



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Marcadores predictores de risco de efectos adversos tras terapia CAR-T anti-CD19: EASIX score

Marcadores predictores de riesgo de efectos adversos tras terapia CAR-T anti-CD19: EASIX score

Predictive markers for risk of adverse effects following anti-CD19 CAR-T therapy: EASIX score

Autor/a: Ángel Cabeza Guerra

Titor/a: David Araújo Vilar

Cotitor/a: Víctor Noriega Concepción

Departamento: Departamento de Psiquiatría, Radioloxía, Medicina Preventiva, Enfermaría e Medicina

Curso: 2023/2024

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE GENERAL

1. Resumen/Resumo/Abstract	6
2. Introducción	10
2.1 Bases fundamentales de la terapia	10
2.1.1- Procedimiento y preparación CAR-T.....	11
2.1.2- Linfodeplección, infusión y expansión del CAR-T	12
2.2 Principales efectos adversos	13
2.2.1 Cytokine released syndrome (CRS)	13
2.2.2 Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)	15
2.3 Prevención y manejo farmacológico	17
2.3.1 Prevención y manejo de CRS	18
2.3.2 Prevención y manejo de ICANS.....	19
2.4 Marcadores predictores de efectos adversos	20
3. Justificación.....	22
4. Objetivos.....	22
4.1 Estrategia PICO	22
5. Material y métodos	23
6. Resultados	25
7. Discusión.....	35
7.1 Limitaciones del estudio	36
8. Conclusiones.....	37
9. Bibliografía.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

<u>Tabla de abreviaturas</u>	9
<u>Tabla 1:</u> Escala de graduación de CRS según el ASTCT Consensus.....	15
<u>Tabla 2:</u> Escala de graduación de ICANS según el ASTCT Consensus.....	16
<u>Tabla 3:</u> Principales marcadores predictores de efectos adversos descritos en la literatura ...	21
<u>Tabla 4:</u> Características generales de los artículos incluidos en la revisión sistemática	25
<u>Tabla 5:</u> Características principales de los pacientes incluidos en la revisión	26
<u>Tabla 6:</u> Momento de extracción de pruebas de laboratorio del paciente según las distintas publicaciones.	28
<u>Tabla 7:</u> Características generales del estudio de Pennisi et al.	28
<u>Tabla 8:</u> Resultados obtenidos con los descriptivos de asociación para CRS en la cohorte de Pennisi et al.....	29
<u>Tabla 9:</u> Resultados obtenidos con los descriptivos de asociación para ICANS en la cohorte de Pennisi et al.....	29
<u>Tabla 10:</u> Resumen de los resultados obtenidos por Greenbaum et al.	30
<u>Tabla 11:</u> Estratificación de grupos de riesgo de CRS según EASIX-F	30
<u>Tabla 12:</u> Estratificación de grupos de riesgo de ICANS según EASIX-FC	30
<u>Tabla 13:</u> Variables principales empleadas en la cohorte de Korell et al.....	31
<u>Tabla 14:</u> Resultados del estudio de cohortes de Korell et al.....	31
<u>Tabla 15:</u> Resultados m-EASIX medidos durante las 2 primeras semanas por Galli et al.	32
<u>Tabla 16:</u> Resultados obtenidos en la cohorte de Acosta-Medina et al.....	32
<u>Tabla 17:</u> Resultados obtenidos y características de la cohorte de Boer et al.	33
<u>Tabla 18:</u> Estratificación de grupos de riesgo para predecir ICANS ≥ 2 según EASIX-FC...	34

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1:</u> Estructura básica y distintas generaciones de CAR-T	11
<u>Figura 2:</u> Etapas del procedimiento para la infusión de CAR-T	13
<u>Figura 3:</u> Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de CRS/ICANS	14
<u>Figura 4:</u> Algoritmo conjunto entre graduación y manejo de CRS	18
<u>Figura 5:</u> Algoritmo conjunto entre graduación y manejo de ICANS	19
<u>Figura 6:</u> Diagrama de flujo PRISMA 2020 sobre los artículos incluidos en esta revisión sistemática	23
<u>Figura 7:</u> Incidencia de CRS e ICANS tras terapia CAR-T en los distintos artículos	27

1. RESUMEN/RESUMO/ABSTRACT

1.1 RESUMEN

Tipo de estudio: Revisión sistemática

Introducción

La terapia con CAR-T ha revolucionado el tratamiento de múltiples neoplasias hematológicas refractarias. Actualmente contamos con 6 terapias aprobadas por la FDA y EMA que demuestran gran éxito día a día. Sin embargo, el creciente conocimiento de la terapia nos revela los problemas derivados de sus efectos adversos, desafíos logísticos y elevados costos. Recientemente se está intentando caracterizar y manejar mejor estos efectos, con principal énfasis en el CRS e ICANS, toxicidades tremendamente comunes y graves. A pesar de ya conocer numerosos factores de riesgo implicados, es necesaria una herramienta simple y reproducible que permita prevenir estas complicaciones en la práctica clínica habitual.

Objetivos y métodos

El principal objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia del índice EASIX y sus modificaciones para predecir la incidencia y gravedad del síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad atribuida a la terapia, en pacientes sometidos a tratamiento CAR-T CD19. Para ello se han revisado todos los artículos publicados sobre el uso del score EASIX para predecir complicaciones tras CAR-T CD19.

Resultados

Todas las publicaciones revisadas encontraron una asociación significativa entre el score EASIX y el desarrollo de CRS o ICANS severos en diferentes momentos de las mediciones. Esto respalda la confiabilidad y validez del índice EASIX como herramienta clínica y además refuerza la teoría de la disfunción endotelial como desencadenante de las toxicidades. Sin embargo, aún se requieren más estudios para establecer puntos de corte universales y mejorar su utilidad práctica.

Conclusiones

El índice EASIX y sus variantes pueden predecir la aparición de grados severos de CRS e ICANS en pacientes tratados con CAR-T CD19. Se sugiere que el EASIX es una herramienta funcional, simple y reproducible, con potencial para ser fácilmente utilizada en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: CAR-T, síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras, EASIX score.

1.2 RESUMO

Tipo de estudio: Revisión sistemática

Introdución

A terapia con CAR-T revolucionou o tratamento de múltiples neoplasias hematolóxicas refractarias. Actualmente, contamos con 6 terapias aprobadas pola FDA e EMA que demostran gran éxito día a día. Con todo, o crecente coñecemento da terapia revélanos os problemas derivados dos seus efectos adversos, desafíos lóxísticos e elevados custos. Recentemente, estase intentando caracterizar e xestionar mellor estes efectos, con principal énfase no CRS e ICANS, toxicidades tremendamente comúns e graves. A pesar de coñecer xa numerosos factores de risco implicados, faise necesaria unha ferramenta simple e reproducible que permita prever estas complicacións na práctica clínica habitual.

Obxectivos e métodos

O principal obxectivo desta revisión é avaliar a eficacia do índice EASIX e as súas modificacións para prever a incidencia e gravidade do síndrome de liberación de citocinas e a neurotoxicidade atribuída a terapia, en doentes sometidos a tratamento CAR-T CD19. Para iso, revisáronse todos os artigos publicados sobre o uso do score EASIX para prever complicacións da terapia CAR-T CD19.

Resultados

Todas as publicacións revisadas atoparon unha asociación significativa entre o score EASIX e o desenvolvemento de CRS ou ICANS severos en diferentes momentos das medicións. Isto avala a fiabilidade e validez do índice EASIX como ferramenta clínica e, ademais, reforza a teoría da disfunción endotelial como desencadeante das toxicidades. Con todo, aínda se requiren máis estudos para establecer puntos de corte universais e mellorar a súa utilidade práctica.

Conclusións

O índice EASIX e as súas variantes poden prever a aparición de graos graves de CRS e ICANS en pacientes tratados con CAR-T CD19. Suxírese que o EASIX é unha ferramenta funcional, sinxela e reproducible, con potencial para ser facilmente utilizada na práctica clínica diaria.

Palabras clave: CAR-T, síndrome de liberación de citocinas, Síndrome de neurotoxicidade asociado a células inmunoefectoras, índice EASIX.

1.3 ABSTRACT

Type of study: Systematic review

Background

CAR-T therapy has revolutionized the treatment of multiple refractory hematological malignancies. Currently, we have 6 therapies approved by the FDA and EMA that demonstrate great success every day. However, the growing understanding of the therapy reveals issues stemming from its adverse effects, logistical challenges, and high costs. Recently, efforts are being made to better characterize and manage these effects, with a primary focus on CRS and ICANS, which are extremely common and severe toxicities. Despite already knowing numerous risk factors involved, there is a need for a simple and reproducible tool that allows the prevention of these complications in routine clinical practice.

Aim and methods

The main objective of this review is to evaluate the effectiveness of the EASIX index and its modifications in predicting the incidence and severity of cytokine release syndrome and therapy-related encephalopathy syndrome in patients undergoing CAR-T treatment targeting CD19. To this end, all published articles on the use of the EASIX score to predict complications of CAR-T CD19 therapy have been reviewed.

Outcomes

All the reviewed publications found a significant association between the EASIX score and the development of severe CRS or ICANS at different measurement times. This supports the reliability and validity of the EASIX index as a clinical tool and also reinforces the theory of endothelial dysfunction as a trigger for toxicities. However, further studies are still needed to establish universal cut-off points and improve its practical utility.

