



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Ογκολογία
....απο την Ογκογένεση έως τη Θεραπεία



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΟΣΟΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΛΥΝΣΗ
SARS-CoV-2**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Καθηγητής Κλινικής Ιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Παν/μιο Κρήτης, Σουρβίνος Γεώργιος**

**Μαρινοπούλου Δήμητρα
Α.Μ.1140059
Ηράκλειο Κρήτης, 2023**



UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY
NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY



**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
ONCOLOGY**



MASTER THESIS

**IMMUNE RESPONSE IN ONCOLOGY PATIENTS WITH SARS-CoV-2
INFECTION**

**SUPERVISOR: Professor of Clinical Virology, Department of Medicine,
University of Crete, Sourvinos George**

**Marinopoulou Dimitra
A.M. 1140059**

Herakleion Crete, 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης που απονέμει το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από τη κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

Σουρβίνος Γεώργιος

Καθηγητής Κλινικής Ιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Παν/μιο Κρήτης

Αγγελάκη Σοφία

Καθηγήτρια Παθολογικής –Ογκολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης

Ζουμπουρλής Βασίλειος

Διευθυντής Έρευνας, Επικεφαλής της ερευνητικής
ομάδας Μονάδας Βιοϊατρικών Εφαρμογών,
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

Ευχαριστίες

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον υπεύθυνο καθηγητή κ. Σουρβίνο Γεώργιο για την απέραντη βοήθεια και καθοδήγηση του στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας, και για την μεγάλη στήριξη και εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια αυτής. Επίσης στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας. Πάνω απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους δικούς μου ανθρώπους για την στήριξη κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας όπως και για την αγάπη τους όλα αυτά τα χρόνια.

Πίνακας Περιεχομένων

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ 8
ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ	σελ 8
II. ΣΚΟΠΟΣ	σελ 10
III. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ 11
IV. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	σελ 14

I. Ανοσολογική απόκριση κατά του SARS-CoV-2	σελ 14
I.I. Έμφυτη απόκριση κατά του COVID-19	σελ 14
I.II. Προσαρμοστική απόκριση κατά του COVID-19	σελ 15
II. Ανοσοεπιτήρηση καρκίνου, ανοσοεπεξεργασία και φλεγμονή	σελ 17
II.I. Οι βασικές έννοιες της ανοσολογικής επιτήρησης του καρκίνου και της ανοσολογικής διαφυγής	σελ 17
II.II. Ανοσοπαρακολούθηση Καρκίνου εναντίον Φλεγμονής: Μικροπεριβάλλον Μνήμης του Φλεγμονώδους Όγκου	σελ 19
III. Ανοσοαπόκριση ασθενών με διάφορους τύπους καρκίνου και μαρτύρων, με λοίμωξη από SARS CoV-2	σελ 20
III.I. Ο αντίκτυπος του COVID-19 στη νόσο του καρκίνου ..	σελ 20
III.II. Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19 και έναρξης καρκίνου	σελ 22
III.III. Φυσική ανοσία στον SARS-CoV-2 λοιμώξεις σε εμβολιασμένους και μη εμβολιασμένους ασθενείς με καρκίνο	σελ 22
III.IV. Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19 και Αιματολογικής κακοήθειας	σελ 23
III.V. Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19, Αιματολογικής κακοήθειας και θεραπείας	σελ 27
III.VI. Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19 και συμπαγών όγκων	σελ 31
IV. Ανοσοθεραπεία, Καρκίνος και SARS CoV-2.....	σελ 39

IV.I. Επιδράσεις ανοσοθεραπείας στο ανοσοποιητικό σύστημα σελ 41

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ σελ 43

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ σελ 48

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) η οποία προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο λόγω λοίμωξης από τον κορωνοϊό 2 (SARS-CoV-2) έχει προκαλέσει τα τελευταία χρόνια την παγκόσμια ανησυχία. Είναι υπεύθυνη για τις ανθρώπινες λοιμώξεις, που προκαλούν από ασυμπτωματική έως σοβαρή πνευμονία, οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και τραυματισμό οργάνων. Δεδομένου ότι εμπλέκονται τόσο η έμφυτη όσο και η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση περιορίζοντας τη μόλυνση, παρατηρείται σημαντική φλεγμονώδης αντίδραση σε σοβαρές περιπτώσεις. Λεμφοπενία, υψηλότερος αριθμός αιμοσφαιρίων και υψηλότερος αριθμός ουδετερόφιλων, σε συνδυασμό με μη ειδικούς δείκτες, όπως χαμηλότερη λευκωματίνη, υψηλότερος χρόνος προθρομβίνης και υψηλότερο D-διμερές, που συνήθως μεταβάλλονται στους καρκινοπαθείς, είναι προγνωστικοί παράγοντες χειρότερης έκβασης κατά τη διάρκεια του COVID-19[1,2]. Όπως όλα δείχνουν από τις μελέτες που παρουσιάζονται, η πιο ευάλωτη ομάδα ασθενών είναι οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες αλλά και καρκίνο του πνεύμονα. Σύμφωνα με τις μελέτες, τα παρακάτω δεδομένα δείχνουν ότι μόνο ένα μέρος των ασθενών με κακοήθεια που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV2 αναπτύσσουν αντισώματα κατά του SARS-CoV2 και ακόμα και ο χρόνος ορομετατροπής είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [3,4]. Ειδικότερα μελετήθηκαν οι επιπτώσεις των αντικαρκινικών θεραπειών όταν ο ασθενής πάσχει από την λοίμωξη, καθώς συνεργιστικές πορείες είναι ικανές να οδηγήσουν σε χειρότερη έκβαση, όπως η χημειοθεραπεία [5]. Όσον αφορά τους συμπαγείς όγκους, ο πιο κοινός υπότυπος καρκίνου μεταξύ των ασθενών με επαναμόλυνση στις μελέτες που παρουσιάζονται είναι ο καρκίνος του πνεύμονα. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας κατά την επαναμόλυνση. Οι τιμές φερριτίνης και κρεατινίνης ορού στην επαναμόλυνση βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερες από την πρώτη μόλυνση αποτελώντας πλέον έναν βιοδείκτη για την εξέλιξη της νόσου[2]. Επιπλέον παρουσιάστηκε η επίδραση της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο και λοίμωξη από τον ιό, καθώς και τα δύο επιβαρύνουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με την λοίμωξη[1]. Ωστόσο είναι επιτακτική η περαιτέρω παρακολούθηση και έρευνα των επιπτώσεων της λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς καθώς τύποι καρκίνου και θεραπείες παίζουν μεγάλο ρόλο στην εξέλιξη της νόσου και της προστασίας τους.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:

SARS CoV-2, COVID-19, κακοήθεια, Ανοσολογική απόκριση, θεραπεία, αντισώματα

SUMMARY

The 2019 coronavirus disease (COVID-19), which causes severe acute respiratory syndrome due to infection with the coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has caused global concern in recent years. It is responsible for human infections, causing from asymptomatic to severe mental, acute respiratory syndrome and organ injury. Since both the innate and adaptive immune responses are involved in limiting infection, a significant inflammatory response is observed in severe cases. Lymphopenia, higher white blood cell count, and higher neutrophil count, combined with nonspecific markers such as lower albumin, higher prothrombin time, and higher D-dimer, which are commonly altered in cancer patients, are predictors of worse outcome during COVID-19[1 . ,2]. As all the studies presented show, the most vulnerable group of patients are patients with hematological malignancies and lung cancer. According to the studies, the following data that only a part of malignancy patients infected with SARS-CoV2 show that antibodies against SARS-CoV2 develop and even the seroconversion time is longer compared to the general population [3,4] . In particular, anticancer treatments were studied when the patient is suffering from the infection, as the collaborations are capable of leading to a worse outcome, such as chemotherapy [5]. Regarding solid tumors, the most common cancer subtype among patients with reinfection in the studies presented is lung cancer. It was found that patients with lung cancer had a higher risk of mortality during re-infection. Serum ferritin and creatinine values at re-infection were found to be significantly higher than at first infection and are now a biomarker for disease progression[2]. In addition, the effect of immunotherapy on patients with and infection by the virus was presented, as both burden the patient's immune system, concluding that it should not be done at the same time as the infection[1]. However, further monitoring and investigation of the effects of infection in these patients is imperative as cancer types and treatments play a large role in disease progression and protection.

KEY WORDS

SARS CoV-2, COVID-19, malignancy, Immune response, therapy, antibodies

ΣΚΟΠΟΣ

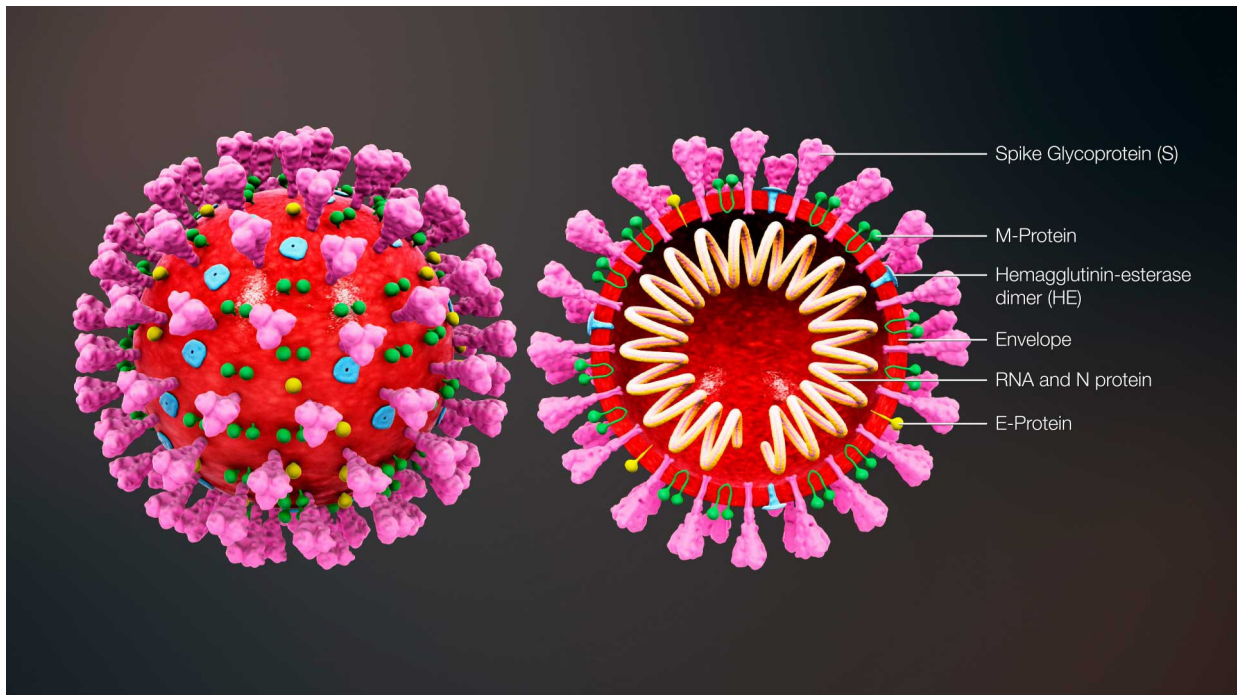
Κείμενο < 150 λέξεις

Ο SARS-CoV2 και η υποκείμενη νόσος του, το COVID-19, έχουν εξαπλωθεί σε ολόκληρο τον κόσμο πλήττωντας και την χώρα μας, όπου σημειώθηκαν πάνω από 37.000 θάνατοι. Ο COVID-19 χαρακτηρίζεται με μια σειρά συμπτωμάτων κυρίως από πυρετό και συμπτώματα κατώτερου αναπνευστικού, αλλά μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα ακόμα και να οδηγήσει σε θάνατο. Πρωταρχικός σκοπός της εργασίας αυτής είναι η αξιολόγηση της ανοσοαπόκρισης των ασθενών με κακοήθεια στον SARS-CoV-2. Δευτερεύων σκοπός είναι η συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού, ασθενών με καρκίνο και SARS-CoV-2 θετικών με διαφορετικούς τύπους και θεραπείες καρκίνου. Η διευκρίνιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της ανοσολογικής απόκρισης των SARS-CoV-2 θετικών ασθενών με καρκίνο και της κλινικής έκβασης και αποτελέσματα και, τέλος, η σύγκριση μεταξύ χυμικών ανοσοαποκρίσεων ασθενών με SARS-CoV-2 με και χωρίς καρκίνο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος οφείλεται στην ανώμαλη ανάπτυξη και τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ορισμένων κυττάρων, που έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκων σε διάφορα σημεία του σώματος. Δηλαδή στην υπερβολική, χωρίς προγραμματισμό, ανάπτυξη κυττάρων του οργανισμού, που ήταν φυσιολογικά, μέχρι τη στιγμή της έναρξης της διαδικασίας της καρκινογένεσης. Επίσης υπάρχει και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, γένεση δευτερευόντων όγκων (μεταστατικών). Υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικοί τύποι καρκίνου αλλά μπορούν να χωριστούν σε αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκοι, με την κατηγορία των συμπαγών όγκων να αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των συνολικών περιστατικών καρκίνων σε παγκόσμιο επίπεδο. Χαρακτηριστικό όλων των ασθενών με καρκίνο είναι η μειωμένη ανοσολογική απόκριση είτε από την ίδια την ασθένεια είτε από τις θεραπείες που τους χορηγούνται για την καταπολέμησή του. Έτσι είναι ενδιαφέρον αλλά και αναγκαίο από πλευράς μου να διαυκρινιστεί πώς η λοίμωξη από τον Sars CoV-2 επηρεάζει την απόκριση αυτής της ομάδας του πληθυσμού στην λοίμωξη αλλά και στις θεραπείες τους, καθώς πρόκειται για μεγάλη μερίδα πληθυσμού.

Ο ιός SARS-CoV2 από την άλλη πλευρά, και η υποκείμενη νόσος του, το COVID-19, έχουν εξαπλωθεί σε όλο τον κόσμο. Ο COVID-19 χαρακτηρίζεται κυρίως από πυρετό και συμπτώματα κατώτερου αναπνευστικού, αλλά μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ασυμπτωματική έως κρίσιμη ασθένεια με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σηπτικό σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Ενώ ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας νοσηλείας και θανάτου είναι η ηλικία >65 ετών, οι ασθενείς με συννοσηρότητες σε οποιαδήποτε ηλικία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής νόσου[6]. Οι ιοί κορωνοϊού είναι μια υποομάδα σε ένα φάσμα ιών που είναι φαινοτυπικά και γονοτυπικά διαφορετικοί και έχουν προκαλέσει πρόσφατα. Οι κοροναϊοί είναι ιοί με περίβλημα που περιέχουν μονόκλωνο θετικό RNA με ιικό γονιδίωμα περίπου 27-32 kb, το οποίο κωδικοποιεί δομικές και μη δομικές πρωτεΐνες.



Εικόνα 1: Δομή του ιού SARS CoV-2

Το νέο SARS-CoV2 αποτελείται από 4 δομικές πρωτεΐνες, συγκεκριμένα: η πρωτεΐνη ακίδας (S), η πρωτεΐνη E, η γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης (M) και η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N). Η πλειοψηφία των αντισωμάτων που παράγονται σχηματίζονται κατά του νουκλεοκαψιδίου, μετατρέποντας τα αυτομάτως ιδιαίτερα ευαίσθητα για τον έλεγχο αντισωμάτων, παρόλο που πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μια αλληλουχία ομοιοτήτων που θα μπορούσαν να μειώσουν την ευαισθησία. Οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες παθήσεις πιστεύεται γενικά πως διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή νόσο του COVID-19, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει τον ασθενή σε κλινική ΜΕΘ[8]. Εν μέρει η διαφορετική επίδραση της νόσου σε αυτό το δείγμα ασθενών, αποδεικνύεται και από το γεγονός πως ο γενικός πληθυσμός λαμβάνει το πρώτο του αρνητικό RT-qPCR τεστ σε περίπου 13 ημέρες μετά την επιβεβαίωση του θετικού τεστ, ενώ όπως συμβαίνει οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες αρνητικοποιούνται σε μεγαλύτερο διάστημα. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την αρνητικότητα της PCR ήταν 30 ημέρες, η οποία είναι μεγαλύτερη κατά 19 ημέρες από τον γενικό πληθυσμό[3]. Ωστόσο παραμένει ασαφές γιατί πολλοί μολυσμένοι ασθενείς με όγκους παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν μόνο ήπια συμπτώματα, ενώ προηγουμένως υγιή άτομα μπορεί να αναπτύξουν μια θανατηφόρα λοίμωξη[8].

Μέχρι στιγμής, υποτίθεται ότι ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 αναπτύσσουν αντισώματα που παρέχουν ανοσία και έτσι προστατεύονται από επαναμόλυνση με SARS

CoV-2. Παρ'όλα αυτά τα παρακάτω δεδομένα δείχνουν ότι μόνο ένα μέρος των ασθενών με κακοήθεια που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV2 αναπτύσσουν αντισώματα κατά του SARS-CoV-2 και ακόμα και ο χρόνος ορομετατροπής είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό[3,4]. Επίσης τα ειδικά T κύτταρα CD4 + και CD8 + για τον ιό μπορεί να χάσουν την προστατευτική ικανότητα τους με την πάροδο του χρόνου[7,3]. Για τους ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια, οι επαναμολύνσεις ενέχουν κίνδυνο θνησιμότητας 11%, ο οποίος αυξάνεται στο 15% μεταξύ των μη εμβολιασμένων ασθενών, κάτι το οποίο επιτάσσει την ανάγκη εμβολιασμού[7]. Όσον αφορά τους ασθενείς με συμπαγείς όγκους με Covid-19, εκείνοι με καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού φαίνεται πως είναι πιο επιρρεπείς σε ασθενή ανοσολογική απόκριση όπως αναλύεται στην συνέχεια. Κάθε φορά πρέπει να μελετάται το ιστορικό του κάθε ασθενούς για να εξυπηρετηθούν οι ανάγκες διάγνωσης και να κρίνεται η καλύτερη θεραπεία, ώστε να μην υπάρχουν αντίρροπα αποτελέσματα καθώς θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, ενώ η ακτινοθεραπεία από την άλλη έχει βρεθεί να ενισχύει την ανοσογονικότητα στην περίπτωση καρκίνου του προστάτη.

