφορική υποστήριξη εξετάζεται εξατομικευμένα.[4-6] Εφαρμογή των τυπικών πρωτοκόλλων Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ACLS) ενηλίκων για την αντιμετώπιση σοβαρών αρρυθμιών.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά την οξεία φάση προέχουν ο έλεγχος του CRS και η αποκατάσταση της αιμάτωσης. Σε ασθενείς με συμφόρηση χορηγούνται διουρητικά, εφόσον το επιτρέπει η αρτηριακή πίεση. Η φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες εισάγεται ή επανεισάγεται μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση, με προσοχή στη νεφρική λειτουργία, τις λοιμώξεις και τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.[1,4]

Αρρυθμίες

Προτεραιότητα αποτελεί η αντιμετώπιση του εμπυρέτου, της υποξίας, της υπότασης, της λοίμωξης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Σε αιμοδυναμικά ασταθή κολπική μαρμαρυγή ενδείκνυται άμεση ηλεκτρική ανάταξη. Σε αιμο-

δυναμικά σταθερούς ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί β-αναστολέας βραχείας δράσης, εφόσον το επιτρέπει η αρτηριακή πίεση. Η αμιωδαρόνη είναι χρήσιμη όταν συνυπάρχει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή οριακή αιμοδυναμική κατάσταση.

Η απόφαση για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται λόγω της συχνής θρομβοπενίας, της υποϊνωδογοναιμίας και του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Πρέπει να συνεκτιμώνται ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος, η διάρκεια της αρρυθμίας, η τάση του αριθμού των αιμοπεταλίων και η παρουσία ενεργού αιμορραγίας.[1,4,6]

Ισχαιμία και πιθανή μυοκαρδίτιδα

Για τη διαχείριση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ακολουθούνται οι ισχύουσες καρδιολογικές οδηγίες, με προσαρμογή στον αιμορραγικό κίνδυνο, τη θρομβοπενία και την πρόγνωση, όσον αφορά στον καρκίνο. Σε έμφραγμα τύπου 2 προέχει η διόρθωση της υπότασης, της υποξίας, της αναιμίας και της ταχυκαρδίας.

Σε υποψία μυοκαρδίτιδας απαιτούνται επαναλμβανόμενες μετρήσεις τροπονίνης, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογραφία και CMR. Ενδομυοκαρδιακή βιοψία ενδέχεται να χρειαστεί σε ανεξήγητη καταπληξία, εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες ή σοβαρές διαταραχές αγωγής, όταν το αποτέλεσμά της αναμένεται να μεταβάλει τη θεραπεία.[1,4]

Καρδιοτοξικότητα και κριτήρια προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θεραπείας

CAR-T cells. Δεδομένου ότι πρόκειται για εφάπαξ έγχυση, η κλινική διαχείριση εστιάζει στην επιθετική αναστροφή της τοξικότητας και όχι στη «διακοπή» της αγωγής.

Διειδικά αντισώματα. Αναστολή της επόμενης δόσης επί εκδήλωσης CRS βαθμού ≥2. Επανέναρξη στην ίδια ή σε μειωμένη δόση επιτρέπεται μόνο μετά την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Οριστική διακοπή γίνεται σε υποτροπιάζοντα συμβάματα βαθμού 4.

Παρακολούθηση μετά την οξεία φάση

Οι ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της τροπονίνης, νέα αρρυθμία, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή δυσλειτουργία ή σοβαρό CRS πρέπει να επανεκτιμώνται εντός 2-6 εβδομάδων. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, τροπονίνη, νατριουρητικά πεπτίδια και υπερηχοκαρδιογραφία.