Conclusions

The EASIX index and its variants can predict the onset of severe CRS and ICANS in patients treated with CAR-T CD19 therapy. It is suggested that EASIX is a functional, simple, and reproducible tool with the potential to be easily used in daily clinical practice.

Keywords: CAR-T, cytokine release syndrome, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, EASIX score.

TABLA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
CRS	Cytokine released syndrome (Síndrome de liberación de citoquinas)
ICANS	Immune effector cell associated neurotoxicity síndrome (Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras)
TCA	Terapia celular adaptativa
CAR	Chimeric Receptor Antigen (Receptores de antígeno quimérico)
TCR	T cell receptor (Receptor de célula T)
APC/CPA	Antigen-Presenting Cell (Células presentadoras de antígenos)
IL	Interleuquina
TNF	Tumor Necrosis Factor (Factor de necrosis tumoral)
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos)
TLR	Toll like receptor (Receptores tipo Toll)
ASCTC	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency (Agencia europea de medicamentos)
NK	Natural killer cell (células asesinas)
ICE	Escala de valoración de ICANS
BHE	Barrera hematoencefálica
FvW	Factor de Von Willebrand
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EHA	The European Hematology Association (Asociación Europea de Hematología)
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule (Molécula de adhesión celular vascular)
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protein (Proteína quimioatrayente de monocitos)
EASIX	Endothelial Activation and Stress Index (Índice de estrés y activación endotelial)
ROC	Receiver operating characteristic curve
LDH	Lactato deshidrogenasa
PCR	Proteína C reactiva
LD	Linfodeplección
HR/OR	Hazard Ratio/ Odds Ratio
AUC	Area under de curve (Área bajo la curva)

2. INTRODUCCIÓN

La terapia CAR-T pertenece a un grupo de inmunoterapia conocido como terapia celular adaptativa (TCA) que se basa en modificar y perfeccionar las células inmunitarias para atacar y destruir de forma eficaz a las células tumorales.

Los comienzos de esta terapia se remontan a hace aproximadamente 30 años con la idea de utilizar nuestro propio sistema inmune para combatir numerosas enfermedades principalmente neoplásicas.

Tras años de investigación han surgido incontables variantes de TCA: linfocitos T con receptor de antígeno quimérico, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T con receptor modificado, linfocitos infiltrantes del tumor, linfocitos T específicos para virus, células asesinas inducidas por citoquinas, células T reguladoras (T-reg) y terapias con células asesinas naturales (NK) (1,2).

Pero sin duda alguna, el mayor crecimiento lo ha experimentado la terapia con células T (CAR-T) donde se utiliza ingeniería genética para modificar los propios linfocitos T del paciente (autólogos) o linfocitos T derivados de donantes (allogénicos) para que expresen proteínas recombinantes en la superficie celular, conocidas como receptores de antígeno quimérico o “Chimeric antigen receptors” (CAR). Los CAR se alteran específicamente para reconocer y eliminar cualquier célula cancerosa o no cancerosa que exprese esos antígenos extracelulares contra los que el CAR ha sido diseñado, independientemente del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) o del antígeno leucocitario humano (HLA) (3).

La terapia CAR-T fue descrita por primera vez en 1987 en Japón por Yoshihisa Kuwana y en 1989 Gideon Gross y Zelig Eshhar también presentaron de manera independiente esta idea (1).

A día de hoy gracias a todos los avances tecnológicos se han conseguido desarrollar 5 tipos o generaciones de CAR-T aumentando la eficacia y a su vez intentando disminuir su toxicidad. Además, el desarrollo de los CAR-T en el ámbito de las neoplasias hematológicas ha abierto el camino hacia su uso ya no solo en otras neoplasias sólidas si no en otras enfermedades no tumorales como la infección por VIH, enfermedades autoinmunes o incluso como tratamiento de fibrosis cardíaca (4,5).

2.1 Bases fundamentales de la terapia con CAR-T

Los CAR (Chimeric antigen receptors) están compuestos principalmente por tres dominios:

Dominio Extracelular o ectodominio:

Es el dominio responsable del reconocimiento de antígenos específicos. Se obtiene a partir de las regiones variables ligeras y pesadas de un anticuerpo (scFv) dirigido contra el tumor de interés, estas dos regiones se suelen enlazar mediante residuos repetidos de glicina y serina y se unen al dominio transmembrana mediante un espaciador (bisagra) responsable de transmitir las señales de unión del receptor (6).

En los diseños de CAR, se han empleado diversas regiones de bisagra, normalmente incluyen dominios desarrollados a partir de CD28 y CD8.

Dominio Transmembrana:

Su principal función es proporcionar la estabilidad necesaria para transmitir la información al dominio intracelular. Se trata de una hélice alfa hidrofóbica que se extiende en la membrana celular (1, 7).

Dominio Intracelular o Endodominio:

Es el responsable del reclutamiento y fosforilación de las proteínas señalizadoras. Cuando es estimulado por el dominio transmembrana se agrupa y sufre cambios en su estructura que dan lugar a una respuesta efectora por parte de los linfocitos T de forma similar a una señalización con TCR natural con la consiguiente proliferación y liberación de citosinas (6,7).

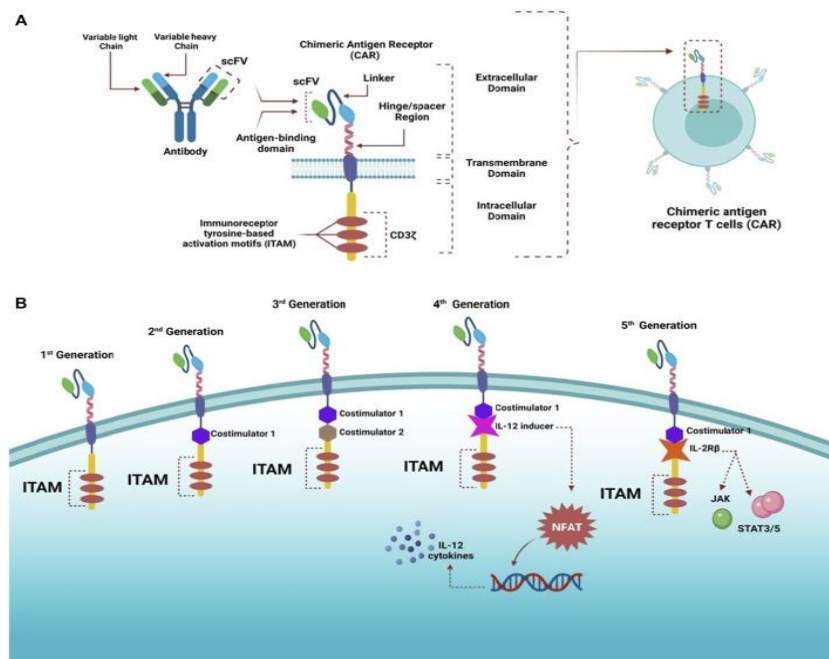


Figura 1: Estructura básica y distintas generaciones de CAR-T. Alnefaie et al. (7).

2.1.1 Procedimiento y preparación CAR-T

El proceso consta de 4 partes bien diferenciadas que son: extracción, ingeniería genética, expansión y transferencia.

Extracción de células T

Inicialmente es necesario recoger las células T de la sangre del paciente, o en algunos casos, de un donante sano en un proceso que se conoce como leucoaféresis. Gracias a dispositivos que consiguen separar específicamente las células T es posible reintroducir el resto de componentes extraídos al paciente. A continuación, se enriquecen estas células y mediante elutriación se aíslan completamente de cualquier célula indeseada (1, 3, 7).

De manera habitual, para disminuir la carga tumoral y mejorar la posterior respuesta al tratamiento, se suele recomendar iniciar una terapia puente individualizada y revisada por un equipo multidisciplinar del centro. De forma casi excepcional, si la carga tumoral y la ventana temporal hasta la infusión son bajas se podría omitir esta terapia puente (7, 8).

Ingeniería genética

Una vez ya en el centro especializado de producción, se integra en los linfocitos T del paciente el gen deseado para codificar el CAR específico. Por lo general, para este proceso de transducción se utilizan vectores virales como retrovirus, lentivirus o adenovirus que primero contactan con la membrana de las células T y posteriormente integran en su ADN el gen CAR pre-diseñado (1).

A pesar de su seguridad y eficacia ya están apareciendo nuevas herramientas de edición genética como el conocido CRISPR/cas9 o mediante el uso de transposones que en un futuro puede que reduzcan el coste y estos prolongados tiempos de producción (1, 3, 6).

Expansión celular

En esta fase el principal objetivo es la proliferación logarítmica de las células T ya genéticamente modificadas. Con este fin, se cultivan en biorreactores especiales en donde se añaden APCs con factores de crecimiento como IL-2/IL-7/IL-15 y anticuerpos monoclonales como anti- CD3/ anti-CD28 que permiten una rápida activación y expansión ex-vivo (1).

2.1.2 Linfodeplección, infusión y expansión del CAR-T

Tras las fases de preparación y expansión en laboratorio se procede a la infusión del tratamiento en el propio paciente pero primero es crucial dejar espacio suficiente para las células CAR-T.

En la mayoría de los casos esto se consigue con una combinación de Fludarabina y Ciclofosfamida, fármacos que son capaces de modular la expresión de citoquinas y activar distintas señales inmunes que aumentan la proliferación y supervivencia de las células CAR-T (7).