Επιπλέον για την εκπόνηση της βιβλιογραφικής διπλωματικής αυτής εργασίας, ως κύριο μέσο αναζήτησης ήταν η ιστοσελίδα Pubmed για την εύρεση επιστημονικών άρθρων σχετικών με την ανοσολογική απόκριση ασθενών με κακοήθειες και μόλυνση από Sars CoV-2. Μέσα από την αναζήτηση μου, πρέπει να σημειωθεί ότι το τεστ RT-qPCR εμφανίζει ένα αποτέλεσμα δοκιμής μόνο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δοκιμές αντισωμάτων μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με μια μόλυνση που έχει συμβεί στο παρελθόν[8]. Επομένως ένα αρνητικό τεστ δεν μπορεί να αποφανθεί την εξάλειψη μιας μόλυνσης που έχει ήδη συμβεί. Μια θετική ανάπτυξη αντισωμάτων, ωστόσο, δείχνει ότι ο ασθενής έχει μολυνθεί, αν και υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι κάποια μολυσμένα άτομα δεν αναπτύσσουν αντισώματα. Καταλήγοντας λόγω της ικανότητας του SARS-CoV-2 να ξεφεύγει από τις επιθέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος και να δημιουργεί νέες μεταλλάξεις, δεν υπάρχουν ακόμα μακροχρόνιες μελέτες για την απάντηση στο ερώτημα εάν τα άτομα που έχουν βιώσει τη νόσο προστατεύονται από νέες λοιμώξεις.

Επομένως είναι σημαντικό να υπάρξει περαιτέρω παρακολούθηση για την ανάπτυξη αντισωμάτων μέσω μακροχρόνιων μελετών για να μάθουμε πόσο καιρό παρέχουν ανοσία στον COVID-19 για την διαχείριση της πανδημίας και την προστασία των ευάλωτων ομάδων, όπως και για να διευκρινιστεί το γεγονός πως υπάρχει μεγάλο ποσοστό ασθενών με κακοήθειες και COVID-19 που αναπτύσσει υψηλή ανοσολογική απόκριση παρά την νόσο τους.

2. **ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

1. **Ανοσολογική απόκριση κατά του SARS-CoV-2**

1.1 Έμφυτη απόκριση κατά του COVID-19

Το ανοσοποιητικό σύστημα χωρίζεται ευρέως στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Αν και το προσαρμοστικό και το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα συνδέονται σε σημαντικούς και ισχυρούς τρόπους, το καθένα αποτελείται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων με διαφορετικές εργασίες [9]. Η λοίμωξη από SARS-CoV-2 διεγείρει την έμφυτη απόκριση μέσω της εισαγωγής παθογόνων μοριακών μοτίβων (PAMP) και προκαλούν την απελευθέρωση μοριακών σχημάτων που σχετίζονται με βλάβη (DAMPs). Αυτά τα μόρια συνδέονται με τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) στα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή IFN-α και IFN-γ, δημιουργώντας μια φλεγμονώδη κατάσταση κι αυτό αναφέρεται ως πρωτογενής παραγωγή ιντερφερόνης. Γενικά, τόσο η παραγωγή IFN-α και IFN-γ όσο και η επακόλουθη μετάδοση δευτερογενών σημάτων από αυτές για την ανάπτυξη αντιϊκού κυτταρικού στρες είναι κρίσιμες για τον έλεγχο της ανάπτυξης του πρώιμου σταδίου μόλυνσης από κορωνοϊό[2]. Ως αποτέλεσμα, μια σοβαρή μορφή COVID-19 με την ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και αυξημένο επίπεδο προφλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα, όπως IL-1β, IL-6, TNF-α, χημειοκίνες-CXCL10 (IP-10) , CCL2 (MCP-1) και CCL3 (MIP-1α), χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα IFN-I στο αίμα σε πρώιμο στάδιο και αυξημένα επίπεδα IFN-I σε ένα τελευταίο στάδιο του COVID-19. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη θεωρία ότι οι IFN έχουν έναν διφορούμενο ρόλο. Η αποτελεσματική έναρξη της παραγωγής IFN στην ανώτερη αναπνευστική οδό μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη κάθαρση του ιού και πιθανώς να περιορίσει τη μετάδοση του ιού στην κατώτερη αναπνευστική οδό. Ωστόσο, όταν ο ιός ξεφεύγει από τον ανοσοποιητικό έλεγχο στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, η παραγωγή IFNs, που ενισχύονται σημαντικά στους πνεύμονες, είναι πιθανό να συμβάλει στην καταιγίδα κυτοκινών και στη βλάβη των ιστών που συμβαίνει κατά την εξέλιξη του COVID-19[10].

Ένα άλλο σημαντικό συστατικό του έμφυτου κλάδου της ανοσολογικής απόκρισης κατά του SARS-CoV-2 είναι η ενεργοποίηση των φυσικών φονικών κυττάρων (NK). Τα κύτταρα NK παίζουν κρίσιμο ρόλο στην άμυνα πρώτης γραμμής κατά των ιογενών λοιμώξεων, προκαλώντας κυτταροτοξικότητα και κυτταρόλυση μολυσμένων κυττάρων . Ωστόσο, κάτω από το πρίσμα της «καταιγίδας κυτοκινών», υπάρχει μειωμένη παρουσία και λειτουργία NK σε σοβαρά προσβεβλημένους ασθενείς με COVID-19. Η IL-6 και TNF-α, ως τα

κύρια συστατικά της « καταιγίδας κυτοκινών», προκαλούν βαθιά εξάντληση των κυττάρων NK. Αυτό αποδίδεται κυρίως στην παρατηρούμενη αύξηση της έκφρασης ενός υποδοχέα NK γνωστό ως σημαντικό σημείο ελέγχου ανοσοποιητικού στα κύτταρα NK και CD8+, περιορίζοντας τις κυτταροτοξικές τους δραστηριότητες [11].

1.2 Προσαρμοστική απόκριση κατά του COVID-19

Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από τρεις κύριους τύπους κυττάρων τα Β κύτταρα, CD4+ Τ κύτταρα και CD8+ Τ κύτταρα. Τα Β κύτταρα παράγουν αντισώματα, τα CD4+ Τ κύτταρα διαθέτουν μια σειρά βοηθητικών και εκτελεστικών λειτουργιών και τα CD8+ Τ κύτταρα σκοτώνουν τα μολυσμένα κύτταρα. Στην περίπτωση του SARS-CoV-2, πρόκειται για έναν ιό που είναι ασυνήθιστα αποτελεσματικός στην αποφυγή των πρώιμων έμφυτων ανοσοαποκρίσεων, όπως στις ιντερφερόνες τύπου 1 (IFN). Αποκρίσεις CD4+ Τ κυττάρων στον SARS-CoV-2 είναι πιο εμφανείς από τις αποκρίσεις των CD8+ Τ κυττάρων και έχουν συσχετιστεί με τον έλεγχο της πρωτοπαθούς λοίμωξης SARS-CoV-2. Τα Τ κύτταρα CD4+ ειδικά για τον ιό συνήθως διαφοροποιούνται σε κύτταρα Th1 και Τ θυλακίωδη βοηθητικά κύτταρα (Tfh). Τα κύτταρα Th1 έχουν αντιικές δράσεις μέσω της παραγωγής IFN γ και σχετικών κυτοκινών αλλά επίσης προωθούν την δράση των Β κυττάρων, CD8+ Τ κυττάρων και είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη αποκρίσεων εξουδετερωτικών αντισωμάτων, καθώς και Β κύτταρων μνήμης και μακροχρόνιας χυμικής ανοσίας. Κυκλοφορούντα Tfh κύτταρα (cTfh) ειδικά για τον SARS-CoV-2 δημιουργούνται κατά την οξεία λοίμωξη SARS-CoV-2[10]. Ωστόσο ο COVID-19 θεωρείται ως ασθένεια καταιγίδας κυτοκινών, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και οι κυτοκίνες συμπεριλαμβανομένων των TNF- α , IL-6 και IL-10 μπορεί να προάγουν τη νέκρωση ή την απόπτωση των Τ κυττάρων οδηγώντας στη μείωσή τους. Μια περιοχή ομολογίας 3 (BH3) που μοιάζει με τη Bcl-2 περιοχή που βρίσκεται στην C-τερματική κυτταροπλασματική περιοχή της πρωτεΐνης SARS-CoV E αλληλεπιδρά με το Bcl-xL και επάγει την απόπτωση των Τ-κυττάρων. Στον COVID-19, ο αριθμός των CCR6+ Th17 κυττάρων αυξάνουν και προάγουν την καταιγίδα κυτοκινών, η οποία οδηγεί σε πνευμονικό οίδημα και βλάβη ιστού[12]. Σε πολλούς ασθενείς με COVID-19, συμπεριλαμβανομένου του πρώτου αναφερόμενου κρούσματος θετικού στον SARS-CoV-2, έχουν παρατηρηθεί σημαντικά μειωμένος αριθμός κυκλοφορούντων κυτταροτοξικών Τ κυττάρων, Β κυττάρων και NK κυττάρων. Αυτή η λεμφοπενία αποδίδεται κυρίως στο γεγονός ότι ο SARS-CoV-2 μολύνει άμεσα και προκαλεί λεμφοκυτταρικό θάνατο και εξάντληση των CD8+ Τ κυττάρων, μέσω αυξημένης έκφρασης της πρωτεΐνης 1 (PD-1) προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου [11].

Receptor and mediators	Effects on immune system
ACE 2	Virus receptor leading to target cells infection and lung injury worsening. Shedding of ACE 2 ectodomain increases TNF- α .
Cytokines (IL-7, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF- α , IFN- γ)	Inflammatory storm due to immune response to virus invasion
NLRP3 inflammasome	Pyroptosis induction, involving mostly lymphocytes
Complement	Activation due to virus spread and further macrophages recruitment
Humoral immunity	Hyperproduction of immunoglobulins accounts for anti-S-protein-IgG, linked both with precocious viral clearance and with worse lung injury
Macrophages	Virus induces macrophages recruitment and M2 polarization with subsequent more severe inflammation
T _{reg}	T _{reg} activation delays viral clearance
CD4 ⁺ and CD8 ⁺	Intense recruitment involved in containing virus and consequential pulmonary inflammation

ACE 2: Angiotensin-converting enzyme 2; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1.

Πίνακας 1: Επιδράσεις του ιού σε φλεγμονώδεις υποδοχείς και μεσολαβητές

Η ανοσολογική απόκριση επομένως περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς και μερικοί από αυτούς αναφέρονται στον πίνακα 1. Σε πρώτη φάση γίνεται σημαντική αύξηση στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως, IL 7, IL-8, IL-10, μονοκύτταρα χημειοτακτική πρωτεΐνη-1, TNF- α , IFN- γ). Τα λεμφοκύτταρα υποπτεύονται έτσι ότι έχουν πληγεί περισσότερο, εξηγώντας την υποτροπιάζουσα λεμφοπενία. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να προκληθεί από τον SARS-CoV-2 συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση των μακροφάγων. Ακόμη η φλεγμονή ενισχύεται περαιτέρω από την απελευθέρωση της κασπάσης-1 και την απελευθέρωση των μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με τη βλάβη, τα οποία δεσμεύονται με το σχετιζόμενο παθογόνο και τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων. Με τη σειρά της, η μείωση της λειτουργίας του ενζύμου της μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) από τον SARS-CoV οδηγεί σε τραυματισμό των πνευμόνων αλλά δρα και ως επαγωγέας του TNF- α , καθώς η σύνδεση του ενζύμου επιτρέπει στον ιό να μολύνει κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, αγγειακά ενδοθηλιακά και μακροφάγα και να αντιγραφούν. Η ιική πρωτεΐνη ακίδας είναι η θέση δέσμευσης υποδοχέα και σύντηξης μεμβράνης και αντιπροσωπεύει ένα από τα κύρια αντιγόνα CoV που αναγνωρίζεται από τη χυμική και κυτταρική ανοσία. Αντισώματα (Ab) κατά της ακίδας SARS-CoV(S), παραγωγή γλυκοπρωτεΐνης (anti-S-IgG) είναι ορόσημο της πνευμονικής λοίμωξης CoV. Καθώς και πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι υψηλός τίτλος αντισωμάτων anti-S-IgG, παρά την καταστολή της ιικής αντιγραφής, σχετίζεται με πιο σοβαρή πνευμονική βλάβη. Το Anti-S-IgG Ab θα μπορούσε πυροδοτήσει την ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των υποδοχέων Fc, των οποίων η αναστολή μειώνει τη φλεγμονώδη καταιγίδα. Επίσης το Anti-S-IgG Ab με την ενεργοποίησή του μπορεί να επάγει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξική μεσολάβηση. Τα μακροφάγα εμπλέκονται κυρίως στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, τόσο στη φλεγμονώδη βλάβη όσο και στην επιδιόρθωση ιστών, ανάλογα με την κύρια επίκτητη πύλωση, αντίστοιχα στον φαινότυπο M1 (κλασική ενεργοποίηση) προφλεγμονώδη ή M2

(εναλλακτική ενεργοποίηση) φαινότυπο επίλυσης φλεγμονών. Επιμονή της φλεγμονής είναι πιθανό να διατηρήσει την ενεργοποίηση των μακροφάγων και να παρεμποδίσει την αποκατάσταση των ιστών κατά τη διάρκεια του SARS που προκαλείται από τον CoV. Το AntiS-IgG Ab προάγει την απόκτηση του φαινοτύπου M2 μέσω της καταστολής του TGF-β και της χημειοελκυστικής IL-8 και επαγωγής της πρωτεΐνης PD-1[1].

2. Ανοσοεπιτήρηση καρκίνου, ανοσοεπεξεργασία και φλεγμονή

2.1 Οι βασικές έννοιες της ανοσολογικής επιτήρησης του καρκίνου και της ανοσολογικής διαφυγής

Σύμφωνα με τη θεωρία της ανοσολογικής επιτήρησης του καρκίνου, η σχέση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των καρκινικών κυττάρων ακολουθεί μια εξελικτική πορεία τριών φάσεων, που τελικά οδηγεί στην καρκινογένεση και στην επιλογή περισσότερων επιθετικών και ανοσοανθεκτικών φαινοτύπων καρκίνου καθώς η νόσος εξελίσσεται. Στην πρώτη φάση, την φάση της εξάλειψης, υπάρχει μια περίοδος αποτελεσματικής ανοσοεπιτήρησης, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει και εξαλείφει αποτελεσματικά μεταλλαγμένα και καρκινικά κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι την εγκατάσταση και ανάπτυξη όγκου. Στη δεύτερη φάση, την φάση της «ανοσοεπεξεργασίας», τα καρκινικά κύτταρα που σταδιακά έχουν αναπτύξει την ικανότητα να παρακάμπτουν τους μηχανισμούς παρακολούθησης του ανοσοποιητικού συστήματος αρχίζουν να επικρατούν. Επομένως, αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν έναν ανοσογονικό φαινότυπο που διαμορφώνεται από την εξελικτική ορμή που επιβάλλουν οι ανοσοποιητικοί μηχανισμοί του ξενιστή. Έτσι ξεκινά η τρίτη φάση της διαφυγής και ογκογένεσης, παρακάμπτωντας πια τους μηχανισμούς ανοσολογικής επιτήρησης που δεν είναι πλέον σε θέση να ελέγξουν τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση των ανοσοανθεκτικών καρκινικών κυτταρικών φαινοτύπων και δημιουργία κλινικών όγκων. Ως εκ τούτου, ο σχηματισμός των ανοσοανθεκτικών φαινοτύπων καρκινικών κυττάρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα της εξελικτικής πίεσης που ασκεί το ανοσοποιητικό σύστημα σε όλα τα μεταλλαγμένα/καρκινικά κύτταρα, μαζί με την υψηλή ετερογένεια του όγκου και τη γονιδιωματική αστάθεια, ώστε τελικά να επιβιώσουν τα πιο ανθεκτικά κύτταρα.

Επιπλέον τα καρκινικά κύτταρα, διαφεύγουν του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω της ιδιότητας τους να τροποποιούν επιγενετικά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, μειώνοντας της δράση τους ως ογκοκατασταλτικά. Κεντρικό ρόλο, διαδραματίζει ένας υποπληθυσμός κακοήθων κυττάρων γνωστών ως καρκινικά βλαστοκύτταρα (CSCs), τα οποία συνήθως παρουσιάζονται με σύνθετες ανοσοανθεκτικές ιδιότητες. Τα CSC έχουν τη μοναδική ικανότητα αυτοανανέωσης, ενώ μπορούν εύκολα να δώσουν απομακρυσμένες

μεταστάσεις αφού υποστούν επιθηλιακές έως μεσεγχυματικές μεταβάσεις (EMT). Οι τελευταίες σχετίζονται με αλλαγές στους παράγοντες μεταγραφής και περαιτέρω με μειωμένη δραστηριότητα της κυτταροτοξικότητας που προκαλείται από T-κύτταρα, ενώ προάγουν περαιτέρω ανοσοκαταστολή με αναγκαστική παραγωγή κατασταλτικών κυτοκινών όπως η IL-10 και ο TGF-β.