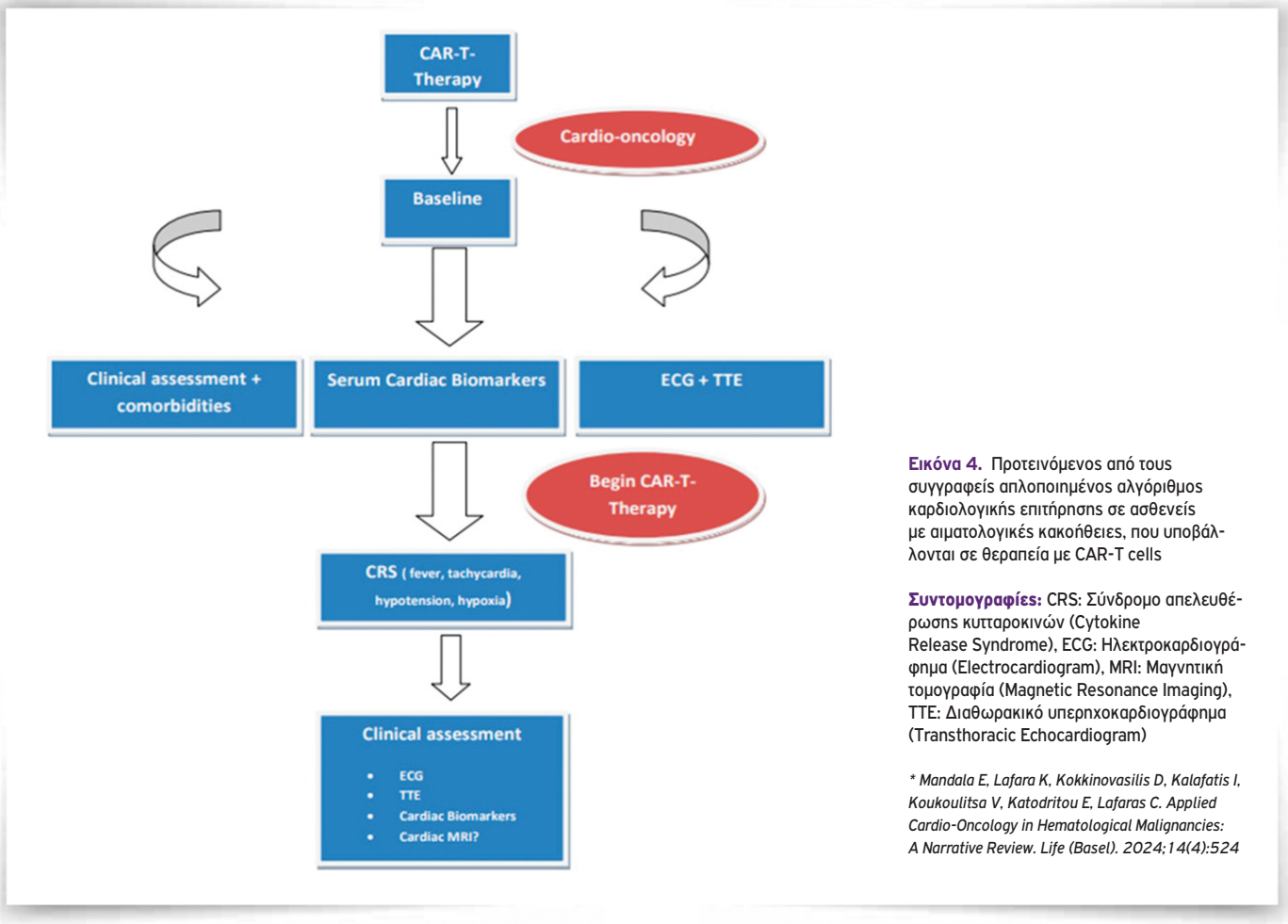
Σε επανεμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας συστήνεται επαναληπτική απεικόνιση σε περίπου 2-3 μήνες, ή νωρίτερα, εάν υπάρχουν συμπτώματα. CMR ενδείκνυται όταν η αύξηση της τροπονίνης ή η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία επιμένουν. Οι ασθενείς που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή κατά το CRS μπορεί να χρειάζονται περιπατητική καταγραφή ρυθμού, ιδιαίτερα όταν η απόφαση για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή εξαρτάται από την παρουσία υποτροπών.[1,4]

Μελλοντικές προοπτικές

Απαιτείται ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών με προκαθορισμένα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία και τυποποιημένους ορισμούς. Η ενσωμάτωση της τροπονίνης, των νατριουρητικών πεπτιδίων, της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να επιτρέψει τη διάκριση μεταξύ της παροδικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας και της μόνιμης μυοκαρδιακής βλάβης.[4,24,25]