La linfodeplección debe ser realizada la semana anterior a la infusión con al menos 2 días completos de descanso previos. Es importante tener en cuenta que esta quimioterapia puede cursar con inmunosupresión, pancitopenia o neurotoxicidad y por tanto es necesario una monitorización exhaustiva de los posibles efectos adversos en el paciente (8).

Expansión del CAR-T tras infusión

Después de la infusión de CAR-T en el paciente, estas células entran en contacto con los antígenos tumorales a través del dominio de unión a antígeno de cadena única (scFv) del receptor CAR. Tras este encuentro, experimentan una transformación estructural y se activan, lo que conlleva su proliferación y diferenciación (1).

Una vez activadas, emplearán mecanismos sinérgicos de destrucción tumoral, como el sistema perforina-granzima, los ligandos de muerte celular y el reclutamiento de otras células inmunitarias (1).

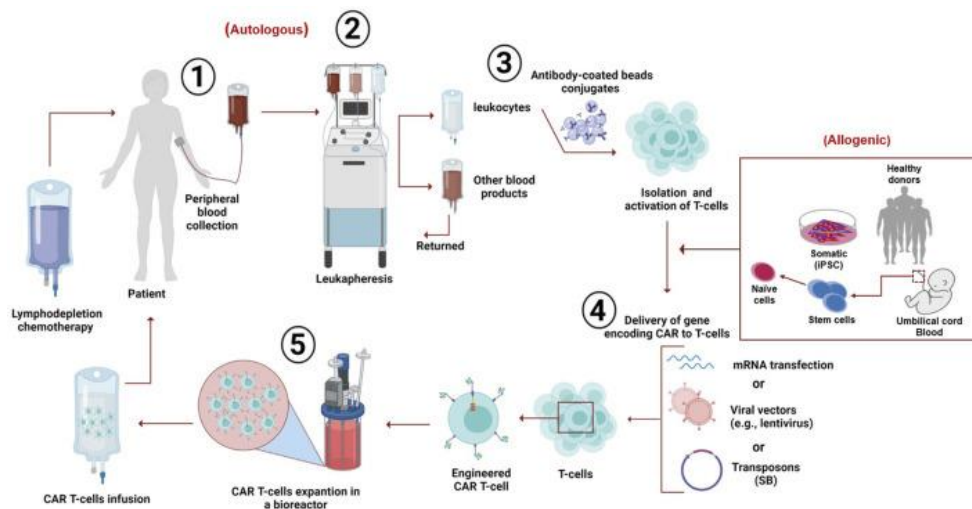


Figura 2: Etapas del procedimiento para la infusión de CAR-T. Alnefaie et al. (7).

2.2 Principales efectos adversos tras CAR-T

Una vez más esta terapia nos obliga a superar uno de los más grandes retos y aun poco conocidos como son los efectos adversos tras la infusión.

Entre estas reacciones desfavorables podemos encontrar un amplio espectro de manifestaciones sistémicas debido a la gran activación del sistema inmune y la liberación de citoquinas.

De todas ellas las más relevantes por su frecuencia y severidad son el CRS e ICANS que por tanto serán la principal diana de esta revisión; sin olvidarnos de otras también muy frecuentes como las citopenias (9).

2.2.1 Cytokine released syndrome (CRS)

Se conoce como CRS al síndrome clínico sistémico resultante de una respuesta inflamatoria generalizada tras el uso de cualquier inmunoterapia que desencadene la activación de células T u otras células inmunes efectoras.

Su gran relevancia se debe a que es el efecto adverso más severo y prevalente con una incidencia de entre el 45% y 95% de los casos según la literatura actual (10).

Entre los síntomas más frecuentes que nos podemos esperar se encuentran: fiebre, taquicardia, cefalea, fatiga, artralgias y mialgias pero en algunos pacientes puede evolucionar a hipotensión, hipoxia, disfunción endotelial y orgánica, coagulación intravascular diseminada e incluso muerte.

Fisiopatología y mecanismo de acción

Una vez la célula CAR-T activada reconoce y actúa sobre el antígeno tumoral los niveles de ciertas citoquinas comienzan a elevarse progresivamente pudiendo desencadenar el CRS que normalmente aparece en algún momento dentro de la primera semana tras la infusión (10).

Se produce una primera respuesta inflamatoria con elevación principalmente de interferón-gamma (IFN- μ), IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-2, IL-8 e IL-10 (11, 12).

A raíz de esta primera reacción células presentadoras de antígenos (CPA/APC) como macrófagos, monocitos y células dendríticas gracias a la expresión de CD40 (que contacta con su ligando CD40L en la superficie de los CAR-T perpetúan la tormenta de citoquinas con la liberación de IL-1 β , TNF α y IL-6 creando un círculo vicioso inflamatorio que explica toda la cascada inflamatoria y que clínicamente desencadena lo que denominados síndrome de liberación de citoquinas (11).

Por otro lado, existen otros mecanismos que también contribuyen en la patogénesis de esta respuesta inmune. En el momento en el que se produce el reconocimiento de la células tumoral por parte de las células CAR-T tambien se secretan grandes cantidades de perforinas y granzimas (sobre todo A y B) que son clave en la expresión de gasderminas D y E que a su vez activan la vía de la caspasa 3 y desencadenan la piroptosis de las células tumorales (11, 13).

La IL-6 se consagra como la citoquina más relacionada con la severidad del CRS siendo reconocida como el pilar fundamental de la toxicidad y por tanto diana en el tratamiento y manejo de esta complicación (11, 12, 13).

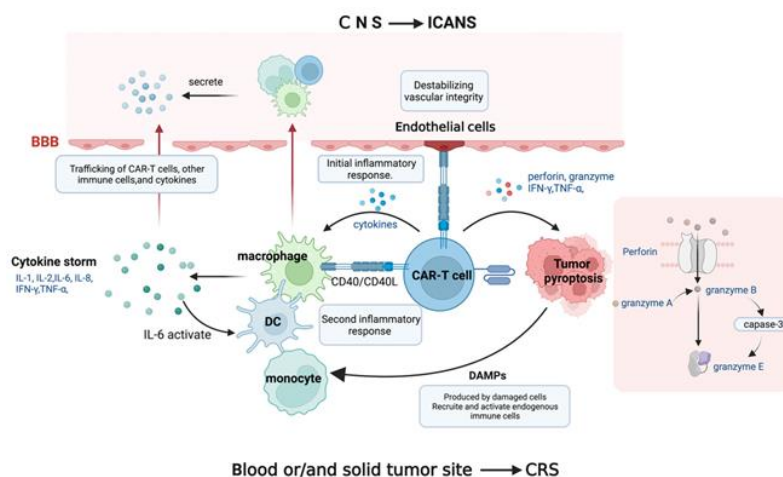


Figura 3: Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de CRS/ICANS Zhang, Y et al. (11)

Graduación CRS

A lo largo de los años se han construido varias clasificaciones para intentar graduar la severidad del CRS. La existencia en la literatura de diferentes escalas con diferencias en sus parámetros dificulta la obtención de resultados fiables en los múltiples estudios realizados, lo que explica la variabilidad en la incidencia de CRS según la publicación.

Para evitar esta variabilidad de resultados el consenso ASTCT propuso en 2019 una nueva clasificación para unificar definitivamente los criterios de graduación de CRS (14).

CRS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$
		+	+	+
Hipotensión	NO	No requiere vasopresores	Si requiere vasopresores con/sin vasopresina	Requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina)
		y/o	y/o	y/o
Hipoxia	NO	Requiere cánula nasal de bajo flujo ($\leq 6\text{L}$) o administración alrededor de la cara	Requiere cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla de no reinhalación o mascarilla tipo Venturi	Requiere presión positiva: CPAP, BiPAP, intubación o ventilación mecánica

Tabla 1: Consenso de graduación de CRS por la ASTCT. Lee et al. (14)

2.2.2 Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

El segundo efecto adverso en frecuencia se conoce como ICANS o neurotoxicidad. Aunque en ciertos textos se refieran a este como CRES (síndrome de encefalopatía relacionado con CAR-T) actualmente se presupone un término demasiado restringido ya que solo se refiere a aquellos síntomas neurotóxicos causados específicamente por terapia CAR-T cuando también puede suceder tras otras inmunoterapias (al igual que el CRS) (12).

Normalmente suele aparecer entre el 3º y el 10º tras la infusión acompañando al CRS ya sea simultáneamente o lo que es más frecuente una vez superado el síndrome de liberación de citoquinas (de 2 a 4 días tras el CRS) (15, 16, 17).

También se ha publicado que en algunas ocasiones se puede presentar por sí solo y en este caso suele ser más leve (10, 15, 18).

En lo que respecta a la clínica se caracteriza por cursar con cefalea, confusión, déficit de atención, problemas de lenguaje, déficits focales, temblor, convulsiones y en algunos casos incluso edema cerebral grave y coma (16, 17).

Para facilitar el diagnóstico se han intentado buscar anomalías en las pruebas de imagen pero en la mayoría de los casos los hallazgos de RMN son inespecíficos o inexistentes salvo en ciertos pacientes con hipertensión intracraneal donde puede haber cambios en la materia blanca o borramiento de surcos debido al edema cerebral (8, 12, 15).