Ένας ακόμη τρόπος διαφυγής της ανοσοεπιπήρησης προκαλούνται από αλλαγές έκφρασης σε σημαντικές μεμβρανικές πρωτεΐνες στα κύτταρα τόσο του ανοσοποιητικού όσο και στα καρκινικά κύτταρα. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν ανοδική ρύθμιση των ανασταλτικών υποδοχέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου PD-1 και CTLA-4 και τη μείωση των συν-διεγερτικών μορίων (π.χ. CD28) στα T κύτταρα, καθώς και μείωση των κύριων αντιγόνων του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) κατηγορίας I, αύξηση του ανασταλτικού συνδέτη PDL1 και μειωμένη παρουσίαση αντιγόνων ειδικών για τον όγκο (TS) ή σχετιζόμενων με τον όγκο (TA) στα καρκινικά κύτταρα. Τα μόρια MHC υπόκεινται σε προς τα κάτω ρύθμιση στις μεμβράνες των καρκινικών κυττάρων, μέσω γονιδιακών μεταλλάξεων, γονιδιακών διαγραφών και επιγενετικών αλλοιώσεων. Συγκεκριμένα, η δέσμευση PD-L1 με τον υποδοχέα PD-1 στα T κύτταρα προκαλεί εξάντληση των CD8⁺ κυτταροτοξικών T κυττάρων (CTL) και δυσλειτουργία. Κατ'επέκταση μειωμένη διήθηση στο μικροπεριβάλλον του όγκου, τα CD4⁺ T κύτταρα σε ανθεκτικούς όγκους τείνουν να πολώνονται σε βοηθητικά T2 (Th2) κύτταρα και σε ρυθμιστικούς φαινότυπους κυττάρων T (Treg). Tregs και ο μυελοειδής καταστολέας των κυττάρων (MDSCs) είναι οι κύριοι καταστολείς της κυτταροτοξικότητας που προκαλείται από κυτταροτοξικά T κύτταρα (CTL) έναντι των καρκινικών κυττάρων, ενώ η υψηλή συχνότητά τους στο μικροπεριβάλλον του όγκου θεωρείται ως δείκτης κακής πρόγνωσης[11,13].

Άλλος τρόπος διαφυγής και δημιουργία όγκου, προκαλείται από μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση του όγκου από δένδριτικά κύτταρα που στερούνται αποτελεσματικής ωρίμανσης καθώς και από την πύλωση των μακροφάγων στον ανοσοκατασταλτικό φαινότυπο M2.

2.2 Ανοσοπαρακολούθηση Καρκίνου εναντίον Φλεγμονής: Μικροπεριβάλλον Μνήμης του Φλεγμονώδους Όγκου

Η ύπαρξη φλεγμονής συνδέεται αναπόσπαστα με ποικιλία διαταραχών, μεταξύ άλλων, των μολυσματικών ασθενειών και του καρκίνου. Συγκεκριμένα η φλεγμονή μπορεί να χωριστεί σε οξεία και σε χρόνια φάση και η τελευταία έχει συσχετιστεί κυρίως με την ογκογένεση και την εξέλιξη του καρκίνου. Αυτό δεν σημαίνει πως η οξεία φλεγμονή δεν συμβάλλει στην ογκογένεση καθώς μοιράζεται κάποιους κοινούς τελεστές με την χρόνια. Από έρευνες σε πειράματα σε ποντικούς με καρκίνο του μαστού και μετάσταση στον πνεύμονα, υπάρχουν ευρήματα συσσώρευσης ανοσοκυττάρων και υπερπαραγωγή IL-6 στον πνεύμονα, υποστηρίζοντας έτσι την πιθανή συμμετοχή της οξείας φλεγμονής στην εξέλιξη της νόσου. Τα ευρήματα αποδόθηκαν στη συσσώρευση ανοσοκυττάρων και στην υπερπαραγωγή IL-6 στον πνεύμονα, υποστηρίζοντας έτσι την πιθανή συμμετοχή της οξείας φλεγμονής στην εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο η χρόνια φλεγμονή θεωρείται κρίσιμος ένοχος για τη δημιουργία ενός προ-ογκογόνου μικροπεριβάλλοντος, το οποίο υποστηρίζει περαιτέρω την πρόοδο του καρκίνου.

Μαζί με τη διείσδυση των διαφόρων υποτύπων κυττάρων του ανοσοποιητικού, η παραγωγή ειδικών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-6, IL-10, TNF- α και TGF- β , που διατηρούνται από το χρόνια φλεγμονώδες υπόβαθρο, προάγουν την κυτταρική επικοινωνία και αλλαγές που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου και τελικά στην εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα, η IL-6 αποτελεί έναν κύριο προαγωγέα της ανάπτυξης του όγκου με την ενεργοποίηση της οδού JAK/STAT3 [14] και την επαγωγή ογκογόνου επιθηλιακής μετάβασης σε μεσεγχυματική (EMT). Συνέργεια TNF- α /IL-6 έχει αναφερθεί ότι προάγει ελαφρά την EMT που προκαλείται από TGF- β [11,15], ενώ η IL-6 από μόνη της μπορεί να ρυθμίσει προς τα πάνω τους δείκτες EMT όπως η βιμεντίνη, ενώ μειώνει την έκφραση της E-cadherin μέσω της οδού JAK/STAT/Snail, αυξάνοντας έτσι το δυναμικό διήθησης του όγκου. Επιπλέον, η IL-6 προάγει την αγγειογένεση μέσω της επαγωγής του VEGF[16].

Το μικροπεριβάλλον του όγκου είναι επίσης εμπλουτισμένο σε IL-10, μια πολυλειτουργική κυτοκίνη, που εκκρίνεται από όλα σχεδόν τα λευκοκύτταρα. Η IL-10 ασκεί ειδικού κυτταρικού τύπου επιδράσεις, κυρίως αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές. Ενώ για τον έλεγχο της χρόνιας φλεγμονής απαιτείται η παραγωγή IL-10 από τα T κύτταρα, φαίνεται να είναι μη αναστρέψιμη η παραγωγή της κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής.

Στο πλαίσιο της αντιφλεγμονώδους απόκρισης, η IL-10 συνδέεται με τον συγγενή υποδοχέα IL-10R, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του καταρράκτη IL-10/Jak1/STAT3. Όπου το φωσφορυλιωμένο STAT3 προάγει τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων, μεταξύ των οποίων είναι οι παράγοντες αντιφλεγμονώδους απόκρισης (AIR), με αποτέλεσμα την καταστολή της έκφρασης του προφλεγμονώδους γονιδίου[17]. Ωστόσο ενώ η αύξηση των επιπέδων της IL-10 εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου λογικά θα μείωνε την ογκογενή φλεγμονή, η ταυτόχρονη ανοσοκαταστολή λόγω της ενεργοποίησης της STAT3 προκαλεί μια κατάσταση παρατεταμένης υπερφλεγμονής. Η ενεργοποίηση της STAT3 που προκαλείται από IL-10 ενισχύει τη διαφοροποίηση των ανώριμων Tregs προς έναν ανοσοκατασταλτικό φαινότυπο, ενώ έχει ισχυρά αντι-αποπτωτικά αποτελέσματα μέσω της ανοδικής ρύθμισης του Bcl-2. Επιπλέον, η συσσώρευση IL-10 εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου μειώνει τις λειτουργίες των δενδριτικών κυττάρων (DCs) καθώς μειώνουν την ικανότητά τους να εκκρίνουν IL-12, αναστέλλοντας έτσι τη λειτουργία των κυτταροτοξικών T κυττάρων και οδηγώντας σε τοπική ανοσοκαταστολή και ενεργοποίηση παραγόντων που προκαλούν αντίσταση στη χημειοθεραπεία [11].

Ωστόσο στην παθοφυσιολογία των χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών υψηλή συγκέντρωση έχει και ο φλεγμονώδης παράγοντας TNF-α στο μικροπεριβάλλον του όγκου, όπου προάγει στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης σχηματισμό μορίων που προκαλούν βλάβες στο DNA και μεταλλάξεις. Όπως επίσης συμβάλλει στην καρκινογένεση και ο παράγοντας TGF-β, μια ανοσοκατασταλτική κυτοκίνη, προκαλώντας ανοσοανοχή στα T κύτταρα και μείωση της αποτελεσματικότητας της κυτταροτοξικότητας που σχετίζεται με τα φονικά κύτταρα NK [11].

3. Ανοσοαπόκριση ασθενών με διάφορους τύπους καρκίνου και μαρτύρων, με λοίμωξη από Sars CoV-2

3.1 Ο αντίκτυπος του COVID-19 στη νόσο του καρκίνου

Ασθενείς με καρκίνο είναι ένας από τους πληθυσμούς που είναι πιο ευαίσθητοι στην λοίμωξη από SARS-CoV-2 και η βαρύτητα της μπορεί να διαφέρει σημαντικά από υγιείς πληθυσμούς λόγω των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών που λαμβάνουν ως μέρος της θεραπείας τους. Όσον αφορά τις κλινικές επιπλοκές, εκτός από την αμφοτερόπλευρη πνευμονική προσβολή και αναπνευστικά συμπτώματα, ασθενείς με καρκίνο που έχουν μολυνθεί από SARS-CoV-2 τείνουν να παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές, όπως εμβολικά φαινόμενα [18], με χειρότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς με παρατεταμένη νοσηλεία και παραμονή στη ΜΕΘ. Ωστόσο οι ανεπιθύμητες εκβάσεις αποδίδονται κυρίως σε

συννοσηρότητες που παρουσιάζουν οι καρκινοπαθείς, όπως παχυσαρκία, κάπνισμα και η μεγάλη ηλικία. Επιπλέον σύμφωνα με τα ευρήματα δεν φαίνεται η ακτινοθεραπεία να σχετίζεται με κακή έκβαση των ασθενών με Covid-19, όπως αντιθέτως γίνεται σε εκείνους που είχε χορηγηθεί χημειοθεραπεία. Ίσως αυτό εξηγείται καθώς η επίδραση της ακτινοβολίας των καρκινικών κυττάρων έχει άμεση δράση στο DNA των καρκινικών κυττάρων και έμμεση δράση σε άλλα ενδοκυτταρικά άτομα και μόρια. Η ακτινοβολία έχει επίσης μη στοχευμένες επιδράσεις σε μη ακτινοβολημένα κύτταρα (όπως λεμφοκύτταρα) που βρίσκονται κοντά σε ακτινοβολημένα κύτταρα και σε μη ακτινοβολημένους ιστούς που βρίσκονται έξω από το πεδίο ακτινοβολίας (αποσκοπικό φαινόμενο)[21]. Ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί ανοσοθεραπεία, υπήρξε δυσκολία στη διάκριση των τοξικοτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία αυτή από τις κλινικές εκδηλώσεις του COVID-19 [20].

Σύμφωνα με αρκετές μέχρι στιγμής έρευνες είναι αρκετά συχνό φαινόμενο, αν και ασαφές, πολλοί μολυσμένοι ασθενείς με όγκους να παραμένουν ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζουν μόνο ήπια συμπτώματα, ενώ προηγουμένως υγιή άτομα μπορεί να αναπτύξουν μια θανατηφόρα λοίμωξη. Μια περαιτέρω εξήγηση για τις ήπιες περιπτώσεις θα μπορούσε να είναι οι ειδικές ογκολογικές θεραπείες που αναστέλλουν την αναπαραγωγή του ιού και επομένως έχουν θετική επίδραση στην πορεία της λοίμωξης. Η παρατηρούμενη χαμηλότερη επίπτωση της νόσου COVID-19 σε ογκολογικούς ασθενείς προσφέρει μια εντελώς νέα προοπτική για τους πιθανούς υποκείμενους παθογόνους μηχανισμούς της νόσου [8].

Η θεραπεία με χημειοθεραπεία εντός 14 ημερών πριν από τη θετικότητα ήταν ο μόνος στατιστικός παράγοντας που αποδεικνύεται ότι σχετίζεται με επίμονα αδύναμες ορολογικές αποκρίσεις σε ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ ασθενών με καρκίνο με ισχυρές και αδύναμες αποκρίσεις. Παρ'όλα αυτά τα IgG, IgM, IgA, και οι ολικοί τίτλοι αντισωμάτων Ig είναι σημαντικά χαμηλότεροι σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με αυτούς χωρίς[21].

Επιπλέον σύμφωνα με την μελέτη των Esperança-Martins, Gonçalves, Soares-Pinho et al. τα πιο συχνά εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή των ασθενών με καρκίνο ήταν λεμφοπενία(αριθμός λεμφοκυττάρων <1.000/mm³) (68,4%) και τιμή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) >5 mg/dL (68,4%). Αυξημένες τιμές της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) >250 U/L (52,6%) και φερριτίνης >250 ng/mL (47,4%) ήταν επίσης συχνά και παρέμεναν ακόμα και μετά την έξοδο των ασθενών από την νοσηλεία τους ή τον θάνατο (LDH >250 U/L (47,4%),CRP >5 mg/dL (47,4%))[21].

3.2 Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19 και έναρξης καρκίνου

Αν και η ανοσοεπιτήρηση του καρκίνου και η φλεγμονή που προάγει τον όγκο μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο μικροπεριβάλλον όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η κατάσταση που τελικά θα επικρατήσει εξαρτάται από τις συνθήκες που θα αποδειχθούν ευνοϊκές για τη μία συνθήκη ή την άλλη. Ωστόσο δεν έχουν διευκρινιστεί με σαφήνεια οι μηχανισμοί ανοσοεπιτήρησης του καρκίνου και του προογκογονικού μικροπεριβάλλοντος που επηρεάζονται από την φλεγμονή που προκαλεί η λοίμωξη από τον ιό. Σε μια σοβαρή λοίμωξη SARS-CoV-2 δημιουργείται υπερφλεγμονώδης κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από λεμφοπενία, λόγω της ανοδικής ρύθμισης των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, όπως το PD-1. Αυτή η συμπεριφορά της λοίμωξης από τον ιό, επιτρέπει να θεωρηθεί προαγωγέας του όγκου από την στιγμή που υπάρχει μια επαγωγή προογκογόνου φλεγμονής με ταυτόχρονη αναστολή ανοσοεπιτήρησης του καρκίνου. Επίσης μια πιθανή διασύνδεση της αλληλεπίδρασης COVID-19 και καρκίνου είναι η IL-6, η οποία συμμετέχει στην ανάπτυξη της «καταιγίδας κυτοκινών» σε σοβαρή λοίμωξη COVID-19 [19] και έχει κύριο ρόλο προαγωγής του όγκου καθώς ενεργοποιεί την οδό IL-6/JAK/STAT και επάγει τις διηθητικές και αγγειογενετικές ιδιότητες του καρκίνου μέσω αλληλεπιδράσεων με άλλες κυτοκίνες [14].

3.3 Φυσική ανοσία στον SARS-CoV-2 λοιμώξεις σε εμβολιασμένους και μη εμβολιασμένους ασθενείς με καρκίνο

Συγκεντρωτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αυθόρμητη ανοσία από τον SARS-CoV-2 δεν είναι ανθεκτική, οδηγώντας σε κίνδυνο επαναμόλυνσης, ειδικά στο πλαίσιο νεοεμφανιζόμενων στελεχών του ιού. Κανένα αξιόπιστο στοιχείο δεν υπάρχει ως προς τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα των επαναμολύνσεων SARS-CoV-2 σε ασθενείς με καρκίνο. Παρόλο που η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει μια ισχυρή, αντιγονο-απόκριση ειδικών Τ-κυττάρων μνήμης στον ξενιστή, στοιχεία όπως αναφέρθηκαν και παραπάνω, υποδηλώνουν ότι τα ειδικά Τ κύτταρα CD4 + και CD8 + για τον ιό μπορεί να χάσουν την προστατευτική ικανότητα τους με την πάροδο του χρόνου [7,3]. Σε συνδυασμό με την ικανότητα του ιού να μεταλλάσσεται και να εμφανίζει νέα στελέχη τα οποία είναι ικανά να ξεγελούν το ανοσοποιητικό, δικαιολογούνται οι περιπτώσεις επαναμόλυνσης από SARS-Cov-2 . Επίσης σύμφωνα με μια μελέτη, οι επαναμολύνσεις σε επιζώντες του COVID-19 με καρκίνο είναι πιθανές και πιο συχνές σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, ο οποίος είναι και ο πιο συχνός πρωτοπαθής όγκος που συναντάται στις μολύνσεις. Για τους ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια (ΗΜ), οι επαναμολύνσεις ενέχουν κίνδυνο θνησιμότητας 11%, ο οποίος αυξάνεται στο 15% μεταξύ των μη εμβολιασμένων ασθενών, κάτι το οποίο επιτάσσει την ανάγκη εμβολιασμού[7]. Άρα σε αυτόν τον πληθυσμό υπάρχει χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής μετά από φυσική μόλυνση και

διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επαναμόλυνσης από τον γενικό πληθυσμό. Επίσης τα αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν ότι, όσοι καρκινοπαθείς με αιματολογική κακοήθεια ακολουθούν τον

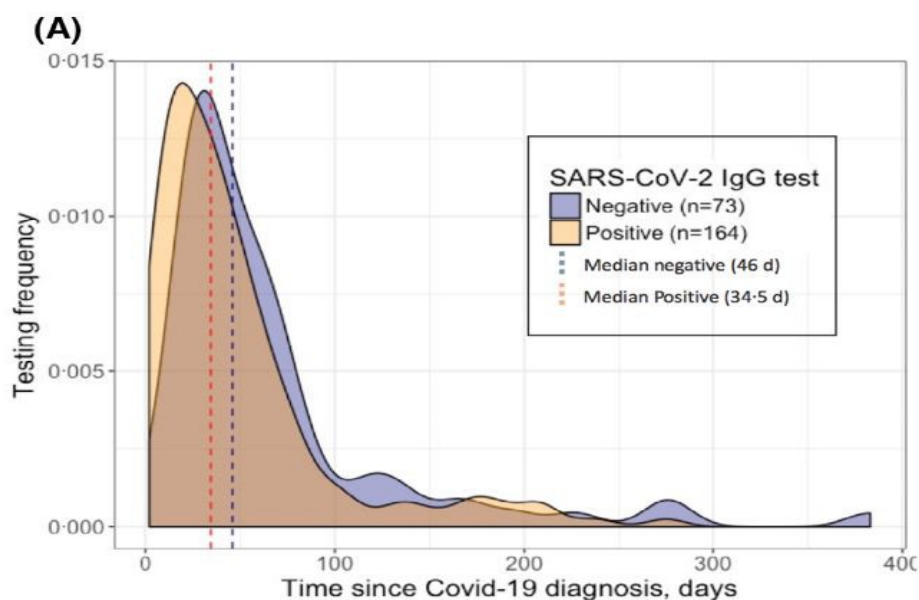
εμβολιασμό, είναι λιγότερο πιθανό να δημιουργήσουν ανοσοαπόκριση τέτοια όπως αυτή που επιτυγχάνεται από καρκινοπαθείς με συμπαγείς όγκους ή υγιή άτομα[5].