Μελλοντικά μοντέλα πρόβλεψης θα μπορούν να συνδυάζουν πολλές παραμέτρους, όπως προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις, προηγούμενες καρδιοτοξικές θεραπείες, το νεοπλασματικό φορτίο της νόσου, χαρακτηριστικά του ειδικού κυτταρικού προϊόντος, τη δυναμική των βιοδεικτών και τη βαρύτητα του CRS. Νεότερα προϊόντα CAR-T με μηχανισμούς ελεγχόμενης ενεργοποίησης ή, ακόμη και διακοπής, καθώς και διειδικά αντισώματα με τροποποιημένη συγγένεια προς το CD3, ενδέχεται να μπορέσουν να περιορίσουν τη συστηματική φλεγμονή.[6,7]

Η ενσωμάτωση της Τεχνητής Νοημοσύνης (AI) θα μετασχηματίσει το πεδίο της Καρδιο-Ογκολογίας, μετατοπίζοντας το θεραπευτικό τοπίο από την εκ των υστέρων αντιμετώπιση, στην έγκαιρη πρόβλεψη και εξατομικευμένη πρόληψη.



Εικόνα 4. Προτεινόμενος από τους συγγραφείς απλοποιημένος αλγόριθμος καρδιολογικής επιτήρησης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, που υποβάλλονται σε θεραπεία με CAR-T cells

Συντομογραφίες: CRS: Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (Cytokine Release Syndrome), ECG: Ηλεκτροκαρδιογράφημα (Electrocardiogram), MRI: Μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging), TTE: Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (Transthoracic Echocardiogram)

** Mandala E, Lafara K, Kokkinovasilis D, Kalafatis I, Koukoulitsa V, Katodritou E, Lafaras C. Applied Cardio-Oncology in Hematological Malignancies: A Narrative Review. Life (Basel). 2024;14(4):524*

Πεδία Εφαρμογής

Προγνωστική διαστρωμάτωση κινδύνου (Predictive Risk Stratification). Αλγόριθμοι μηχανικής εκμάθησης ενδέχεται να συνθέτουν πολυπαραμετρικά δεδομένα πριν από την έναρξη της θεραπείας - συμπεριλαμβανομένων γενετικών δεικτών, απεικονιστικών ευρημάτων, προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής επιβάρυνσης και εργαστηριακών τιμών - για τον ακριβή προσδιορισμό των ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρού CRS και, συνεπώς, καρδιαγγειακών επιπλοκών **(Εικόνα 4)**.

Συνεχής, smart αιμοδυναμική παρακολούθηση (Real-time Telemonitoring). Η ανάλυση δεδομένων από φορητές συσκευές (wearables) και τηλεμετρία, θα επιτρέπει την αναγνώριση υποκλινικών αιμοδυναμικών διαταραχών (π.χ. μικροδιακυμάνσεις της καρδιακής συχνότητας, πρώιμες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, κ.λπ.) ώρες πριν την κλινική εκδήλωση του shock **(Εικόνα 4)**.

Αυτοματοποιημένη απεικονιστική ανάλυση (AI-Echocardiography/POCUS). Μοντέλα υπολογιστικής όρασης (computer vision) θα μπορούν να να τυποποιήσουν την αξιολόγηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (Speckle Tracking) παρά την κλίνη του ασθενούς, ανιχνεύοντας την πρώιμη, σιωπηρή μυοκαρδιακή καταστολή **(Εικόνα 4)**.

Βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Η τεχνητή νοημοσύνη θα μπορεί να συμβάλει στη λήψη αποφάσεων σχετικά με το βέλτιστο timing χορήγησης των στοχευτικών παραγόντων (όπως η τοσιλιζουμάμπη) αποτρέποντας την εξέλιξη του CRS.

Συμπεράσματα

Τα CAR-T cells και τα διειδικά αντισώματα έχουν μεταβάλει ουσιαστικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση επιλεγμένων ασθενών με ανθεκτικές/υποτροπιάζουσες αιματολογικές κακοήθειες. Η καρδιαγγειακή τοξικότητα που αποδίδεται σε αυτές τις θεραπείες, σχετίζεται κυρίως με το CRS και εκδηλώνεται συχνότερα ως υπόταση, υπερκοιλιακές αρρυθμίες και παροδική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Η μυοκαρδίτιδα, το σύνδρομο Takotsubo, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι σπανιότερες, αλλά δυνητικά απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις.