Debemos tener especial cuidado en aquellos pacientes que presenten menor edad, antecedentes de enfermedades neurológicas, gran carga tumoral, terapia linfodeplectiva intensa, citopenias y CRS porque en estos casos es más frecuente la aparición de ICANS (10,15).

De la misma manera que ocurría en la graduación del CRS existen varias escalas para clasificar los grados de severidad en el ICANS pero la más utilizada actualmente es la propuesta por la ASTCT que integra las escalas formuladas previamente y recomienda la utilización de la ICE score en adultos y la Cornell Assessment of Pediatric Delirium en menores de 12 años como herramientas objetivas y válidas para el screening de ICANS (14).

En esta escala se tienen en cuenta 5 items (con diferente puntuación) con un máximo de 10 puntos y un mínimo de 0 puntos:

- Orientación: Se valora la orientación en espacio y tiempo preguntado por el año, el mes, la ciudad y el hospital en el que se encuentra: 4 puntos.
- Nombrar: Se valora la habilidad para nombrar 3 objetos diferentes que le señalemos al paciente: 3 puntos.
- Respuesta a órdenes: Se valora la capacidad de seguir instrucciones sencillas como “enseñar la lengua”: 1 punto.
- Escritura: Se valora la capacidad de escribir una frase sencilla: 1 punto.
- Atención: Por último, se valora la capacidad para contar de forma descendente de 10 en 10 desde el número 100: 1 punto.

Una vez realizado este test de screening cada puntuación obtenida se relaciona con un grado de severidad que tendrá implicaciones en el pronóstico y tratamiento.

ICANS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Score ICE	7-9	3-6	0-2	0 (inconsciente o incapaz de responder)
Nivel de conciencia	Despierta espontáneamente	Despierta al sonido de la voz	Despierta solo ante estímulos	Inconsciente o requiere vigorosos /repetitivos estímulos táctiles. Estupor o coma
Convulsiones	N/A	N/A	Cualquier convulsión focal o generalizada que se resuelva rápido o convulsiones registradas en EEG sin clínica que se resuelvan con intervención	Convulsión que ponga en peligro la vida (>5min); o convulsiones /EEG que no vuelvan a la línea basal entre ellas
Clínica motora	N/A	N/A	N/A	Debilidad motora focal como hemiparesias o paraparesias

PIC elevada/ edema cerebral	N/A	N/A	Edema focal/local en neuroimagen	Edema cerebral difuso en neuroimagen; postura de descerebración o descorticación; parálisis del VI par; papiledema; o tríada de Cushing
--------------------------------	-----	-----	--	--

Tabla 2: Escala de graduación de ICANS según el ASTCT Consensus. Lee et al. (14)

ICE, escala de valoración de ICANS; PIC, Presión intracraneal; N/A, no aplicable; EEG, Electroencefalograma

Fisiopatología y mecanismo de acción

Aunque los mecanismos exactos no son del todo entendidos por el momento y los diferentes estudios publicados en la actualidad son contradictorios en algunos aspectos, se teoriza que existen 2 principales procesos no del todo comunes al CRS que desembocan el ICANS: la activación endotelial y la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) (12, 13,19).

A pesar de que se requieren más estudios para comprender el ICANS se han encontrado distintos marcadores que en parte explican esta activación endotelial y el aumento de permeabilidad de la BHE que en pacientes con ICANS severo pueden desembocar en CID, daño astrocitario y aumento de proteínas, citoquinas y células T en el líquido cefalorraquídeo del sistema nervioso central (13, 15, 18, 19).

Dentro de estos marcadores de activación endotelial encontramos una alteración del ratio angiopoyetina 2 y 1 que se encuentra elevado en estos pacientes. En circunstancias de inflamación junto con los niveles de Factor de von Willebrand, aumentan los niveles produciendo la activación endotelial y la disfunción de la microvasculatura (13,19).

No menos relevante es el aumento de permeabilidad de la BHE que es el otro principal causante de este síndrome. Este fenómeno se ha comprobado al encontrar por citometría de flujo (en pacientes con neurotoxicidad) concentraciones elevadas de proteínas, citoquinas (IFN γ , IL-6, IL-10 y granzima B) y leucocitos (también CAR-T) en el líquido cefalorraquídeo y datos de lesión de astrocitos como la elevación de S100b y proteína ácida fibrilar glial (15, 18,19).

Por último, también se ha relacionado la aparición de ICANS grave con la elevación en plasma de múltiples citoquinas además de las mencionadas anteriormente como GM-CSF (que parece ser la más relevante), MCP-1, IL-2, TNF y ferritina y que en un futuro pueden ser la clave para minimizar o superar esta complicación tan preocupante (15).

2.3 Prevención y manejo farmacológico

En este apartado se revisaran las principales recomendaciones más recientes de la EBMT y la Asociación Europea de Hematología (EHA) en cuanto al manejo y prevención de los efectos adversos tras terapia CAR-T (8).

En primer lugar, hay que ser conscientes que la estrategia de manejo farmacológico depende en gran medida del grado de severidad de CRS o ICANS que sufra el paciente (8, 20). Teniendo esto en cuenta es normal que se recalque tanto la importancia de utilizar una única escala a nivel global y por consenso de los expertos, como viene recogido en la literatura actual, el manejo se basará en la clasificación de la ASTCT tanto para ICANS como CRS (14).

2.3.1 Prevención y manejo de CRS

Sabemos que el CRS es la complicación más frecuente de esta terapia llegando a observarse en algunas series una incidencia de casi el 100% de los pacientes en algún momento de las 2 primeras semanas post-infusión. Debido a esto es necesario conocer los distintos factores que aumentan la frecuencia y severidad del CRS como son la masa tumoral, la dosis de CAR-T y linfodepleción administrada y la presencia de infección (8, 10, 21, 22).

Las principales herramientas con las que contamos para el tratamiento son el tocilizumab y los corticosteroides además de medidas sintomáticas y de mantenimiento (20). La efectividad del tocilizumab se explica por la importancia de la IL-6 en el desarrollo del CRS pero al bloquear el receptor de esta citoquina se elevan los niveles en plasma y puede desencadenar en un empeoramiento de la neurotoxicidad (13). En cuanto al uso de corticoides se prefiere la dexametasona por su mejor penetrancia en la BHE pero también puede emplearse metilprednisolona como alternativa (13).

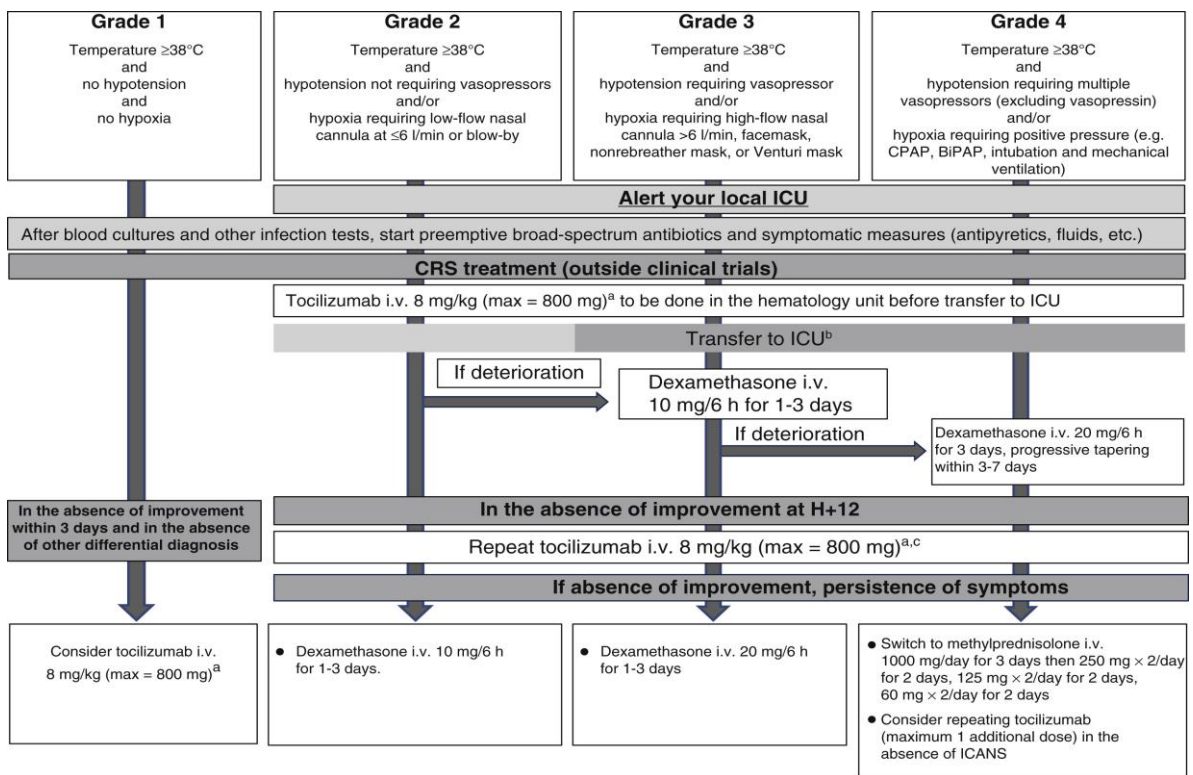


Figura 4: Algoritmo conjunto entre graduación y manejo de CRS. Hayden et al. (8)

2.3.2 Prevención y manejo del ICANS

Recordemos que la neurotoxicidad es la segunda complicación en frecuencia con una incidencia entre 20-60% y que la valoramos con la escala ICE/CAPD que engloban en el consenso de la ASTCT (14).