3.4 Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19 και Αιματολογικής κακοήθειας

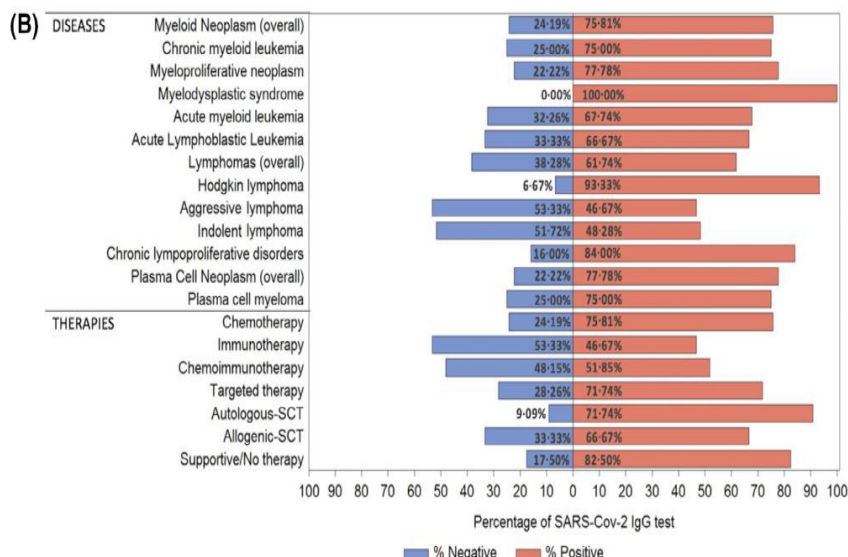
Σύμφωνα με μελέτες η θνησιμότητα για ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (HM) που νοσούν από COVID-19 ήταν 37%[22] καθώς συχνά εκδηλώνουν εξασθενημένη έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, η οποία μπορεί θεωρητικά να θέσει σε κίνδυνο την απόκριση στη μόλυνση από SARS-CoV-2 [3]. Μια μελέτη από αυτές έδειξε σημαντικά μειωμένα ποσοστά κλασικών μονοκύτταρων, ανοσορυθμιστικών NK κυττάρων, διπλών θετικών T κυττάρων και B κυττάρων, σε σύγκριση με ασθενείς με COVID-19 χωρίς HM[3]. Σε μια άλλη για την διεξαγωγή των ορολογικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά test, ευρέως διαθέσιμα, υψηλής απόδοσης ανοσοπροσδιορισμού όπως το Abbott (SARS-CoV-2 νουκλεοκαψίδιο IgG, Σικάγο, IL, ΗΠΑ), το DiaSorin (SARS-CoV- 2 Spike-1 and Spike-2IgG, Saluggia, Ιταλία), η Roche [SARS-CoV-2 νουκλεοκαψίδιο και πρωτεΐνη Spike RBD (τομέας σύνδεσης υποδοχέα) IgG, Βασιλεία, Ελβετία] ή η Siemens (Atellica, SARS-CoV-2 Spike δοκιμές πρωτεΐνης RBD IgG, Μόναχο, Γερμανία) με ευαισθησία και ειδικότητα τουλάχιστον 98%. Χρησιμοποιήθηκαν μονομεταβλητά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για τη μελέτη της συσχέτισης μεταξύ της απουσίας ορομετατροπής και των ακόλουθων μεταβλητών: ηλικία, φύλο, συννοσηρότητας, τύπος HM, σοβαρότητα νόσου COVID-19, νοσηλεία, τελευταία θεραπεία που εφαρμόστηκε και χρόνος νόσησης από COVID-19, ενεργή θεραπεία (χρόνος από την τελευταία θεραπεία μέχρι την νόσηση από COVID-19 εντός τριών μηνών) και χρόνος από τον COVID-19 έως την πρώτη ορολογική αξιολόγηση.

Οι περισσότεροι ασθενείς (83 1%, 197 από 237) έλαβαν θεραπείες κατευθυνόμενες με HM πριν από τον COVID-19. Αναλυτικά, ήταν χημειοθεραπεία σε 62 (26 2%), χημειοανοσοθεραπεία σε 54 (22 8%), ανοσοθεραπεία μόνο σε 15 (6 3%), στοχευμένες θεραπείες σε 46 (19 4%), αυτόλογη και αλλογενής HSCT σε 11 (4 6%) και 9 (3 8%) αντίστοιχα. Μεταξύ αυτών, 133 (56%) ήταν σε ανενεργή θεραπεία τη στιγμή νόσησης από τον COVID-19. Συνολικά, το 69% των ασθενών (164 από τους 237) ήταν θετικοί για IgG αντισώματα SARS-CoV-2 και το 31% (73 από 237) αρνητικό. Διαπιστώθηκε ότι οι ορολογικά μη ανταποκρινόμενοι κατανεμήθηκαν ομοιόμορφα σε ασθενείς με λεμφώματα, MM και

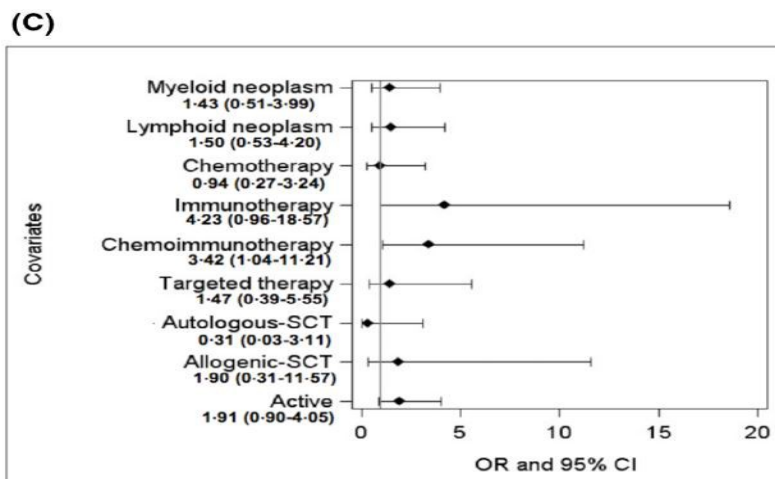
μυελοειδή νεοπλάσματα. Ωστόσο, η ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με απουσία ορομετατροπής έλαβαν χημειοανοσοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ή βρισκονταν σε ενεργό θεραπεία την περίοδο νόσησης από COVID-19. Ενώ ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία ή χημειοανοσοθεραπεία εντός ενός έτους από την νόσηση είχαν ορομετατραπεί. Ο θεματικός μηχανισμός για αυτήν τη μειωμένη ορομετατροπή δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά η μελέτη μας δείχνει ότι η ανοσολογική δυσλειτουργία με τη μεσολάβηση της θεραπείας μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Στην πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση σε ολόκληρη την ομάδα, η χημειοανοσοθεραπεία (OR, 3.42; 95% CI, 1.04–11.21; P=0.04) συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής, ενώ η ανοσοθεραπεία (OR, 4.23; 95% CI, 0.96–18.57; P=0.06) ήταν οριακής σημασίας (Εικ. 1C). Συμπερασματικά ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 στο 69% των ασθενών με αιματολογική κακοήθεια[22].



Εικόνα 2: (Α) Δοκιμή χρόνου και αντισωμάτων μετά από θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR) σε πραγματικό χρόνο. Η συχνότητα των δοκιμών των ασθενών που αξιολογήθηκαν έδειξε ότι αυτοί που προέκνυαν IgG-αρνητικά έχουν ελεγχθεί αργότερα (46 ημέρες), σε σχέση με τους θετικούς (34 ημέρες) και ορισμένοι ασθενείς ήταν θετικοί σε IgG πολύ καιρό μετά τη διάγνωση του COVID-19.



Εικόνα 3: Ποσοστό ορομετατροπής ανάλογα με την αιματολογική κακοήθεια και τη θεραπεία. Τα ορολογικά μη ανταποκρινόμενα κατανεμήθηκαν ομοιόμορφα σε ασθενείς με μυελοειδή, λεμφοειδή και πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα. Αναφέρονται ποσοστά ορολογικών μη ανταποκρινόμενων και ανταποκρινόμενων.



Εικόνα 4: (Γ) Αποτελέσματα πολυμεταβλητής ανάλυσης για τον εντοπισμό παραγόντων που επηρεάζουν την αρνητική ορομετατροπή για SARS-CoV-2 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση αποκάλυψε ότι η χημειοανοσοθεραπεία ($P=0.04$) και η ανοσοθεραπεία ($P=0.06$) συσχετίστηκαν με σημαντικό και οριακό χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής, αντίστοιχα.

Μια ακόμη έρευνα θέλησε να μελετήσει την συμπεριφορά των ειδικών αντισωμάτων έναντι του νουκλεοκαπιδίου SARS-CoV-2 (N) και τα αντιγόνα ακίδας (S), μετά το πέρας της νόσησης από Covid-19 μετά από +1, +3, +6 μήνες, ασθενών με ΗΜ και ομάδας ελέγχου. Τα μέσα επίπεδα αντι-N και αντι-S-Ab ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με ΗΜ και ελέγχου, και μοιράστηκαν την ίδια συμπεριφορά, με τα επίπεδα anti-N Ab να μειώνονται στους +6 μήνες και το anti-S-Ab να παραμένουν σταθερά. Ωστόσο οι ρυθμοί ορομετατροπής ήταν χαμηλότεροι στους ασθενείς με ΗΜ από ότι στους ελέγχους. Επίσης πάλι αποδεικνύεται η επιρροή της θεραπείας στην ορομετατροπή καθώς ασθενείς με λέμφωμα, που είχαν λάβει rituximab, το οποίο προκαλεί παρατεταμένη εξάντληση των Β-κυττάρων, εντός 6 μηνών πριν από τον COVID-19 απέτυχαν να παράγουν αντι-N και ιδιαίτερα αντι-S-Ab[4]. Αλλά και πέρα από την χορηγούμενη θεραπεία, ασθενείς με λέμφωμα παρουσίαζαν μέσα επίπεδα Ab και ποσοστών ορομετατροπής χαμηλότερα από ό,τι σε άλλους ασθενείς με ΗΜ[3,4].

Μάλιστα, ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την αρνητικότητα της PCR ήταν 30 ημέρες, η οποία ήταν μεγαλύτερη κατά 19 ημέρες από τους ελέγχους, ένα διάστημα συνεπές με ό,τι είχε αναφερθεί προηγουμένως για τα ανοσοεπαρκή άτομα, επιβεβαιώνοντας έμμεσα ότι οι ασθενείς με ΗΜ έχουν λίγο καθυστερημένη οξεία ανοσοαπόκριση στη μόλυνση από SARS-CoV-2. Ένα μήνα μετά τα ρινικά επιχρίσματα με PCR αρνητικό για COVID-19, οι ορολογικές αποκρίσεις στον SARS-CoV-2 ήταν συγκρίσιμες στο ΗΜ ασθενείς και σε φυσιολογικούς μάρτυρες, και οι τίτλοι του anti-N-Ab ήταν ομοιόμορφα υψηλότεροι σε ασθενείς με ΗΜ. Η μεγαλύτερη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων σε ασθενείς από ό,τι στους μάρτυρες μπορεί να ευθύνεται για τα υψηλότερα επίπεδα N-Ab στους ασθενείς, όπως είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του Ab είναι υψηλότερα σε ασθενείς με πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε να υπάρχουν διαφορές στα μέσα επίπεδα Ab μεταξύ ΗΜ ασθενών και μαρτύρων τόσο για αντι-N όσο και για αντι-S Ab στους 3 και 6 μήνες, υποδεικνύοντας ότι γενικά οι ασθενείς με ΗΜ είναι ικανοί να δημιουργήσουν μια ισχυρή χυμική ανοσολογική απόκριση διάρκειας τουλάχιστον αρκετών μηνών. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΗΜ έδειξαν ένα ευρύ φάσμα των επιπέδων Ab, και περίπου το ένα τρίτο αυτών των ασθενών απέτυχε να ορομετατραπεί στο χρονικό σημείο του ενός μήνα [3].

3.5 Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19, Αιματολογικής κακοήθειας και Θεραπείας

Σύμφωνα με τα παραπάνω έχει τεκμηριωθεί η anti-SARS-CoV-2 χυμική απόκριση και δραστηριότητα εξουδετέρωσης ορού σε ασθενείς με ΗΜ που αναρρώνουν από επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Ωστόσο η ακριβής ποσοτικοποίηση της δραστηριότητας και δυναμικής εξουδετέρωσης του SARS-CoV-2, καθώς και η κλινική του συσχέτιση με

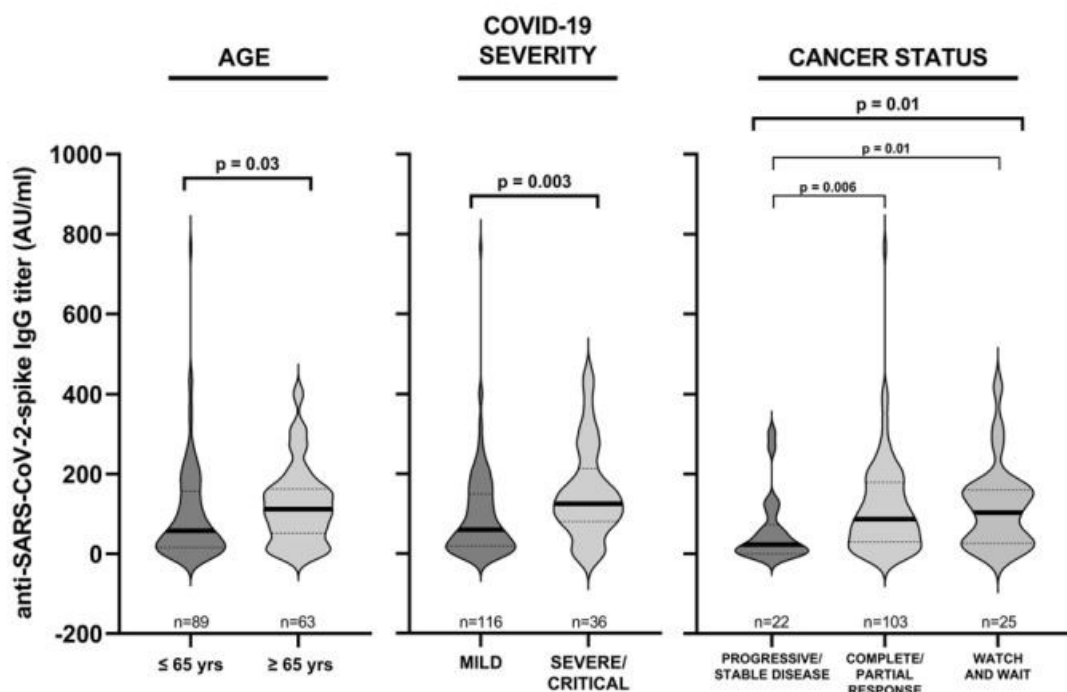
την απόκριση αντισωμάτων σε ασθενείς με ΗΜ μολυσμένους με SARS-CoV-2 και τις θεραπείες τους, δεν έχει διερευνηθεί τόσο λεπτομερώς ακόμη. Έτσι η επόμενη μελέτη μετά από έρευνα έδειξε πως το συνολικό ποσοστό ορομετατροπής για ασθενείς με ΗΜ ήταν 85,7% , με τις χαμηλότερες τιμές σε ασθενείς με λεμφοειδείς κακοήθειες ή ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία[5]. Ενώ αποδείχθηκε πιο πιθανό να ορομετατραπούν ασθενείς με ΗΜ που δεν είχαν λάβει θεραπεία και να εμφανίσουν αυξημένους τίτλους αντι-s IgG. Η έρευνα αφορούσε λεμφοειδείς κακοήθειες (Hodgkin και λέμφωμα non-Hodgkin), μυελοειδή νεοπλασμάτα (μυελοπολλαπλασιαστικό νεόπλασμα, οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) ή διαταραχές των πλασματοκυττάρων (πολλαπλό μύελωμα, μεμονωμένο πλασματοκύττωμα, αμυλοείδωση, μονοκλωνικό γαμμοπάθεια απροσδιόριστης σημασίας). Κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς δεν είχαν υποβληθεί σε αντικαρκινική θεραπεία αλλά ήταν υπό ενεργό παρακολούθηση και άλλοι με προοδευτική ή και σταθερή νόσο και συστηματική θεραπεία (τόσο χημειοθεραπεία όσο και/ή βιολογικούς παράγοντες). Το χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής βρέθηκε στην ομάδα λεμφικών νεοπλασμάτων (75/92, 81,5%), για το anti-RBD όσο και για το anti-s IgG αντίστοιχα, ενώ έφτασε 88,6% (39/44) και 90,6% (48/53) στα πλασματοκύτταρα και στην ομάδα με μυελοειδείς διαταραχές, αντίστοιχα όπως αναγράφονται και στον Πίνακα 2 .