Η προσυμπτωματική καρδιολογική εκτίμηση, η βελτίωση στην αντιμετώπιση των προϋπαρχουσών καρδιαγγειακών παθήσεων, η στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση και η έγκαιρη θεραπεία του CRS αποτελούν τις βασικές στρατηγικές πρόληψης. Η συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται εκ προοιμίου ως απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση μιας δυνητικά σωτήριας ανοσοθεραπείας. Αντίθετα, συνιστά τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, που επιβάλλει εξατομικευμένη θεραπευτική διαχείριση στο πλαίσιο μιας εξειδικευμένης διεπιστημονικής ομάδας (όπως Αιματολογίας/Ογκολογίας και Καρδιο-Ογκολογίας).

Βιβλιογραφία

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the International Cardio-Oncology Society. Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361
2. Santomasso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2021;39(35):3978-3992
3. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT. Ann Oncol. 2022;33(3):259-275
4. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer: a scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. Eur J Heart Fail. 2024;26(10):2055-2076
5. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, et al. Cardiotoxicity of T-cell antineoplastic therapies: JACC: CardioOncology primer. JACC CardioOncol. 2022;4(5):616-623
6. Munir M, Sayed A, Addison D, Epperla N. Cardiovascular toxicities associated with novel cellular immune therapies. Blood Adv. 2024;8(24):6282-6296
7. Brudno JN, Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T-cell-associated toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2024;21(7):501-521
8. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654
9. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as second-line treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: the TRANSFORM study. Lancet. 2022;399(10343):2294-2308
10. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716
11. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Lancet. 2021;398(10297):314-324
12. Rodríguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2023;388(11):1002-1014
13. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2023;389(4):335-347
14. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23(8):1055-1065
15. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(24):2220-2231
16. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel subcutaneous CD3×CD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory

large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(12): 2238-2247
17. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505
18. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 results. Nat Med. 2023;29(9): 2259-2267
19. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(24):2232-2244
20. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. N Engl J Med. 2024;391(4):320-333
21. Warner AB, Hamid O, Komanduri K, et al. Expert consensus guidelines on management and best practices for tumor-infiltrating lymphocyte cell therapy. J Immunother Cancer. 2024;12(2):e008735
22. Ludwig H, Terpos E, van de Donk NWCJ, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. Lancet Oncol. 2023;24(6): e255-e269
23. Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2024;25(5)): e205-e216
24. Koeckerling D, Reddy RK, Barker J, et al. Cardiovascular events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for advanced hematologic malignant neoplasms: a meta-analysis. JAMA Netw Open. 2024;7(10): e2437222
25. Patel NP, Dalal PJ, Meng Z, et al. Myocardial strain is associated with adverse cardiac events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. Eur J Haematol. 2024;112(1):102-110
26. Lafaras C, Lafara K, Achladas T, Koukoulitsa V, Mandala EM. Acute reversible atypical Takotsubo cardiomyopathy following trastuzumab and 5-fluorouracil in a young patient. Cureus. 2024;16(10): e72764
27. Sayed A, Munir M, Ghazi SM, et al. Cardiovascular toxicities associated with bispecific T-cell engager therapy. J Immunother Cancer. 2024;12(2):e008518
28. Karthikeyan B, Sunder SS, Puzanov I, Olejniczak SH, Pokharel S, Sharma UC. Cardiotoxic profiles of CAR-T therapy and bispecific T-cell engagers in hematological cancers. Commun Med (Lond). 2024;4:116
29. Lafaras CT, Lafara KC, Mandala EM. Cardiovascular risk assessment in oncologic patients. A narrative review. Hell J Nucl Med. 2026;29: 43-52
30. Lafaras C, Kalafatis I, Lafara K, Koukoulitsa V, Mandala E. A comprehensive diagnostic approach to cardiac events in cancer patients receiving antineoplastic therapy: A systematic review. Hell J Nucl Med. 2023; 26:5-11
31. Mandala E, Lafara K, Kokkinovasilis D, et al. Applied Cardio-Oncology in Hematological Malignancies: A Narrative Review. Life (Basel). 2024;14(4):524