El tratamiento de 1º línea en el ICANS son indudablemente los corticoides (preferiblemente dexametasona intravenosa 10mg/6h, que penetra mejor en la BHE) y el tocilizumab queda relegado al caso en el que el paciente presente simultáneamente un CRS con grado ≥ 2 . Esto es debido a su incapacidad de atravesar la BHE y al aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 que produce (13,14, 23).

De la misma forma que en el CRS, ante empeoramiento se podría plantear el cambio a bolos de metilprednisolona i.v en pauta descendente y como medida específica en caso de edema cerebral grave se pautaría terapia hiperosmolar.

Si el paciente presenta convulsiones (tanto clínicamente como detectadas por EEG) el tratamiento de elección se considera el levetiracetam +/- benzodiacepinas en caso de refractariedad o status epiléptico (14).

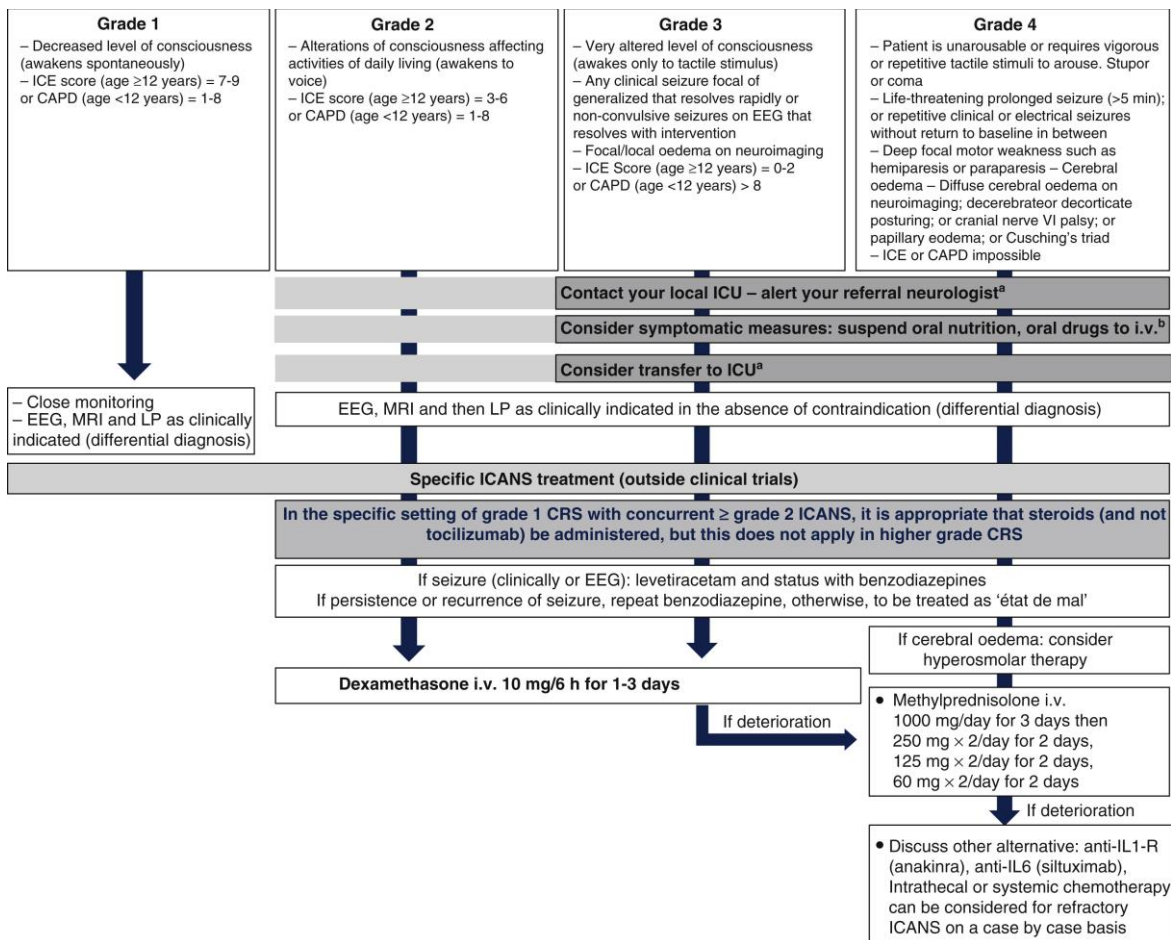


Figura 5: Algoritmo conjunto entre graduación y manejo de ICANS. Hayden et al. (8)

2.4 Marcadores predictores de efectos adversos

En esta revisión nos centraremos únicamente en los biomarcadores estudiados en pacientes que recibieron terapia dirigida CD19 aunque se sugiere que los resultados son bastante extrapolables a las demás variantes.

Como comentábamos anteriormente los principales mecanismos desencadenantes de CRS e ICANS son la liberación de la tormenta de citoquinas, la disfunción endotelial y el aumento de permeabilidad de la BHE y por este motivo los principales biomarcadores estudiados son los que están más implicados en estos fenómenos:

Para esquematizar los distintos factores de riesgo descritos en la literatura, se agruparán según sean marcadores clínicos o analíticos:

Marcadores clínicos

En primer lugar, muchas publicaciones han concluido que tanto una mayor dosis como un mayor pico de expansión del CAR-T se relacionan con un aumento en la incidencia y severidad de CRS (21).

En la mayoría de los casos, la fiebre es el primer síntoma en aparecer y la primera advertencia de un posible CRS. Las características de la fiebre son cruciales, ya que una aparición temprana, un mayor pico febril y una mayor duración se correlacionaron con el desarrollo de esta complicación (21).

Además, se ha identificado que la masa tumoral medida antes de la infusión de la terapia representa un importante factor de riesgo. En el caso de las leucemias, esto se define como el porcentaje de blastos en la médula ósea del paciente, y diversos estudios ya han demostrado una relación estrecha entre una mayor masa tumoral y un aumento en la aparición de efectos adversos (21, 24, 25, 26).

Marcadores analíticos

Por otro lado, diversos marcadores de laboratorio también han demostrado capacidad para predecir toxicidades. La trombocitopenia pre-tratamiento se ha establecido como uno de los principales factores que aumentan el riesgo (10). Debido a su posible papel en la patogénesis del aumento de permeabilidad en la BHE, se ha sugerido como biomarcador más específico de ICANS (22).

Aunque es sabido que la PCR y la ferritina se elevan en procesos de inflamación aguda y por tanto siempre están elevados en pacientes con CRS/ICANS, su capacidad para predecir la aparición de efectos adversos se está poniendo en duda. Sin embargo, se ha encontrado correlación entre grandes picos de PCR y ferritina y estas complicaciones una vez ya se han desarrollado, lo que en algunos casos (no como medidas independientes) serviría para predecir la severidad especialmente de ICANS (22, 26).

Los niveles de IFN- γ parecen ser útiles desde el día +1 de infusión hasta el día +28, utilizándose ya en modelos que combinan varios biomarcadores pero al igual que otras de las interleuquinas que mencionaremos a continuación su uso en la práctica habitual es muy limitado (25).

La IL-6 es fundamental en el desarrollo del CRS; por lo tanto, es de esperar que sus concentraciones estén muy relacionadas con las complicaciones (26).

A pesar que todas estas citoquinas (IL-2, IL-8, IL-10, IL-15 y TGF-β) se han encontrado elevadas tras la terapia en múltiples estudios, se necesitan más ensayos para interpretarlas por separado en grupos independientes y conocer su verdadero potencial. Como dato a destacar, la IL-8 parece ser muy específica de CRS, no apareciendo elevada en ICANS en ninguno de los estudios revisados (22).

Recientemente se ha postulado que los descensos en los niveles séricos de fosfato inorgánico (IP) y magnesio (Mg) ya el primer día post-infusión se correlacionan en gran medida y de manera independiente con el desarrollo posterior de CRS (27,28). Además, parece que las diferencias en el metaboloma de los pacientes antes del tratamiento pueden alertar precozmente de las complicaciones (29).

Por último, varios autores han demostrado la asociación entre los efectos adversos derivados de la terapia CAR-T y la activación endotelial mediante la medición de FvW, angiopoyetina 1 y 2 y elevaciones de ciertas moléculas de adhesión celular como VCAM1, ICAM-1 y E-selectina pueden ayudar a predecir el riesgo de CRS e ICANS (21, 30).

Marcadores clínicos	Marcadores analíticos
Dosis de CAR-T Fiebre, tensión arterial, saturación oxígeno Nivel de conciencia, convulsiones Carga tumoral	Plaquetas/ IP / Mg PCR / ferritina IFN- γ IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, IL-15 y TGF-β Metaboloma del huésped VCAM1/ ICAM-1 / E-selectina FvW/ Ratio ang-2/ang-1

Tabla 3: Principales marcadores predictores de efectos adversos descritos en la literatura.

IP; Fosfato inorgánico, Mg; Magnesio, Ang; Angiopoyetinas

A pesar de los esfuerzos en encontrar el biomarcador ideal lo cierto es que por el momento ninguno reúne las características necesarias y muchas de estas mediciones no están disponibles en la práctica habitual de la mayoría de hospitales lo que dificulta su estandarización.