Characteristic	No (%)			p-value
	Patients (n = 189)	Seropositive (n = 162)	Seronegative (n = 27)	
Age, median (range) years	62.6 (21-87)	62.7 (21-85)	59.8 (33-87)	0.74
Gender				1.00
Male	119 (63.0)	102 (85.7)	17 (14.3)	
Female	70 (37.0)	60 (85.7)	10 (14.3)	
Presence of comorbidities (≥1)	87 (46.0)	73 (83.9)	14 (16.1)	0.51
Cancer diagnosis				0.26
Lymphoid malignancies	92 (48.7)	75 (81.5)	17 (18.5)	
Myeloid neoplasms	53 (28.0)	48 (90.6)	5 (9.4)	
Plasma cell disorders	44 (23.3)	39 (88.6)	5 (11.4)	
Cancer status during SARS-CoV-2 infection				0.01
Watch and wait	37 (19.6)	35 (94.6)	2 (5.4)	
Stable/Progressive disease	33 (17.5)	23 (69.7)	10 (30.3)	
Complete/Partial response	117 (61.9)	102 (87.2)	15 (12.8)	
Active anti-cancer treatment during SARS-CoV-2 infection	71 (37.6)	57 (80.3)	14 (19.7)	0.11
Chemotherapy-based treatment during SARS-CoV-2 infection	27 (38.0)	20 (74.1)	7 (25.9)	0.30
Chemotherapy-free treatment during SARS-CoV-2 infection	44 (62.0)	37 (84.1)	7 (15.9)	
Severe/ Critical COVID-19	45 (23.8)	42 (93.3)	3 (6.7)	0.11
Time from first SARS-CoV-2-positive test to antibody testing ≤ 6 months	152 (80.4)	131 (86.2)	21 (13.8)	0.71
Time from first SARS-CoV-2-positive test to antibody testing > 6 months	37 (19.6)	31 (83.8)	6 (16.2)	

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ασθενών και ποσοστό ορομετατροπής anti-SARS-CoV-2.

Συγκεκριμένα μετρήθηκαν τα επίπεδα ορού και των δύο τομέων δέσμευσης αντι-υποδοχέα της πρωτεΐνης ακίδας (RBD) και IgG κατά της ακίδας (s) μαζί με την εξουδετερωτική δράση έναντι στον SARS CoV-2 σε ορούς των ασθενών με HM. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα (NAbs) είναι ισχυρά μόρια που στοχεύουν άμεσα τα σωματίδια του ιού και εμποδίζουν τη μόλυνση. Έτσι, τα NAbs είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση των μολυσματικών ασθενειών και είναι σημαντικά για την αποφυγή επαναμόλυνσης SARS-CoV-2. Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία είχαν πολύ καλύτερη ανταπόκριση στη λοίμωξη SARS-CoV-2 σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν αντικαρκινική θεραπεία. Οι ασθενείς σε αντικαρκινική θεραπεία με βάση τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της λοίμωξης SARS-CoV-2 εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής από αυτό των ασθενών που λάμβαναν σχήμα χωρίς χημειοθεραπεία (20/27, 74,1% έναντι. 37/44; 84,1%, αντίστοιχα). Ενώ 5 στους 13 (38,4%) ασθενείς που εκτέθηκαν σε μονοκλωνικά αντισώματα που καταστρέφουν τα κύτταρα B λεμφοκύτταρα κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από SARS CoV-2 δεν ορομετατράπηκαν. Μεταξύ των 44 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (35 αυτόλογο, 8 αλλογενές και 1 και τα δύο), 25% (11/44, 8 αυτόλογα

και 3 αλλογενή) δεν ορομετατράπηκαν και τα διάμεση έτη μεταξύ μεταμόσχευσης και δειγματοληψίας αίματος ήταν 2,0 (IQR 1,1–3,4) και 4.6 (IQR 2.2–8.4) σε οροαρνητικούς και οροθετικούς ασθενείς, αντίστοιχα ($p = 0,09$). Επιπλέον, η κατάσταση του καρκίνου τη στιγμή της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 επηρέασε το ποσοστό της οροθετικότητας, η οποία μειώθηκε στο 69,7 (23/33) σε ασθενείς με σταθερή νόσο, ενώ αυξήθηκε στο 94,9% (35/37) στην ομάδα ενεργής παρακολούθησης. Συνεπώς, η ανάλυση μονομεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι εκείνοι οι ασθενείς που θα ορομετατραπούν είναι πιο πιθανό να βρεθούν στην ομάδα ενεργής παρακολούθησης (OR = 7,61; 95% CI = 1,53–37,94) ή στην ομάδα «πλήρης/μερικής απόκρισης» στις θεραπείες (OR = 2,96; 95% CI = 1,18–7,41).



Εικόνα 5: Συσχέτιση του τίτλου IgG κατά του SARS-CoV-2 με την ηλικία, σοβαρότητα COVID-19 και κατάσταση καρκίνου

Επιπλέον, τα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-s IgG ήταν υψηλότερα σε άτομα με σοβαρή νόσο COVID-19 ($p = 0,003$) σε σύγκριση με αυτά που ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με ήπια νόσο (Εικ. 5) [5,3].

Τέλος, οι ασθενείς στην «πλήρη/μερική απόκριση» ή της ομάδας ενεργής παρακολούθησης εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο μέσο όρο αντι-s IgG σε σύγκριση με αυτό των ασθενών με σταθερή/προοδευτική ασθένεια. Αυτό εγείρει το σημαντικό ερώτημα σχετικά με το εάν οι ασθενείς με ΗΜ πρέπει να εμβολιάζονται πριν από τη θεραπεία ή και να λαμβάνουν επαναληπτικές δόσεις εμβολίου για επαγρύπνηση της φυσικής μόλυνσης. Τα

αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι όσοι ακολουθούν εμβολιασμό, είναι λιγότερο πιθανό να δημιουργήσουν ανοσοαπόκριση όπως επιτυγχάνεται από καρκινοπαθείς με συμπαγείς όγκους ή από υγιή άτομα.

Όσον αφορά το ρόλο της χημειοθεραπείας στην μείωση της ανοσολογικής ανταπόκρισης του ασθενή με καρκίνο, αυτό οφείλεται στις ανοσοτροποποιητικές ικανότητες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Όπως η πακλιταξέλη έχει αντιμιτωτικές και ανοσοτροποποιητικές ικανότητες αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων. Η καπεσιταβίνη έχει αντιμεταβολική (από αναστολή της θυμιδυλικής συνθάσης και επακόλουθη αναστολή της σύνθεσης και επιδιόρθωσης του DNA) δραστηριότητα που μπορεί να προκαλέσει εξάντληση των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των Β κυττάρων . Η οξαλιπλατίνη έχει αλκυλιωτική δράση και δημιουργεί αλλοιώσεις στο DNA, αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και πυροδοτεί ανοσολογικές αντιδράσεις, επηρεάζοντας άμεσα τα προγονικά κύτταρα στο μυελό των οστών (BM) και τα κύτταρα του περιφερικού αίματος και οδηγούν στην ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου II, που πιθανώς βλάπτουν τον πολλαπλασιασμό και τη δραστηριότητα των Β-κυττάρων (επιπλέον, η συνδυασμένη χορήγησή του με καπεσιταβίνη ενισχύει την αντιμεταβολική δράση της καπεσιταβίνης αφού η οξαλιπλατίνη επιβραδύνει τον καταβολισμό της). Η φλουδαραβίνη ρυθμίζει τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό του ARA-C (ενισχύει το σχηματισμό τριφωσφορικού ARA-C από αναστολή της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγάσης), ενισχύοντας την κυτταροτοξική δράση και έχει από μόνη της ένα κυτταροτοξικό προφίλ με καταστολή πολυμερισμού του DNA και αναστολή της DNA λιγάσης και DNA πριμάσης, που ασκεί δυσμενή επίδραση στον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων. Το sorafenib έχει την ικανότητα να αναστέλλει την τυροσινική κινάση-3 που σχετίζεται με το FMS (μια κινάση που προάγει τη στρατολόγηση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων στον κυτταρικό κύκλο, που εκφράζονται σε πρώιμους μυελοειδείς και λεμφοειδείς πρόδρομους, διεγείρει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό του), έχοντας επιβλαβείς επιδράσεις στην ανάπτυξη Β-κυττάρων. Οι δράσεις αυτές προκαλούν την αδυναμία παραγωγής προστατευτικών τίτλων αντισωμάτων αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά την τελευταία συνεδρία χημειοθεραπείας[21].

3.6 Ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του COVID-19 και συμπαγών όγκων

Η κατηγορία των συμπαγών όγκων αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των συνολικών περιστατικών καρκίνου σε παγκόσμιο επίπεδο. Ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων από τα οποία προέρχονται, οι συμπαγείς όγκοι διακρίνονται σε 2 μεγάλες κατηγορίες: (i) σαρκώματα, τα οποία προέρχονται από το μεσέγγυμα και (ii) καρκινώματα, που προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα. Στους συμπαγείς όγκους εντάσσονται πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου, μερικοί από τους οποίους χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλή συχνότητα εμφάνισης και μεγάλη θνησιμότητα π.χ. καρκίνος πνεύμονα, παχέος εντέρου, μαστού, παγκρέατος, μελάνωμα, κ.ά. Επιπλέον, οι συμπαγείς όγκοι παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια αναφορικά με το μοριακό προφίλ: α) μεταξύ των διαφορετικών τύπων καρκίνου, β) μεταξύ διαφορετικών ασθενών με τον ίδιο τύπο καρκίνου, και γ) μεταξύ διαφορετικών περιοχών του όγκου ενός ασθενούς.

Μέσω των αποτελεσμάτων μιας μελέτης των J.A. Belsky, B.P. Tullius, M.G. Lamb et al. φαίνονται οι διαφορές μεταξύ των ανοσοκατεσταλμένων με συμπαγή όγκο, ανηλικών και ενηλίκων, και του γενικού πληθυσμού μετά τον COVID-19. Πρώτον, οι ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT) με COVID-19 είχαν περισσότερες συννοσηρότητες (καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης και υπέρταση), δύσπνοια και χρειάζονταν εντατική θεραπεία πιο συχνά. Επίσης παρουσίασαν υψηλότερη θνησιμότητα παρά το γεγονός ότι είχαν παρόμοια βαρύτητα της νόσου έναντι του γενικού πληθυσμού με COVID-19. Ενήλικοι ασθενείς με καρκίνο (A-CA) με COVID-19 είχαν επίσης περισσότερες συννοσηρότητες (καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση) και υψηλότερη θνησιμότητα από τον γενικό πληθυσμό με COVID-19. Τη στιγμή της διάγνωσης του COVID-19, τόσο η A-CA όσο και οι ασθενείς με SOT είχαν παρόμοια επίπεδα αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και λεμφοπενία, παρά τα υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης και d-διμερών από τον γενικό πληθυσμό με COVID-19. Σημειωτέον, ασθενείς SOT με COVID-19 είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα IL-6. Η αυξημένη IL-6 είναι ένας βιοδείκτης για την υποκείμενη ανοσολογική απορρύθμιση που σχετίζεται με τη σοβαρή νόσο από COVID-19, όπως αποδεικνύεται από την έκπτωση στη κυτταρική λειτουργία των NK. Έτσι η IL-6 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα σχετιζόμενη με τον COVID-19 σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με παιδιατρικό καρκίνο (P-CA) με COVID-19 είχαν παρόμοιες συννοσηρότητες, αλλά λιγότερη συμπτωματολογία σε σύγκριση με τους A-CA, SOT και του γενικού πληθυσμού με COVID-19. Παρά το γεγονός ότι έχουν παρόμοια βαρύτητα στον COVID-19 ως ασθενείς με A-CA και SOT, ασθενείς P-CA είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα έναντι των ανοσοκατεσταλμένων αντίστοιχων ενηλίκων, αλλά παρόμοιο κίνδυνο θνησιμότητας και ανάγκη για ΜΕΘ όπως ο γενικός πληθυσμός με λοίμωξη Sars CoV-2. Αντίστοιχα οι ασθενείς SOT με COVID-19 στην τρέχουσα

μετα-ανάλυση είχαν βαθιά λεμφοπενία και υψηλότερο υπόβαθρο φλεγμονής (CRP, φερριτίνη) τη στιγμή της διάγνωσης της λοίμωξης έναντι του γενικού πληθυσμού[6].

Σύμφωνα με μια μελέτη συμπεριφοράς ασθενών με συμπαγή όγκο στην επαναμόλυνση από COVID-19, το ποσοστό επαναμόλυνσης στους ασθενείς της έρευνας ήταν 3,1% και το ποσοστό θνησιμότητας από αυτήν 34,3%[23]. Ενώ το ποσοστό υποτροπής της λοίμωξης COVID-19 στον φυσιολογικό πληθυσμό κυμαινόταν από 2,3% έως 21,4%. Περιστατικά επαναμόλυνσης θεωρήκαν θετικά τεστ PCR 28 ημέρες μετά τον αρχικό θετικό έλεγχο PCR. Έχει γίνει γνωστό ότι ο COVID-19 έχει μια πιο σοβαρή πορεία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Οι μελέτες έδειξαν ότι λίγους μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο μόλυνσης από τον COVID-19, οι ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή ήταν εξασθενημένες. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την ευαισθησία του ξενιστή σε μια δεύτερη μόλυνση ή την επανενεργοποίηση της προηγούμενης μόλυνσης. Να σημειωθεί πως οι ασθενείς της μελέτης δεν είχαν εμβολιαστεί και οι κατηγορίες κακοηθειών ήταν καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος του γαστρεντερικού σωλήνα, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του παγκρέατος, καρκίνος του ουρογεννητικού συστήματος και άλλες συμπαγείς κακοήθειες. Μεταξύ αυτών 22 λάμβαναν χημειοθεραπεία, 1 ασθενής λάμβανε στοχευμένη θεραπεία και 3 ασθενείς λάμβαναν ορμονική θεραπεία πριν από την πρώτη λοίμωξη COVID-19, ενώ δεν είχαν καθόλου ή ελάχιστοι είχαν έως μια συννοσηρότητα. Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ της τελευταίας δόσης χημειοθεραπείας και της πρώτης θετικότητας για COVID-19 PCR των ασθενών ήταν 11 (1–40) ημέρες.

Συμπερασματικά ο πιο κοινός υπότυπος καρκίνου μεταξύ των ασθενών με επαναμόλυνση σε αυτή τη μελέτη ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας κατά την επαναμόλυνση. Όπως επίσης μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας είχαν οι ασθενείς με μια επιπλέον συννοσηρότητα(π.χ. ΧΑΠ). Οι τιμές φερριτίνης και κρεατινίνης ορού στην επαναμόλυνση βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερες από την πρώτη μόλυνση. Όπως και τα επίπεδα προκαλσιτονίνης και D-διμερούς ήταν υψηλότερα κατά τη διάρκεια της επαναμόλυνσης από την πρώτη μόλυνση, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η μελέτη που έγινε από τους Terpos et al. σε ασθενείς με COVID-19, έδειξαν ότι η προκαλσιτονίνη είναι ένας κακός προγνωστικός παράγοντας[2]. Αποτέλεσμα αυτής της έρευνας ήταν να δείξει ένα από τα πρώτα προκαταρκτικά κλινικά αποτελέσματα επαναμόλυνσης COVID-19, δηλαδή την αύξηση στις τιμές της φερριτίνης και κρεατινίνης σε ασθενείς με συμπαγή καρκίνο. Οι τιμές φερριτίνης και κρεατινίνης μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της επαναμόλυνσης του COVID-19 και όχι η αιτία.

Τα χειρότερα αποτελέσματα σε ασθενείς με καρκίνο που έχουν μολυνθεί από SARS CoV-2 έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις υψηλότερου όγκου επιβάρυνσης, συγκεκριμένα, μεταξύ των καρκινικών σταδίων, μεταστατικές κακοήθειες, και επίσης, μεταξύ τύπων καρκίνου, αιματολογικές κακοήθειες και όγκους του πνεύμονα. Οι αντινεοπλασματικές θεραπείες, όπως οι κυτταροτοξικοί παράγοντες, είναι άνοσες. Ενώ οι αναστολείς σημείων ελέγχου (ICI) και η ακτινοβολία, έχουν επίσης την δύναμη επηρεασμού των ανοσολογικών αποκρίσεων[21].