Así es que surge la necesidad de desarrollar un marcador de fácil implementación que aúne diversos parámetros individuales predictores de riesgo de las complicaciones y permita una estrategia de prevención individualizada para cada paciente.

En este contexto, recientemente, se propone en la literatura el score EASIX como una herramienta capaz de reunir todas estas características.

3. JUSTIFICACIÓN

La terapia CAR-T ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de neoplasias hematológicas refractarias pero la incidencia y severidad de sus complicaciones, así como su manejo continúan siendo de especial relevancia en la práctica diaria.

A pesar de los numerosos biomarcadores y factores de riesgo conocidos surge la necesidad de conseguir una herramienta sencilla, fiable y accesible que nos permita identificar a los pacientes de más alto riesgo de desarrollar las formas graves, para prevenir estas complicaciones antes de desarrollarse y que además sea aplicable y reproducible en las condiciones de la práctica clínica habitual.

Así, la siguiente revisión sistemática versa sobre la aplicación del índice EASIX en terapia CAR-T como un instrumento para conseguir una estrategia individualizada de prevención de toxicidades según el riesgo del paciente.

4. OBJETIVOS

Los objetivos principales planteados en nuestra revisión son los siguientes:

- Valorar la capacidad del índice EASIX y sus variaciones en predecir la aparición y gravedad de CRS/ICANS en pacientes tratados con terapia CAR-T CD19.
- Analizar la influencia de la activación endotelial (medida a través del EASIX score) en la fisiopatología de las principales toxicidades de la terapia.
- Identificar la mejor variación del score junto con los puntos de corte óptimos para clasificar el riesgo de los pacientes.
- Comprobar la superioridad de predicción del score EASIX frente a parámetros individuales de laboratorio.

4.1 Estrategia PICO

Para estructurar y facilitar la búsqueda bibliográfica se decide emplear el formato PICO:

Población/Paciente	Pacientes tratados con CAR-T CD19
Intervención	Valorar el score EASIX
Comparación	Parámetros individuales de laboratorio
Outcome/Resultados	Evaluar la capacidad del score para predecir complicaciones de la terapia

5. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica fue realizada en Diciembre del 2023 en la base de datos *Medline* por vía del buscador *Pubmed* empleando términos de búsqueda simples con algunos operadores booleanos tipo “AND” y/o “OR” con el siguiente esquema:

“EASIX score” OR “Endothelial activation” AND “CAR-T”

A modo de guía de los pasos llevados a cabo para la elección de los artículos de esta revisión sistemática se expone a continuación un diagrama de flujo PRISMA que resume los criterios de inclusión y exclusión utilizados para filtrar las publicaciones utilizadas.

Diagrama de flujo PRISMA

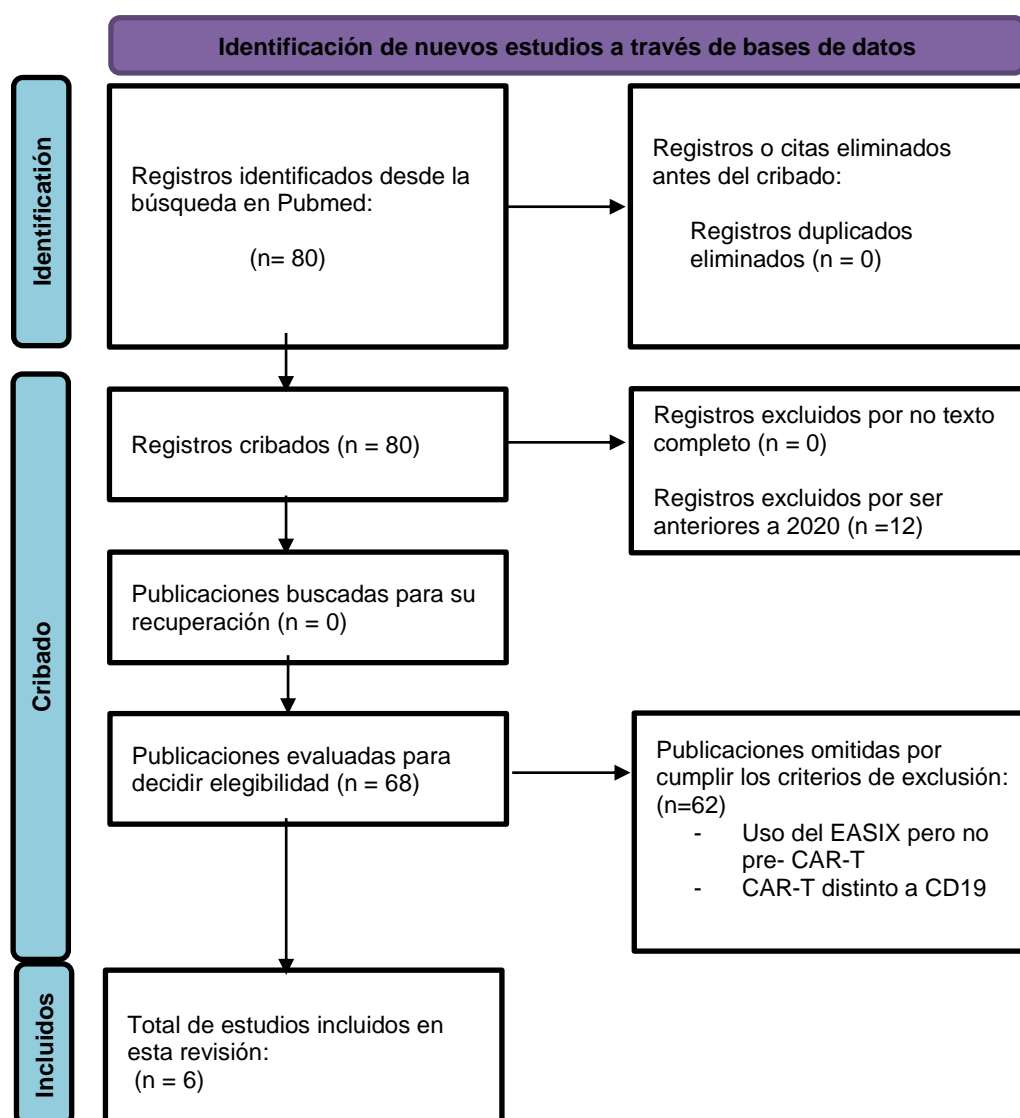


Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA 2020 sobre los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

Criterios de inclusión:

- Artículos que utilizaban el score EASIX para predecir CRS/ICANS tras terapia CAR-T CD19.
- Artículos publicados posteriormente a 2020
- Artículos publicados únicamente en inglés o español

Criterios de exclusión:

- Artículos que utilizaban el score EASIX para predecir el pronóstico en enfermedad de injerto contra huésped, trasplante alogénico de células madre o Covid-19.
- Artículos que emplearon el score EASIX en terapia CAR-T pero no específicamente CD19.
- Artículos publicados fuera del período a estudio
- Distinto idioma de los previamente expuestos

Tras todo el proceso de cribado de los 80 registros encontrados con la primera búsqueda se seleccionaron un total de 6 artículos que sí cumplían los criterios y que constituyeron la base de nuestra revisión bibliográfica.

6. RESULTADOS

El score EASIX es ampliamente utilizado como marcador de activación endotelial en otros ámbitos como en trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénico o incluso en la infección por COVID-19. Ha demostrado fuerte asociación con el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped, microangiopatía post-trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos y utilidad como factor pronóstico en la infección por COVID. Además, es útil para predecir el desarrollo de exceso de líquidos y sepsis en el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (31, 32, 33, 34).

Debido a su facilidad de empleo y su reflejo de la activación endotelial se ha propuesto en diversos estudios como herramienta para identificar a los pacientes con mayor riesgo de CRS/ICANS severo tras inmunoterapia CAR-T. Este score está formado por 3 parámetros y utiliza una fórmula muy sencilla:

EASIX \rightarrow [(creatinina \times LDH/ Plaquetas)].

Las diferentes variantes de este índice se formularon intentando aumentar la sensibilidad ya que por ejemplo las alteraciones en la creatinina no suelen aparecer hasta fases avanzadas y sabemos que existen otros biomarcadores más específicos de CRS/ICANS.

Así se postularon el m-EASIX, sustituyendo la creatinina por la PCR, el s-EASIX que simplifica la fórmula eliminando la creatinina, el EASIX-F que añade la ferritina y el EASIX-FC que añade ferritina y PCR (31, 32, 33, 34, 35, 36).

Para facilitar la lectura y comprensión realizamos una serie de tablas desgranando las diferencias fundamentales de los estudios incluidos. Los artículos utilizados son los englobados en la tabla 4; ordenados según fecha de publicación y características principales.

Características principales de los estudios

Nº de estudio(*)	Tipo de estudio	Año publicado	País	Referencia	Nº de pacientes	EASIX utilizado
1	Análisis retrospectivo	2021	Sloan Kettering Cancer Center, USA	Pennisi, M. et al. Blood Adv. 2021. (31).	118	EASIX s-EASIX m-EASIX
2	Análisis prospectivo	2021	Texas MD Anderson Cancer Center, USA	Greenbaum, U. et al. Blood adv. 2021. (32).	171	EASIX EASIX-F EASIX-FC
3	Análisis retrospectivo	2022	Zuma-1 + Heidelberg y Charité, Berlín	Korell, F. et al. Front Immunol. 2022. (33)	93(**) 121	EASIX s-EASIX m-EASIX

4	Análisis prospectivo	2023	Sacro Cuore y Policlínico Gemelli, Roma	Galli, E. et al. Br J Haematol. 2023. (34)	38	m-EASIX
5	Análisis retrospectivo	2023	Mayo Clinic, USA	Acosta-Medina, A.A. et al. Blood Cancer J. 2023. (35)	84	EASIX m-EASIX
6	Análisis prospectivo	2023	Medical center Groninger, The Netherlands	De Boer, J.W et al. Cancers. 2023. (36)	154	EASIX s-EASIX m-EASIX FR-EASIX

Tabla 4: Características generales de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

EASIX = Índice de estrés y activación endotelial; m-EASIX = EASIX modificado; s-EASIX = EASIX simplificado; FC-EASIX = EASIX + Ferritina + PCR.

(*) A partir de este momento se utilizará el nº de estudio atribuido en la tabla 4 para apelar a cada artículo.

(**) Al incluir 2 cohortes distintas en el estudio 3 se empleará 3.1 para referirnos a la cohorte del ensayo ZUMA-1 y 3.2 para la cohorte de Heidelberg y Berlín.

Características generales de los pacientes

Con el fin de simplificar las distintas variables de los pacientes a estudio hemos resumido sus características principales (tabla 5).

Nº estudio	Edad media	Sexo	Producto CAR-T	Enfermedad previa	Quimioterapia Linfodeplectiva
1	58	♂: 84 ♀: 34	CD1928z:53 Axi-cel: 44 Tisa-cel: 21	LLA : 53 LBDCG: 65	F+C: 72 C: 43 B: 3
2	59	♂: 120 ♀: 51	Axi-Cel:171	LBDCG:133 LFT: 28 LMCBP: 10	F+C: 171
3.1	58	♂: 63 ♀: 30	Axi-cel: 93	LBDCG: 86 LMCBP: 7	F+C: 93

3.2	60	♂: 87 ♀: 34	Axi-cel:42 Tisacel:39 HD- CAR-1: 37 Brexucel: 3	LBDCG: 83 LLA: 16 LM: 9 LLC: 6 LF: 4 LMCBP: 3	F+C: 121
4	50	♂: 18 ♀: 20	Axi-cel: 17 Tisa-cel: 15 Brexu-cel: 6	LBDCG: 20 LFT: 7 LM: 3 LMCBP: 5 LLA: 3	F+C: 38
5	60	♂: 55 ♀: 29	Axi-cel: 84	LBDCG: 54 LFT: 21 LBAG: 8 LMCBP: 1	F+C: 84
6	60	♂: 101 ♀: 53	Axi-cel: 154	LBDCG: 79 LFT: 50 LBAG: 20 LMCBP: 5	F+C: 154

Tabla 5: Características principales de los pacientes incluidos en la revisión

F, Fludarabina; C, Ciclofosfamida; B, Bendamustina; LBDCG, Linfoma B difuso de células grandes; LFT, Linfoma folicular transformado; LMCBP, Linfoma mediastínico de células B Primario; LLA, Leucemia linfática aguda; LM, Linfoma del manto; LLC, Leucemia Linfática Crónica; LF, Linfoma folicular; LBAG, Linfoma de células B de Alto grado; Axi-cel, Axicabtagene ciloleucel; Tisa-cel; Tisagenlecleucel; Brexu-cel, Brexucabtagene autoleucel.

Incidencia de CRS/ICANS en los distintos estudios

Todos los estudios incluidos graduaron la severidad de CRS e ICANS guiándose por las directrices del consenso de la ASTCT permitiendo así una mejor comparación entre ellos. A continuación, se muestra la incidencia de CRS e ICANS que se desarrollaron como complicación a la terapia en los pacientes a estudio.

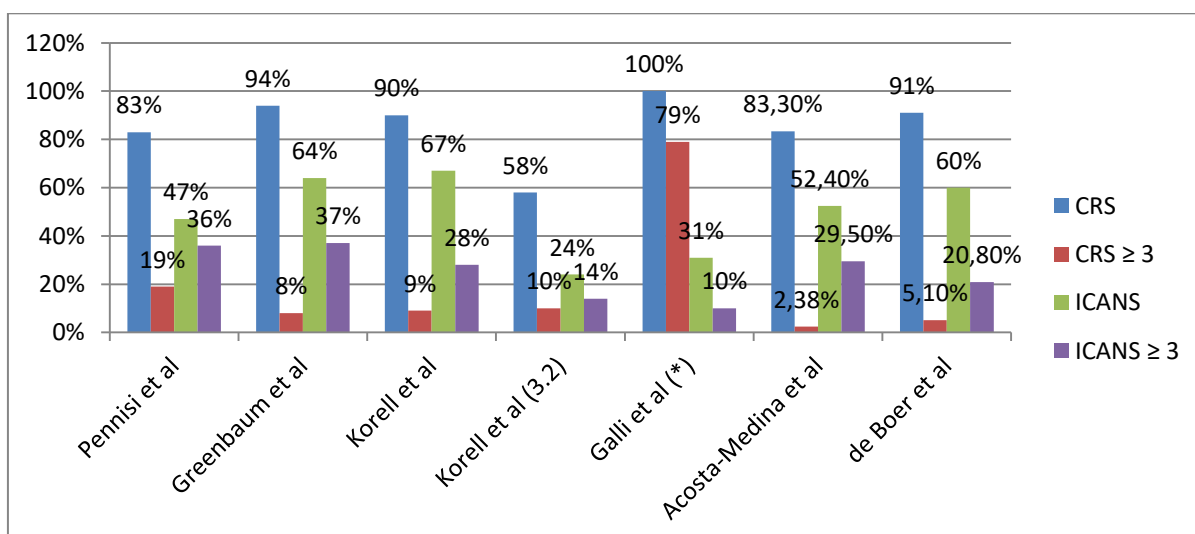


Figura 7: Incidencia de CRS e ICANS tras terapia CAR-T en los distintos artículos.

(*) Galli et al. recogen la incidencia de CRS únicamente como grado ≥ 2 . Esto explica la desproporción en el gráfico si lo comparamos con los otros estudios.

A continuación, se recoge en la tabla 6 el momento en el que se llevó a cabo la medición de los distintos parámetros de laboratorio a estudio para el cálculo del score EASIX y sus variaciones (LDH, plaquetas, creatinina, ferritina y PCR).

Autor	Momento de medición
Pennisi et al.	Pre-LD, -1, +1, +3
Greenbaum et al.	Pre- LD
Korell et al.	Pre- LD
Galli et al	Pre-LD, 0, cada 2 días durante 2 semanas
Acosta-Medina et al	Pre-LD, 0
De Boer et al.	Pre-LD, Día 1 +/- 1

Tabla 6: Momento de extracción de pruebas de laboratorio del paciente según las distintas publicaciones.
Pre-LD, Previo a linfodeplección.

Resultados de los estudios

Debido a algunas diferencias en las variables, momento de extracción de las muestras y métodos estadísticos empleados en las distintas publicaciones los resultados obtenidos se reflejarán mediante tablas simplificadas con una breve explicación asociada resaltando las características particulares de cada estudio:

1. Pennisi et al. (31)

En el caso de Pennisi et al. utilizaron 3 variantes del EASIX score (EASIX, m-EASIX, s – EASIX) con el objetivo de predecir la aparición de CRS/ICANS con un grado ≥ 3 .

Autor	Predictor	Variable	Momento extracción	Método estadístico
Pennisi et al.	CRS ≥ 3	EASIX (log2)	Pre-LD	Regresión logística AUC
		m-EASIX(log2)	D-1	
s -EASIX(log2)	D+1			
	D+3			
	ICANS ≥ 3	EASIX (log2)	Pre-LD	Regresión logística AUC
		m-EASIX(log2)	D-1	
		s- EASIX(log2)	D+1	
			D+3	

Tabla 7: Características generales del estudio de Pennisi et al. (31).

Para predecir CRS ≥ 3 todas las fórmulas fueron estadísticamente significativas en todos los puntos temporales (tanto pre-LD como en los días -1, +1 y +3):

Fórmula	Descripción de las asociaciones
EASIX	Pre-LD: OR 1.34 (1.01-1.85) → S D-1: OR 1.51 (1.12-2.09) → p= 0.008 D+1: OR 1.56 (1.15-2.18) → S D+3: OR 1.89 (1.39-2.7) → S
m-EASIX	Pre-LD: OR 1.32 (1.08-1.68) → S D-1: OR 1.26 (1.07-1.5) → p= 0.009 D+1: OR 1.31 (1.1-1.6) → S D+3: OR 1.56 (1.24-2.07) → S
s- EASIX	Pre-LD: OR 1.49 (1.11-2.1) → S D-1: OR 1.6 (1.19-2.23) → p = 0.003 D+1: OR 1.65 (1.22-2.34) → S D+3: OR 1.92 (1.4-2.78) → S

Tabla 8: Resultados obtenidos con los descriptivos de asociación para CRS en la cohorte de Pennisi et al. Se muestran los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95%, S; significativo.