Σε μια ακόμα έρευνα με σκοπό την εξακρίβωση της ασθενούς ή ισχυρής χυμικής ανταπόκρισης των ασθενών με καρκίνο, όπου ο καρκίνος του προστάτη (21,1%) ήταν ο πιο συχνός τύπος καρκίνου, ακολουθούμενο από καρκίνο του μαστού και την οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML, 15,8%), το 57,9% εμφάνισε ισχυρή ορολογική απόκριση ενώ το 42,1% έδειξε μια επίμονα ασθενή ορολογική απόκριση. Οι καρκίνοι πρώιμου σταδίου (στάδιο I ή II) ήταν πιο συχνοί (52,6%). Μέσα στην ομάδα ασθενών με καρκίνο που είχαν ισχυρή ορολογική ανταπόκριση, οι καρκίνοι προστάτη (27,3%) και μαστού (18,2%) ήταν οι πιο συχνοί. Όσον αφορά τη χημειοθεραπεία, το 72,7% αυτών των ασθενών δεν είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, ενώ το 18,2% είχε υποβληθεί στο παρελθόν και το 9,1% είχε την τελευταία συνεδρία χημειοθεραπείας εντός 14 ημερών πριν από τη θετικότητα. Περισσότεροι από τους μισούς από αυτούς τους ασθενείς (54,5%) είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, το 18,2% είχε την τελευταία τους συνεδρία ακτινοθεραπείας εντός 14 ημερών πριν από τη θετικότητα και το 36,4% ήταν ενεργά υπό ορμονοθεραπεία. Μέσα στην ομάδα ασθενών με καρκίνο που εμφάνισαν επίμονα ασθενή ορολογική απόκριση, η κατανομή μεταξύ κακοηθειών συμπαγών οργάνων (50%) και αιματολογικών κακοηθειών (50%) ήταν παρόμοιες, με την AML να είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου (37,5%), ακολουθούμενο από καρκίνο του ορθού (25%). Σε ασθενείς με κακοήθειες συμπαγών οργάνων, αναφέρθηκε ίσο ποσοστό καρκίνων πρώιμου (50%) και όψιμου (50%) σταδίου. Οι μισοί από τους ασθενείς είχαν καρκίνο του ορθού (50%), το 25% είχε καρκίνο του μαστού, το 25% είχε καρκίνο του προστάτη και το 50% είχε τεκμηριωμένες μεταστάσεις (εγκέφαλος-ασθενής 8, πνεύμονας και συκώτι). Η πλειοψηφία (87,5%) των ασθενών με καρκίνο που παρουσίασε μια επίμονα ασθενή ορολογική απόκριση είχε προηγουμένως αντιμετωπίσει χημειοθεραπεία. Ενώ η ύπαρξη μεταστατικού ή όψιμου σταδίου ασθένειας φάνηκε να μην σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενούς ορολογικής απόκρισης. Επίσης παρόλο που η AML ήταν ο πιο συχνός τύπος καρκίνου μεταξύ ογκολογικών ασθενών με αδύναμη ορολογική ανταπόκριση, δεν βρέθηκε σημαντική στατιστική συσχέτιση μεταξύ κακοήθειας αιματολογικού, μεταστατικού ή όψιμου σταδίου και ανάπτυξη αδύναμης απόκρισης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο καρκίνος του προστάτη καθώς σε αυτόν εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό ο υποδοχέας του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης 2 (ACE2) και η πρωτεάση διαμεμβρανικής σερίνης 2. Αυτές είναι κρίσιμες για την είσοδο του SARS-CoV-2 στο κύτταρο και όπως ειπώθηκε εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη, καθιστώντας αυτά τα κύτταρα ευάλωτα στη μόλυνση από SARS-CoV-2. Είναι πιθανό ότι η ακτινοβολία πυροδότησε τον κυτταρικό ανοσογονικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων του προστάτη (δυσνητικά μολυσμένα με SARS-CoV-2), που επέτρεψε την ανάπτυξη μιας πρώιμης έμφυτης ανοσοαπόκρισης με βάση τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, που είναι περισσότερα ραδιοανθεκτικό από άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού, και την ανάπτυξη προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης που σχετίζεται με τον SARS-CoV-2[21].

Από την έναρξη της πανδημίας COVID-19, ασθενείς με καρκίνο, ιδιαίτερα εκείνοι με καρκίνο του πνεύμονα και αιματολογικές κακοήθειες, φάνηκε να έχουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τον γενικό πληθυσμό. Γι'αυτό αξίζει να αναφερθεί σε αυτή την μελέτη κι η επίδραση της νόσου και στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Σύμφωνα με την έρευνα του Provençio et al. στόχος ήταν ο προοπτικός προσδιορισμός του οροεπιπολασμού σε μη επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο στον πνεύμονα κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας, η επιμονή της ανοσίας, προστασίας ή έλλειψη αυτής κατά την επαναμόλυνση και την επίδραση των θεραπειών στη διατήρηση ή την απώλεια της ανοσίας[24]. Γι'αυτό χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις τους ένα kit ενζυμικής ανοσοπροσοφητικής δοκιμασίας (ELISA) από τη NovaLisa της οποίας τα αντισώματα στοχεύουν το ανασυνδυασμένο αντιγόνο N του νουκλεοκαψιδίου του SARS-CoV-2(που δεν επηρεάζεται από τους εμβολιασμούς που αυξάνουν τα επίπεδα του αντισώματος κατά της ακίδας)[25]. Μελετήθηκαν χίλιοι πεντακόσιοι ασθενείς, η ηλικία των οποίων κυμαινόταν μεταξύ 26 και 89 ετών. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει το δημογραφικά χαρακτηριστικά τόσο στο συνολικό δείγμα όσο και με ορολογικό αποτέλεσμα. Οι κατανομές ηλικίας και φύλου ήταν παρόμοιες στα δύο είδη ορολογικών αποτελεσμάτων, χωρίς στατιστικά ανιχνεύσιμες διαφορές (δοκιμή Kruskal-Wallis $P=0,139$, και $\chi^2 P=0,791$, αντίστοιχα).

Characteristics	All (n=1,500)	Positive (n=128)	Negative (n=1,372)	P (overall)
Age, mean (SD)	65.7 (9.30)	66.2 (9.06)	65.6 (9.38)	0.188
Age, median [IQR]	66.0 [60.0, 72.0]	67.0 [61.0, 73.0]	66.0 [60.0, 72.0]	0.139
Sex, n (%)				0.791
Male	1,020 (68.0)	90 (70.3)	930 (67.7)	
Female	480 (32.0)	38 (29.7)	442 (32.3)	

SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

Πίνακας 3: Δημογραφικά χαρακτηριστικά συνολικού δείγματος και ορολογικό αποτέλεσμα

Από τους 1.500 ασθενείς που μελετήθηκαν, οι 128 ήταν οροθετικοί, αντιπροσωπεύοντας συνολικό επιπολασμό οροθετικότητας 8,5% (95% CI: 7,2–10,1%), το οποίο είναι υψηλό σε σύγκριση με άλλες έρευνες στις οποίες είναι συνήθως περίπου 5%. Επίσης στον παρακάτω πίνακα 4 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που παρουσίασαν την οροθετικότητα.

Ένας δεύτερος προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 4,5 μήνες αργότερα σε 104 από τους αρχικά οροθετικούς ασθενείς (81%) καθώς 24 ασθενείς απεβίωσαν λόγω εξέλιξης της νόσου του καρκίνου και ένας οφειλόταν στην λοίμωξη Sars CoV2.

Positive IgG determination	N=128 (%)
Symptoms at diagnosis	
Asymptomatic	69 (53.9)
Symptomatic	59 (46.1)
Smoking habit	
Former smoker (≥ 1 year)	80 (62.5)
Smoker	29 (22.7)
Never smoker (≤ 100 cigarettes/lifetime)	15 (11.7)
Unknown	4 (3.1)
PS (ECOG)	
0	35 (27.3)
1	77 (60.2)
2	13 (10.2)
3	2 (1.6)
4	1 (0.8)
Histology	
SCLC	11 (8.6)
NSCLC	117 (91.4)
Adenocarcinoma	76 (64.7)
Squamous	33 (28.5)
Others	8 (6.8)
Number of cancer treatment lines	
1	2 (1.6)
2	51 (39.8)
3	24 (18.8)
4	10 (7.8)
Other	7 (5.5)
PS, performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SCLC, small-cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer.	

Πίνακας 4: Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών με θετικό πρώτο IgG προσδιορισμό

Στον δεύτερο προσδιορισμό, δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα IgG στο 30,8% (32/104) των ασθενών.

Ο Πίνακας 5 συγκρίνει τους δύο πληθυσμούς που μελετήθηκαν: αυτούς οι οποίοι διατήρησαν τα αντισώματα τους στον δεύτερο προσδιορισμό έναντι αυτών που τα έχασαν. Βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της λοίμωξης και της ανάγκης για νοσηλεία ($P=0,032$), τη παρουσία συμπτωμάτων στη διάγνωση ($P=0,02$), ανάμεσά τους πυρετός ($P=0,005$) και ρινική συμφόρηση ($P=0,005$), και της επιμονής της ανοσίας στον δεύτερο προσδιορισμό 4,5 μήνες αργότερα. Καμία άλλη μεταβλητή δεν συσχετίστηκε με απώλεια Ab, ακόμη και όταν συγκρίνονται συνολικά θεραπείες που χορηγούνται ή με ομαδική ανοσοθεραπεία (IO) έναντι άλλων θεραπειών. Στο 47% των ασθενών ($n=49$), μια αύξηση των Abs

παρατηρήθηκε στον δεύτερο προσδιορισμό σε σύγκριση με τον πρώτο, χωρίς να έχει υπάρξει επαναμόλυνση. Η διακύμανση στις τιμές IgG ήταν 0,5 [μέση τιμή 0,5 (IQR, -0,2 έως 1,2)] ωστόσο δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε οποιαδήποτε από τις παραμέτρους που αναλύθηκαν μεταξύ των ασθενών που αύξησαν τα αντισώματά τους και εκείνους που τα διατήρησαν (Πίνακας 5).

Characteristics	Loss of IgG (n=32)	No loss of IgG (n=72)	P value
Symptoms at diagnosis, n (%)			0.022*
Asymptomatic	23 (71.9)	35 (48.6)	
Symptomatic	9 (28.2)	37 (51.4)	
Age, median (SD)	67.0 (9.5)	64.3 (9.2)	0.090
Sex, n (%)			0.944
Male	22 (68.8)	49 (68.1)	
Female	10 (31.3)	23 (31.9)	
Smoking habits, n (%)			0.759
Active smoker	5 (15.6)	9 (12.5)	
Former smoker (≥1 year)	20 (62.5)	46 (63.9)	
Never smoker (≤100 cigarettes/lifetime)	5 (15.6)	15 (20.8)	
ECOG, n (%)			0.680
0	8 (25.0)	23 (31.9)	
1	22 (68.8)	43 (59.7)	
2	6 (8.3)	2 (6.3)	
Histology, n (%)			0.222
Adenocarcinoma	23 (71.9)	40 (55.6)	
Squamous	6 (18.8)	17 (23.6)	
Undifferentiated/NOS	2 (6.3)	2 (2.8)	
Others	0 (0.0)	4 (5.6)	
Symptoms related to COVID, n (%)			
Fever	4 (12.5)	29 (40.3)	0.005*
Dyspnea	5 (15.6)	21 (29.2)	0.141
Dry cough	6 (18.8)	19 (26.4)	0.400
Myalgia	4 (12.5)	7 (9.7)	0.671
Anosmia	3 (9.4)	5 (6.9)	0.668
Fatigue	1 (3.1)	6 (8.3)	0.328
Dysgeusia	2 (6.3)	4 (5.6)	0.889
Diarrhea	0 (0.0)	4 (5.6)	0.174
Nasal congestion	4 (12.5)	31 (43)	0.005*
Headache	0 (0.0)	3 (4.1)	0.241
Sore throat	0 (0.0)	2 (2.8)	0.341
Congestion	0 (0.0)	1 (1.4)	0.503
Driver mutation presented	49 (68.1)	26 (81.3)	0.166

Πίνακας 5: Βασικά χαρακτηριστικά οροθετικών ασθενών σε δεύτερο προσδιορισμό

Cancer treatment received	55 (79.7)	41 (69.5)	0.183
CT	30 (43.5)	28 (47.6)	0.207
IO	31 (44.9)	17 (28.8)	0.079
Hospitalization required for COVID-19	6 (18.8)	29 (40.3)	0.032*
Complications due to COVID-19	7 (21.9)	17 (23.6)	0.783
Pneumonia	6 (18.8)	14 (19.4)	0.934
Secondary infections	0 (0.0)	2 (2.8)	0.341
Respiratory insufficiency	6 (18.8)	10 (13.9)	0.526
Respiratory distress	2 (6.3)	2 (2.8)	0.602
Myocarditis	1 (3.1)	0 (0.0)	0.132
Heart failure	0 (0.0)	1 (1.4)	0.503
Coagulopathy	0 (0.0)	1 (1.4)	0.503
ARDS	2 (6.3)	1 (1.4)	0.172
Acute kidney injury	1 (3.1)	2 (2.8)	0.922
Treatment delayed due to COVID-19	5 (15.6)	16 (22.2)	0.733

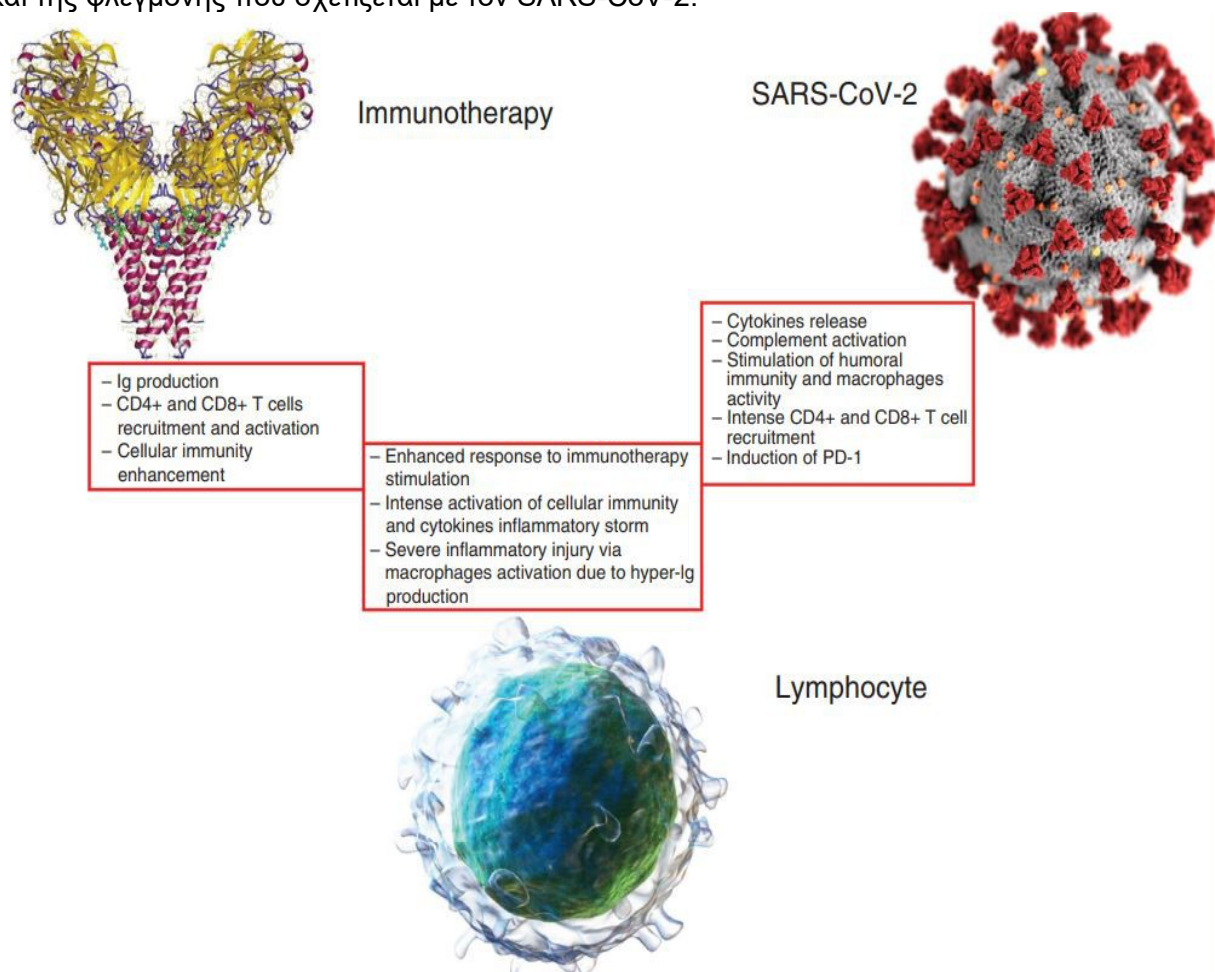
*, P<0.05. SD, standard deviation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CT, chemotherapy; IO, immunotherapy; COVID-19, coronavirus disease 2019; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

Πίνακας 5(συνέχεια): Βασικά χαρακτηριστικά οροθετικών ασθενών σε δεύτερο προσδιορισμό

Ωστόσο δεν έγινε σαφές εάν ο χαμηλός αριθμός επαναμολύνσεων στους οροθετικούς ασθενείς οφειλόταν στα επίπεδα Ab, τα οποία μάλιστα αυξήθηκαν στο 47% των ασθενών στον επανέλεγχο, ή στην κυτταρική τους ανοσία, η οποία δεν δοκιμάστηκε, αλλά μπορεί να σταθεί σαν εξήγηση. Έτσι σύμφωνα με τα παραπάνω, δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ των θεραπειών που χορηγούνται και της απώλειας της ανοσίας έναντι του ιού, καθώς οι ασθενείς που βρέθηκαν οροθετικοί στον επανέλεγχο ήταν υπό ενεργή θεραπεία για τον καρκίνο. Αλλά, βρέθηκε μια σχέση μεταξύ της επιμονής της ανοσίας και της σοβαρότητας της λοίμωξης, όπως παρατηρείται και στον γενικό πληθυσμό[24]. Έχει καθιερωθεί καλά στη βιβλιογραφία ότι η οροθετικότητα των αντισωμάτων κατά του SARS-Cov2 μετά τις λοιμώξεις από τον COVID-19 σε συμπαγείς όγκους είναι παρόμοια με γενικού πληθυσμού[25]. Αλλά υπάρχουν εξαιρέσεις σε αυτό, για παράδειγμα οι Cabezón-Gutiérrez et al. βρήκαν καρκινοπαθείς να έχουν πιο ισχυρή ανοσολογική απόκριση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (31,4% έναντι 10%) και η Ladoire et al. βρήκε μεγαλύτερη αύξηση της οροθετικότητας μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου κύματος της πανδημίας στη Γαλλία εργαζομένων στον τομέα της υγείας σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τα πιο αυστηρά μέτρα για τον έλεγχο του COVID σε ασθενείς με καρκίνο και από την μεγαλύτερη έκθεση των εργαζομένων στον τομέα της υγείας σε ασθενείς με COVID[25].

4. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ Sars CoV-2

Λαμβάνοντας υπόψη τις ανοσολογικές πτυχές της λοίμωξης SARS-CoV-2 και των επιπτώσεων που ασκούνται από τους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (ICI) στο ανοσοποιητικό σύστημα, έχει ενδιαφέρον η διερεύνηση πιθανών επιπτώσεων της εξάπλωσης του ιού για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ανοσοθεραπείας, καθώς ενέχει τον κίνδυνο ανάπτυξης παρενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (irAE). Κύριος λόγος ανησυχίας είναι η πνευμονίτιδα, καθώς ο COVID-19 χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονή των πνευμόνων, αλλά πνευμονική φλεγμονή προκαλείται και από την ανοσοθεραπεία. Έτσι έχει ενδιαφέρον η διερεύνηση πιθανών συνεργιστικών επιπτώσεων της θεραπείας ανοσοθεραπείας και της φλεγμονής που σχετίζεται με τον SARS-CoV-2.



Συνοπτικά, η πρώτη φάση του COVID-19 καθοδηγείται από ιογενή είσοδο και εισβολή, φλεγμονώδη ερεθίσματα, έντονη απόπτωση και πυρόπτωση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η IL-1 και η IL-6 φαίνεται να είναι οι πιο εμπλεκόμενες φλεγμονώδεις ουσίες. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν την ιογενή λοίμωξη χωρίς να

αναφέρουν κανένα σύμπτωμα. Τα μαζικά εξουδετερωτικά αντισώματα που προκύπτουν, η λειτουργία των οποίων είναι η αναστολή της εξάπλωσης του ιού, χαρακτηρίζει τη δεύτερη φάση, αλλά μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τον τραυματισμό των πνευμόνων. Η αξονική τομογραφία επιβεβαιώθηκε ως αποτελεσματικό και ευαίσθητο διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση πρόωρης φλεγμονώδους βλάβης πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων. Παρόλο που τα T κύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο και την καταστολή της εξάπλωσης του ιού, μπορούν να επιδεινώσουν τα φλεγμονώδη συμβάντα και τα CD8+ T κύτταρα είναι ο κύριος ανιχνεύσιμος φαινότυπος. Προηγούμενη έκθεση στον CoV μπορεί να ευθύνεται για πιο σοβαρή πνευμονική βλάβη, εξηγώντας έτσι τη μεγαλύτερη βλάβη που παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η βλάβη που σχετίζεται με τον SARS-CoV-2 οφείλεται κυρίως στη φλεγμονή. Οι περισσότερες σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 είναι πιθανό να αντανακλούν ένα σύνδρομο καταιγίδας κυτοκινών που οδηγεί σε χειρότερη πρόγνωση.

Όπως περιγράφηκε και παραπάνω, υψηλότερο D-διμερές, χαμηλότερη λευκωματίνη, υψηλότερος αριθμός ουδετερόφιλων μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με καρκίνο, για παράδειγμα σε περίπτωση σημαντικής ηπατικής συμμετοχής. Υψηλότερη ηλικία, υψηλότερη LDH, υψηλότερη καρδιακή τροπονίνη I, κινάση κρεατίνης, υψηλότερη φερριτίνη ορού, κρεατινίνη και προκαλσιτονίνη συνδέονται με κίνδυνο θανάτου [1,2].

Ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί και οι επιρροές που ασκούνται από την ανοσοθεραπεία (ICI) δεν είναι πλήρως κατανοητές. Μπορεί να γίνει η υπόθεση ότι η ιογενής λοίμωξη θα μπορούσε να αυξήσει την ανοσοαντιδραστικότητα αφού η PD-1 μπορεί να προκληθεί υπερβολικά από ιογενή μόλυνση, ενισχύοντας την απόκριση στα αντισώματα αντι-PD-1/anti-PD-L1 [11,13]. Αντίστοιχα με την λοίμωξη COVID-19 όπου συμβαίνει μεγάλη αύξηση στα CD8+ T κύτταρα, συμβαίνει και με την ανοσοθεραπεία καθώς διεγείρει πρώτα την αύξηση των T κυττάρων, κυρίως με φαινότυπο CD8+. Τα κύτταρα Treg εμπλέκονται στον COVID-19 και η αναστολή τους κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας μπορεί να ευθύνεται από την υπερενεργοποίηση των CD8+ T κυττάρων. Συγκεκριμένα, η ICI μπορεί να προκαλέσει επανενεργοποίηση κυτοκινών όπου εμπλέκονται και ορισμένοι μεσολαβητές, ιδιαίτερα οι ιντερλευκίνες σε έναν φλεγμονώδη καταρράκτη και πνευμονική βλάβη κατά τη διάρκεια του COVID-19. Επιπλέον, η ICI αυξάνει τη χυμική απόκριση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Έτσι η υπερπαραγωγή των ειδικών αντισωμάτων IgG μετά από SARS-CoV και την ανοσοθεραπεία ανοίγει μια δίοδο για πιο σοβαρή φλεγμονή των πνευμόνων μέσω της διέγερσης των μακροφάγων. Ωστόσο στους καρκινοπαθείς ο φαινότυπος M2 είναι επαναλαμβανόμενος και ενισχύει την διεισδυτικότητα [1].

Immune cells	Effects exerted by immunotherapy
Humoral immunity	Hyperproduction of immunoglobulins
CD8 ⁺ and CD4 ⁺ T	Recruitment of CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells typically occurs during immunotherapy treatment
Natural killer cells	Immunotherapy strengthens natural killer activity

Πίνακας 6: Πληροφορίες σχετικά με ανοσολογικές αλλαγές που δυνητικά επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση στον SARS-CoV κατά τη θεραπεία ανοσοθεραπείας

4.1 Επιδράσεις ανοσοθεραπείας στο ανοσοποιητικό σύστημα

Η ανοσοθεραπεία επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς τα κύρια εγκεκριμένα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα σχετίζονται με την αντικυτταροτοξική πρωτεΐνη-4 (CTLA-4) που σχετίζεται με τα λεμφοκύτταρα T (CTLA-4 ή CD152), με τον αντιπρογραμματισμένο συνδέτη θανάτου 1 (PD-L1, ή CD274 ή B7 ομόλογο 1, B7-H1) και το κύτταρο πρωτεΐνης θανάτου 1 (PD 1 ή CD279). Το CTLA-4 εκφράζεται από λεμφοκύτταρα CD4⁺ και CD8⁺ και είναι ανταγωνιστής του CD28 για την συνδιέγερση των υποδοχέων των T-κυττάρων (B7-1 ή CD80 και B7-2 ή CD86) κατά τις πρώτες φάσεις της ανοσολογικής απόκρισης. Καθώς επίσης αναστέλλει τη μεσολαβούμενη φλεγμονή των T κυττάρων με καταστολή της IL-2. Η ίδια η IL-2 επάγει την έκφρασή της σε πρώιμα T κύτταρα, ενώ εκφράζεται συστατικά στην πρωτεΐνη 3 (FoxP3)+ Treg. Το CTLA-4 μειώνει έτσι τη δραστηριότητα των T κυττάρων και συμβάλλει στην ανοσοκαταστολή που προκαλείται από το Treg. Το PD-1 εκφράζεται από πολλούς κυτταρικούς φαινότυπους, όπως λεμφοκύτταρα B και T, δενδρική κύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά, επιθηλιακά, μυϊκά και τροφοβλαστικά κύτταρα, ενώ το PD-2 μπορεί να ανιχνευθεί κατά την αντιγονοπαρουσίαση στα κύτταρα και σε ενεργοποιημένα CD4⁺ T κύτταρα. Το πρώτο έχει πολύ πιο σημαντικό ρόλο και είναι ευρύτερα εμπλεκόμενα στη στόχευση θεραπειών σε σχέση με το τελευταίο. Η δέσμευση του PD-1 στο PD-L1 και στο PD-L2 μειώνει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και την παραγωγή κυτοκινών. Η έκφραση του PD-1 σε πρώιμα T κύτταρα απαιτεί ενεργοποίηση του υποδοχέα T κυττάρων (TCR) παρουσία επίμονης διέγερσης που προκαλείται από αντιγόνα και, σε αντίθεση με το CTLA-4, διατηρείται κατά τη διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης και στον καρκίνο. Ακόμη και αν η έκφραση του PD-1 στοχεύει στην αναστολή των T κυττάρων, αντανάκλα τον βαθμό της δυναμικής της δραστηριοποίησης των T-κυττάρων. Τόσο σε σχετιζόμενους με ιούς όσο και σε μη σχετιζόμενους με ιούς καρκίνους, ο εμπλουτισμός T κυττάρων που εκφράζει το PD-1 προβλέπει καλύτερο αποτέλεσμα μετά τη θεραπεία με αντι-PD-1 [1].

Έτσι σύμφωνα με τα παραπάνω τα στεροειδή (CCS) δεν συνιστώνται στην αντιμετώπιση του COVID-19 καθώς μειώνουν την καταπολέμηση του ιού. Είναι εύλογο να διαφοροποιηθεί η θεραπεία ICI κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης πανδημίας σε αυτούς τους ασθενείς, αποτρέποντας τον κίνδυνο μετάδοσης και την υπερβολική ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης με τη θεραπεία ICI. Αφού μέχρι σήμερα, τα δεδομένα που αφορούν

τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λοίμωξης SARS-CoV-2 και της ανοσοθεραπείας είναι ελλιπή. Συνιστάται η επιτήρηση της ιικής αποβολής, καθώς ο ιός εξαλείφεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την οξεία φάση, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν CCS [1].

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τον Δεκέμβριο του 2019, ο κόσμος αντιμετωπίζει την αυξανόμενη έκτακτη ανάγκη της εξάπλωσης του νέου κοροναϊού SARS-CoV-2 και το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο που προκαλεί η νόσος του κορωνοϊού 19 (COVID-19) έχει γίνει μια πρόκληση για την παγκόσμια υγειονομική περίθαλψη. Ωστόσο οι ασθενείς με κακοήθειες είναι μια από τις ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού εξαιτίας της ήδη εξασθενημένης κατάστασης του ανοσοποιητικού τους λόγω της ίδιας της ασθένειας αλλά και των θεραπειών αντιμετώπισής της. Η χρόνια φλεγμονή που προάγει τον όγκο και η ανοσοεπιτήρηση του καρκίνου πιθανώς συνυπάρχουν στο μικροπεριβάλλον του όγκου παρόλο που έχουν αντίθετα αποτελέσματα. Αν και αποδεικνύεται ότι η χρόνια φλεγμονή είναι βασικά ένας προαγωγέας όγκου, η ανοσορύθμιση μπορεί επίσης να έχει αντικαρκινικά αποτελέσματα. Οι μελέτες έδειξαν ότι λίγους μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο μόλυνσης από τον COVID-19, οι ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή ήταν εξασθενημένες. Καθώς η κατανόησή μας για το COVID-19 εξελίσσεται, αυτό γίνεται φανερό ότι υπάρχουν δύο φάσεις της νόσου, μια αρχική ανοσοκατασταλτική κατάσταση που επιτρέπει την αναπαραγωγή του ιού από μια υπερφλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί σε επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας και μια δεύτερη διαφυγής του ιού από την ανοσολογική επιτήρηση. Αποδεικνύεται τόσο από την καταστολή των κυττάρων NK όσο και την εξάντληση των CD8+ T κυττάρων σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια [6]. Ως εκ τούτου, η μείωση της ανοσολογικής απόκρισης στη μόλυνση θα μπορούσε δυνητικά να επιτρέψει την ανεξέλεγκτη αντιγραφή του ιού και την κλινική εξέλιξη σε σοβαρή νόσο. Δεδομένης αυτής της παθοφυσιολογίας, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρό COVID-19 [6]. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την ευαισθησία του ξενιστή με κακοήθεια σε μια δεύτερη μόλυνση ή την επανενεργοποίηση της προηγούμενης μόλυνσης [23]. Κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, διαχρονική αξιολόγηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και φλεγμονωδών δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των LDH, CRP και IL-6 μπορεί να βοηθήσουν τον εντοπισμό περιπτώσεων με δυσοίωνα πρόγνωση ώστε να παρέμβουν έγκαιρα προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα. Βιοδείκτες, όπως υψηλή προκαλσιτονίνη ορού και φερριτίνη έχουν εμφανιστεί επίσης ως κακοί προγνωστικοί παράγοντες [2]. Η αυξημένη IL-6 είναι ένας βιοδείκτης για την υποκείμενη ανοσολογική απορρύθμιση που σχετίζεται με τη σοβαρή νόσο από COVID-19, όπως αποδεικνύεται από την έκπτωση στη κυτταρική λειτουργία των NK. Έτσι η IL-6 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα σχετιζόμενη με τον COVID-19 σε νοσηλευόμενους ασθενείς [6]. Ένα από τα πρώτα προκαταρκτικά κλινικά αποτελέσματα επαναμόλυνσης COVID-19 είναι η αύξηση στις τιμές της φερριτίνης και κρεατινίνης σε ασθενείς με συμπαγή καρκίνο. Οι τιμές φερριτίνης και κρεατινίνης μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της επαναμόλυνσης του COVID-19 και όχι η αιτία [2]. Έτσι μπορούμε να βασιστούμε σε μερικά μέσα για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της λοίμωξης όπως

λεμφοπενία, υψηλότερος αριθμός αιμοσφαιρίων και υψηλότερος αριθμός ουδετερόφιλων, σε συνδυασμό με μη ειδικούς δείκτες, όπως χαμηλότερη λευκωματίνη, υψηλότερος χρόνος προθρομβίνης και υψηλότερο D-διμερές, που συνήθως μεταβάλλονται σε καρκινοπαθείς, είναι προγνωστικοί παράγοντες χειρότερης έκβασης κατά τη διάρκεια του COVID-19 [13]. Ωστόσο παραμένει ασαφές γιατί πολλοί μολυσμένοι ασθενείς με όγκους παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν μόνο ήπια συμπτώματα, ενώ προηγουμένως υγιή άτομα μπορεί να αναπτύξουν μια θανατηφόρα λοίμωξη[8].

Επιπλέον σύμφωνα με τα ευρήματα δεν φαίνεται η ακτινοθεραπεία να σχετίζεται με κακή έκβαση των ασθενών με Covid-19, όπως αντιθέτως γίνεται σε εκείνους που είχε χορηγηθεί χημειοθεραπεία. Ίσως αυτό εξηγείται καθώς η επίδραση της ακτινοβολίας των καρκινικών κυττάρων έχει άμεση δράση στο DNA των καρκινικών κυττάρων και έμμεση δράση σε άλλα ενδοκυτταρικά άτομα και μόρια. Η ακτινοβολία έχει επίσης μη στοχευμένες επιδράσεις σε μη ακτινοβολημένα κύτταρα (όπως λεμφοκύτταρα) που βρίσκονται κοντά σε ακτινοβολημένα κύτταρα και σε μη ακτινοβολημένους ιστούς που βρίσκονται έξω από το πεδίο ακτινοβολίας (αποσκοπικό φαινόμενο) [21]. Ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί ανοσοθεραπεία, υπήρξε δυσκολία στη διάκριση των τοξικοτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία αυτή από τις κλινικές εκδηλώσεις του COVID-19 [20]. Αν και τα δεδομένα που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λοίμωξης SARS-CoV-2 και της ανοσοθεραπείας είναι ελλιπή. Ωστόσο με την λοίμωξη Covid 19 συμβαίνει μεγάλη αύξηση στα CD8+ T κύτταρα, όπως συμβαίνει και με την ανοσοθεραπεία καθώς διεγείρει πρώτα την αύξηση των T κυττάρων, κυρίως με φαινότυπο CD8+. Τα κύτταρα Treg εμπλέκονται στον COVID-19 και η αναστολή τους κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας μπορεί να ευθύνεται από την υπερενεργοποίηση των CD8+ T κυττάρων. Συγκεκριμένα, η ICI μπορεί να προκαλέσει επανενεργοποίηση κυτοκινών όπου εμπλέκονται και ορισμένοι μεσολαβητές, ιδιαίτερα οι ιντερλευκίνες σε έναν φλεγμονώδη καταρράκτη. Επιπλέον, η ICI αυξάνει τη χυμική απόκριση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Έτσι η υπερπαραγωγή των ειδικών αντισωμάτων IgG μετά από SARS-CoV και την ανοσοθεραπεία ανοίγει μια δίαυλο για πιο σοβαρή φλεγμονή των πνευμόνων μέσω της διέγερσης των μακροφάγων. Η αναστολή των υποδοχέων Fc σε μακροφάγα μπορεί να αποτελέσει πηγή έρευνας για σοβαρή πνευμονίτιδα που εμφανίζεται σε ασθενείς με COVID-19 που λαμβάνουν ή όχι λήψη ανοσοθεραπείας[1]. Ωστόσο στους καρκινοπαθείς ο φαινότυπος M2 είναι επαναλαμβανόμενος και ενισχύει την διεισδυτικότητα κι αυτό επιτάσσει την προσοχή μας στην ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοθεραπείας και νόσηση από Sars CoV2[1]. Επίσης στον καταρράκτη κυτοκινών που αναφέρθηκε ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της IL-6, η οποία αυξάνεται κατά την περίοδο νόσησης πόσο μάλλον με την ανοσοθεραπεία και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου. Η IL-6 συμμετέχει στην ανάπτυξη της «καταιγίδας κυτοκινών» σε σοβαρή λοίμωξη COVID-19 ασθενών με καρκίνο [19] και έχει κύριο ρόλο προαγωγής του όγκου

καθώς ενεργοποιεί την οδό IL-6/JAK/STAT και επάγει τις διηθητικές και αγγειογενετικές ιδιότητες του καρκίνου μέσω αλληλεπιδράσεων με άλλες κυτοκίνες [14].

Σύμφωνα με τις μελέτες που παρουσιάστηκαν στην παραπάνω ενότητα η θνησιμότητα για ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (HM) που νοσούν από COVID-19 ήταν 37% [22] καθώς συχνά εκδηλώνουν εξασθενημένη έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, η οποία μπορεί θεωρητικά να θέσει σε κίνδυνο την απόκριση στη μόλυνση από SARS-CoV-2 [3]. Μια μελέτη από αυτές έδειξε σημαντικά μειωμένα ποσοστά κλασικών μονοκύτταρων, ανοσορυθμιστικών NK κυττάρων, διπλών θετικών T κυττάρων και B κυττάρων, σε σύγκριση με ασθενείς με COVID-19 χωρίς HM [3]. Μια άλλη μελέτη απέδειξε πως ασθενείς με λεμφώματα, πολλαπλό μυέλωμα και μυελοειδή νεοπλασμάτα είχαν ισάξια ορολογική μη ανταπόκριση. Ωστόσο, η ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με απουσία ορομετατροπής έλαβαν χημειοανοσοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ή βρίσκονταν σε ενεργό θεραπεία την περίοδο νόσησης από COVID-19. Ενώ ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία ή χημειοανοσοθεραπεία εντός ενός έτους από την νόσηση είχαν ορομετατραπεί. Ο μηχανισμός για αυτήν τη μειωμένη ορομετατροπή δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά η μελέτη μας δείχνει ότι η ανοσολογική δυσλειτουργία με τη μεσολάβηση της θεραπείας μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Έτσι η χημειοανοσοθεραπεία συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής, ενώ η ανοσοθεραπεία ήταν οριακής σημασίας. Συμπερασματικά ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 στο 69% των ασθενών με HM [22].

Όσον αφορά τα ειδικά αντισώματα έναντι του νουκλεοκαψιδίου SARS-CoV-2 (N) και τα αντιγόνα ακίδας (S), μετά το πέρας της νόσησης από Covid-19, τα μέσα επίπεδα αντι-N και αντι-S-Ab ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με HM και ελέγχου, και μοιράστηκαν την ίδια συμπεριφορά, με τα επίπεδα anti-N Ab να μειώνονται στους +6 μήνες και το anti-S-Ab να παραμένουν σταθερά. Ωστόσο οι ρυθμοί ορομετατροπής ήταν χαμηλότεροι στους ασθενείς με HM από ότι στους ελέγχους αλλά οι τίτλοι του anti-N-Ab ήταν ομοίομορφα υψηλότεροι σε ασθενείς με HM, καθώς είχαν εκδηλώσει μεγαλύτερη σοβαρότητα κλινικών συμπτωμάτων αυτοί οι ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε να υπάρχουν διαφορές στα μέσα επίπεδα Ab μεταξύ ασθενών HM και μαρτύρων τόσο για αντι-N όσο και για αντι-S Ab στους 3 και 6 μήνες, υποδεικνύοντας παραδόξως ότι γενικά οι ασθενείς με HM είναι ικανοί να δημιουργήσουν μια ισχυρή χυμική ανοσολογική απόκριση διάρκειας τουλάχιστον αρκετών μηνών. Ωστόσο, οι ασθενείς με HM έδειξαν ένα ευρύ φάσμα των επιπέδων Ab, και περίπου το ένα τρίτο αυτών των ασθενών απέτυχε να ορομετατραπεί στο χρονικό σημείο του ενός μήνα [3]. Επίσης πάλι αποδεικνύεται η επιρροή της θεραπείας στην ορομετατροπή καθώς ασθενείς με λέμφωμα, που είχαν λάβει rituximab, το οποίο προκαλεί παρατεταμένη εξάντληση των B-κυττάρων, εντός 6 μηνών πριν από τον COVID-19 απέτυχαν να παράγουν αντι-N και ιδιαίτερα αντι-S-Ab [4]. Αλλά και πέρα από την χορηγούμενη θεραπεία, ασθενείς με λέμφωμα

παρουσίαζαν μέσα επίπεδα Ab και ποσοστών ορομετατροπής χαμηλότερα σε σχέση με άλλους ασθενείς με HM[3,4]. Ωστόσο η ακριβής ποσοτικοποίηση της δραστηριότητας και δυναμικής εξουδετέρωσης του SARS-CoV-2, καθώς και η κλινική του συσχέτιση με την απόκριση αντισωμάτων σε ασθενείς με HM μολυσμένους με SARS-CoV-2 και τις θεραπείες τους, δεν έχει διερευνηθεί τόσο λεπτομερώς ακόμη.

Όσον αφορά τους συμπαγείς όγκους οι διαφορές μεταξύ των ανοσοκατεσταλμένων με συμπαγή όγκο, ανηλίκων και ενηλίκων, και του γενικού πληθυσμού μετά τον COVID-19 απέδειξαν πως οι ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT) με COVID-19, οι οποίοι είχαν περισσότερες συννοσηρότητες παρουσίασαν υψηλότερη θνησιμότητα παρά το γεγονός ότι είχαν παρόμοια βαρύτητα της νόσου έναντι του γενικού πληθυσμού με COVID-19. Ενήλικοι ασθενείς με καρκίνο (A-CA) με COVID-19 είχαν επίσης περισσότερες συννοσηρότητες και υψηλότερη θνησιμότητα από τον γενικό πληθυσμό με COVID-19. Τη στιγμή της διάγνωσης του COVID-19, τόσο η A-CA όσο και οι ασθενείς με SOT είχαν παρόμοια επίπεδα αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και λεμφοπενία, παρά τα υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης και d-διμερών από τον γενικό πληθυσμό με COVID-19. Επίσης ασθενείς SOT με COVID-19 είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα IL-6, κάτι που υποδεικνύει την ανοσολογική απορρύθμιση που σχετίζεται με τη σοβαρή νόσο από COVID-19, όπως αποδεικνύεται από την έκπτωση στη κυτταρική λειτουργία των NK. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με παιδιατρικό καρκίνο (P-CA) με COVID-19 είχαν παρόμοιες συννοσηρότητες, αλλά λιγότερη συμπτωματολογία σε σύγκριση με τους A-CA, SOT και του γενικού πληθυσμού με COVID-19. Ωστόσο ασθενείς P-CA είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα έναντι των ανοσοκατεσταλμένων αντίστοιχων ενηλίκων, αλλά παρόμοιο κίνδυνο θνησιμότητας και ανάγκη για ΜΕΘ όπως ο γενικός πληθυσμός με λοίμωξη Sars CoV-2[6].

Μια ακόμη έρευνα των Esperança-Martins, Gonçalves, Soares-Pinho et al.[21]στην οποία συγκρίνονται η οξεία μυελογενής λευχαιμία και κακοήθειες συμπαγών όγκων, κατέληξαν πως η χημειοθεραπεία καταδικάζει σε ασθενής ανοσολογική απόκριση τους καρκινοπαθείς, όπως επίσης βρέθηκε πως η ύπαρξη μεταστάσεων ή όψιμου σταδίου δεν προοικονομεί την ασθενή απόκριση. Συγκεκριμένα μέσα στην ομάδα ασθενών με καρκίνο που είχαν ισχυρή ορολογική ανταπόκριση, οι καρκίνοι προστάτη (27,3%) και μαστού (18,2%) ήταν οι πιο συχνοί. Στην ομάδα ασθενών με καρκίνο που εμφάνισαν επίμονα ασθενής ορολογική απόκριση, η κατανομή μεταξύ κακοηθειών συμπαγών οργάνων (50%) και αιματολογικών κακοηθειών (50%) ήταν παρόμοιες, με την AML να είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου (37,5%), ακολουθούμενο από καρκίνο του ορθού (25%). Η πλειοψηφία (87,5%) των ασθενών με καρκίνο που παρουσίασε μια επίμονα ασθενής ορολογική απόκριση είχε προηγουμένως αντιμετωπίσει χημειοθεραπεία, ενώ η ύπαρξη μεταστατικού ή όψιμου σταδίου ασθένειας φάνηκε να μην σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενούς ορολογικής απόκρισης. Επίσης παρόλο που η AML ήταν ο πιο

συχνός τύπος καρκίνου μεταξύ ογκολογικών ασθενών με αδύναμη ορολογική ανταπόκριση, δεν βρέθηκε σημαντική στατιστική συσχέτιση μεταξύ κακοήθειας αιματολογικού, μεταστατικού ή όψιμου σταδίου και ανάπτυξη αδύναμης απόκρισης.

Σύμφωνα με την έρευνα του Provencio et al. όπου στόχος ήταν ο προοπτικός προσδιορισμός του οροεπιπολασμού σε μη επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο στον πνεύμονα κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας[24], στον πρώτο έλεγχο των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και λοίμωξη ο συνολικός επιπολασμός οροθετικότητας ήταν 8,5%. Στον δεύτερο προσδιορισμό, 4,5 μήνες μετά τον πρώτο έλεγχο, δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα IgG στο 30,8% (32/104) των ασθενών. Από την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της λοίμωξης και της ανάγκης για νοσηλεία ($P=0,032$), τη παρουσία συμπτωμάτων στη διάγνωση ($P=0,02$) (ανάμεσά τους πυρετός ($P=0,005$) και ρινική συμφόρηση ($P=0,005$)) και της επιμονής της ανοσίας στον δεύτερο προσδιορισμό 4,5 μήνες αργότερα. Ωστόσο καμία άλλη μεταβλητή δεν συσχετίστηκε με απώλεια Ab, ακόμη και όταν συγκρίθηκαν συνολικά θεραπείες που χορηγούνται. Επίσης στο 47% των ασθενών, μια αύξηση των Abs παρατηρήθηκε στον δεύτερο προσδιορισμό σε σύγκριση με τον πρώτο, χωρίς να έχει υπάρξει επαναμόλυνση, ωστόσο δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε οποιαδήποτε από τις παραμέτρους που αναλύθηκαν μεταξύ των ασθενών που αύξησαν τα αντισώματά τους και εκείνους που τα διατήρησαν (Πίνακας 5).

Έχει καθιερωθεί καλά στη βιβλιογραφία ότι η οροθετικότητα των αντισωμάτων κατά του SARS-CoV2 μετά τις λοιμώξεις από τον COVID-19 σε συμπαγείς όγκους είναι παρόμοια με γενικού πληθυσμού[25]. Αλλά υπάρχουν εξαιρέσεις σε αυτό, για παράδειγμα οι Cabezón Gutiérrez et al. βρήκαν καρκινοπαθείς να έχουν πιο ισχυρή ανοσολογική απόκριση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (31,4% έναντι 10%) και η Ladoire et al. βρήκε μεγαλύτερη αύξηση της οροθετικότητας μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου κύματος της πανδημίας στη Γαλλία εργαζομένων στον τομέα της υγείας σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τα πιο αυστηρά μέτρα για τον έλεγχο του COVID σε ασθενείς με καρκίνο και από την μεγαλύτερη έκθεση των εργαζομένων στον τομέα της υγείας σε ασθενείς με COVID[25]. Ωστόσο η έρευνα για την εξακρίβωση της συμπεριφοράς του ανοσοποιητικού των ασθενών με καρκίνο έναντι της λοίμωξης Sars CoV2 χρειάζεται περαιτέρω μελέτες τόσο για τους αιματολογικούς και συμπαγείς όγκους, όσο και για την μελέτη της συμπεριφοράς της ανοσολογικής απόκρισης σε διαφορετικά στάδια και υπότυπους του κάθε τύπου καρκίνου.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S., (2020) IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Elsevier
- [2] Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos T., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., et al., (2020) Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*, 95:834–847, <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- [3] Cattaneo C., Cancelli V., Imberti L., Dobbs K., Sottini A., Pagani C. et al., (2021) Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. *Blood Cancer Journal*, 11:151
- [4] Hueso T., Pouderoux C., Péré H., Beaumont A.L., Raillon L.A., Ader F. et al., (2020) Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*, 136(20):2290-2295
- [5] Borgogna C., Riccardo Bruna R., Griffante G., Martuscelli L., Andrea M., Ferrante D., (2022) Patterns of neutralizing humoral response to SARS-CoV-2 infection among hematologic malignancy patients reveal a robust immune response in anti-cancer therapy-naïve patients. *Blood Cancer Journal*, 12:8, <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00608-6>
- [6] Belsky J.A., Tullius B.P., Lamb M.G., Sayegh R., Stanek J.R., Auletta J.J., (2021) COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*, 82, 329-338, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.022>
- [7] Cortellini A., Aguilar-Company J., Salazar R., Bower M., Sita-Lumsden A., Plaja A. et al., Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer. *British Journal of Cancer*, 127(10): 1787–1792
- [8] Hempel L., Molnar J., Robert S., Veloso J., Trepotec Z., Englisch S., et al., (2021) Rare SARS-CoV-2 antibody development in cancer patients. *Seminars in Oncology*, 48, 160-165
- [9] Sette A., Crotty S., (2021) Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Elsevier, 184(4):861-880, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- [10] Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V., (2022) SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1716 , <https://doi.org/10.3390/ijms23031716>
- [11] Liapis I., Baritaki S., (2022) COVID-19 vs. Cancer Immunosurveillance: A Game of Thrones within an Inflamed Microenvironment. *Cancers*, 14(17), 4330, <https://doi.org/10.3390/cancers14174330>
- [12] Hosseini A., Hashemi V., Shomali N., Asghari F., Gharibi T., Akbari M., et al. (2020) Innate and adaptive immune responses against coronavirus. Elsevier
- [13] Citarella F., Russano M., Pantano F., Dell'Aquila E., Vincenz B., Tonini G., et al., (2020) Facing SARS-CoV-2 outbreak in immunotherapy era. *Future Oncology*

- [14] Johnson D.E., O'Keefe R.A., Grandis J.R., (2018) Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15, 234- 248
- [15] Bates R.C., Mercurio A.M., (2003) Tumor necrosis factor-alpha stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids. *Molecular Biology of the Cell*, 14, 1790–1800
- [16] Huang S.P., Wu M.S., Shun C.T., Wang H.P., Lin M.T., Kuo M.L., et al., (2004) Interleukin-6 increases vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastric carcinoma. *Journal of Biomedical Science*, 11, 517-527
- [17] Murray P.J., (2006) Understanding and exploiting the endogenous interleukin-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response. *Elsevier*, 4, 379- 386
- [18] Zhang L.,Zhu F., Xie L.,Wang C., Wang J., Chen R., et al., (2020) Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*
- [19] B Moore J., H June C., (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 6490, 473-474, <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb8925>
- [20] Bersanelli M., (2020) Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*, <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0067>
- [21] Esperanca-Martins M., Goncalves L.,et al.,(2021) Humoral Immune Response of SARS-CoV-2–Infected Patients with Cancer: Influencing Factors and Mechanisms. *The Oncologist*
- [22] Passamonti F., Romano A., Salvini M., Merli F., Della Porta M. G., Bruna R. et al., (2021) COVID-19 elicits an impaired antibody response against SARS-CoV-2 in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*, 195(3):371-377
- [23] Ünsal O., Yazıcı O., Özdemir N., Çubukçu E., OcakB., Üner A., et al., (2022) Clinical and laboratory outcomes of the solid cancer patients reinfected with SARS-CoV-2. *Future Oncology*,<https://doi.org/10.2217/fon-2021-0621>
- [24] ProvencioM., Rodríguez-Abreu D., (2022) Seroprevalence and immunological memory against SARS-CoV-2 in lung cancer patients: the SOLID study. *Translational Lung Cancer Research*, 11(1):53-63
- [25] Narvel H.,Halmos B., How SOLID is the immune system's response to the deadly duo of lung cancer and SARS-CoV-2?. *Translational Lung Cancer Research*, 11(2): 126–131, <https://doi.org/10.21037%2Ftlcr-22-130>