En el caso del ICANS las mediciones pre-LD no estaban asociadas con la aparición de ICANS pero en los días +1 y +3 sí que se encontró asociación significativa:

Fórmula	Descripción de las asociaciones
EASIX	Pre-LD: OR 1.11 (0.86-1.44) → Ns D-1: OR 1.2 (0.93-1.56) → Ns D+1: OR 1.36 (1.05-1.89) → S D+3: OR 1.5 (1.17-1.96) → S
m-EASIX	Pre-LD: OR 1.1 (0.95-1.27) → Ns D-1: OR 1.12 (0.98-1.29) → Ns D+1: OR 1.2 (1.04-1.4) → S D+3: OR 1.36 (1.15-1.65) → S
s- EASIX	Pre-LD: OR 1.25 (0.97-1.65) → Ns D-1: OR 1.33 (1.03-1.75) → S D+1: OR 1.46 (1.12-1.95) → S D+3: OR 1.55 (1.2-2.04) → S

Tabla 9: Resultados obtenidos con los descriptivos de asociación para ICANS en la cohorte de Pennisi et al. Se muestran los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95%, Ns; no significativo, S; significativo.

Para seleccionar la mejor fórmula Pennisi et al. realizaron un análisis de curva ROC en todos los tiempos pero ninguna de las fórmulas de EASIX fue superior a las demás.

Aun así, proponen el uso de m-EASIX como el score más comprensible debido a que las plaquetas y la PCR son los parámetros individuales que mostraron mayor relación con ambas toxicidades.

Por último, sugieren que aquellos pacientes con un m-EASIX < 6,2 anterior a la linfodeplección pueden ser considerados como de bajo riesgo de CRS severo calculando un valor predictivo negativo de 96.43% (31).

2. Greenbaum et al. (32)

Autor	Predictor/Resultado	Momento de Extracción	Variable utilizada	Método estadístico	Descripción de las asociaciones
Greenbaum et al.	CRS \geq 2	Pre-LD	EASIX EASIX-F	Análisis de regresión de Fine y Gray	EASIX HR 2.4 p<.001(>QA)
	ICANS \geq 2	Pre-LD	EASIX EASIX-FC	Análisis de regresión de Fine y Gray	EASIX HR 2.2 p<.001(>M)

Tabla 10: Resumen de los resultados obtenidos por Greenbaum et al. (32)

*QA, cuartil alto; M, mediana.

La evaluación de parámetros independientes por Greenbaum et al. resultó en encontrar una relación muy estrecha entre un EASIX elevado (>4.6) y un aumento en la ferritina (>321ng/ml).

Debido a esto, unieron ambas variables modificando la fórmula original (EASIX-F) lo que les permitió identificar 3 grupos distintos de riesgo con una incidencia acumulada de CRS \geq 2 del 74% (alto riesgo), 49% (intermedio) y 23% (bajo riesgo).

Riesgo	EASIX	Ferritina
Alto	Elevado*	Cualquier valor
Intermedio	Bajo	Elevada*
Bajo	Bajo	BAJA

Tabla 11: Estratificación de grupos de riesgo de CRS según EASIX-F

*Se considera un EASIX elevado si es > 4.6. *Se considera ferritina elevada > 321ng/ml.

En el caso del ICANS también consiguieron discriminar 3 grupos de riesgo diferentes basados en EASIX > 2.1, ferritina > 1583ng/ml y PCR > 21mg/L (EASIX-FC) con una incidencia acumulada de neurotoxicidad \geq 2 de 74% (alto riesgo, p <0.001), 51% (intermedio, p <0.025) y 29% (bajo riesgo).

Riesgo	EASIX/PCR	Ferritina
Alto	Cualquier valor	Elevado
Intermedio	EASIX o PCR elevados	Bajo
Bajo	Ambos bajos	Bajo

Tabla 12: Estratificación de grupos de riesgo de ICANS según EASIX-FC

*Se consideran elevados EASIX > 2.1, ferritina > 1583ng/ml y PCR > 21mg/L.

3. Korell et al. (33).

Autor	Pacientes	Variable utilizada	Predictor/Resultado
Korell et al.	Cohorte de entrenamiento	EASIX (log2)	CRS/ICANS \geq 3
	+ Cohorte de validación	m-EASIX (log2)	
		s-EASIX (log2)	

Tabla 13: Variables principales empleadas en la cohorte de Korell et al. (33).

En el estudio realizado por Korell et al. todas las fórmulas predijeron la incidencia de toxicidad antes de la linfodeplección que fue el único momento de extracción medido:

Momento de Extracción	Variable	Forma de Variable	Método estadístico	Descripción de la asociación	Rendimiento
Pre-LD	EASIX	Continua	Regresión logística multivariable AUC, score Brier en la cohorte de validación	OR 1.72 p = 0.001	AUC 0.81
		Punto de Corte: >4.32		OR 4.32 p = 0.006	N/A
	m-EASIX	Continua		OR 1.22 p = 0.015	AUC 0.74
	s-EASIX	Continua		OR 1.63 p = 0.004	AUC 0.79

Tabla 14: Resultados del estudio de cohortes de Korell et al. (33).

N/A; no aplica

Como conclusión sacamos que tanto el score EASIX como sus variantes s-EASIX y s-EASIX estuvieron fuertemente asociadas con la aparición de CRS/ICANS \geq 3 antes de la linfodeplección.

Aun así, al contrario que en los estudios previos las diferentes modificaciones de la fórmula no mostraron un aumento en la predicción respecto al EASIX original previo a linfodeplección.

4. Galli et al. (34).

Autor	Punto de Referencia	Variable	Resultado/Predictor	Método estadístico	Rendimiento de la asociación
Galli et al.	Media de puntuación basal (día 0)	m-EASIX >6.43	CRS \geq 2	Análisis ROC	S 43% E 100% AUC 67% p = 0.03

Tabla 15: Resultados m-EASIX medidos durante el día 0 por Galli et al. (34).
S, Sensibilidad; E, Especificidad.

Aunque las metas de este estudio no se centraban únicamente en la utilidad del m-EASIX como predictor de CRS/ICANS sino que también pretendían explorar la asociación de este con marcadores de coagulación se encontró que una puntuación basal > 6.43 se relacionaba con el desarrollo de CRS \geq 2.

Por contrapartida, al realizar el análisis ROC para el m-EASIX y aparición de ICANS en el día 0 (momento en el cual centraron sus análisis) no se encontró asociación significativa (p = 0.1).

5. Acosta-Medina et al. (35).

Autor	Momento de extracción	Resultado Predictor	Variable utilizada	Método estadístico	Descriptores de asociación	Rendimiento
Acosta-Medina et al.	Pre-LD Día 0	ICANS \geq 3	EASIX	Regresión logística univariable AUC	Pre-LD: OR 1.14 p = 0.047	Pre-LD AUC 0.57 p= 0.42
					Día 0 OR 1.19 p = 0.008	Día 0 AUC 0.62 p = 0.16
	Pre-LD Día 0	ICANS \geq 3	m-EASIX	Regresión logística univariable AUC	Pre-LD: OR 1.007 p = 0.205 Día 0 OR 1.008 p = 0.0034	Día 0 AUC 0.716 p = 0.014

Tabla 16: Resultados obtenidos en la cohorte de Acosta-Medina et al. (35).

En este caso, como valores del score utilizaron la media de las mediciones realizadas de los pacientes a estudio. El valor del EASIX pre-LD resultó en 1.78 pero al momento de la infusión se produjo un descenso no significativo en la media hasta 1.67. En cuanto al m-EASIX la media pre-linfodeplección fue de 2.57 con un aumento hasta 4.03 tras la infusión.

En su cohorte se observaron resultados estadísticamente significativos en la predicción de riesgo de ICANS ≥ 3 con niveles aumentados de EASIX tanto pre-LD como el día de la infusión, el m-EASIX solo demostró asociación en el día 0.

Dado el aumento de riesgo de ICANS con ambas fórmulas (EASIX y m-EASIX) determinaron el punto de corte ideal con la ayuda de un análisis de curva ROC. Sólo fue significativo en el caso del m-EASIX (AUC = 0.716, $p = 0.014$) estableciendo un valor ≥ 4 como el mejor predictor para pacientes de alto de riesgo de desarrollo ICANS severo con una sensibilidad de 76,9% y una especificidad de 55.1% (OR 4.086, $p = 0.034$).

Además, en sus resultados sugieren una posible asociación entre el EASIX y aumentos en los requerimientos de corticoides que no se habían planteado en la literatura anterior.

6. de Boer et al. (36)

Autor	Momento de medición	Variables utilizadas	Resultado Predictor	Método estadístico	Descriptores de asociación
de Boer et al.	Pre-LD	EASIX	ICANS ≥ 2	Regresión logística univariable AUC	Pre-LD OR 1.31 $p = 0.04$ D0 OR 1.28 $p = 0.05$
					m-EASIX
	Día 0	s-EASIX	ICANS ≥ 2		Pre-LD OR 1.33 $p = 0.04$

Tabla 17: Resultados obtenidos y características de la cohorte de Boer et al. (36).

De Boer et al. realizan el primer estudio que utiliza una cohorte basada en la población y analizaron en ella algunas de las variantes y puntos de corte propuestos anteriormente mostrando los siguientes resultados:

No encontraron asociaciones significativas entre los distintos valores obtenidos de los scores y CRS ≥ 2 ni ICANS ≥ 3 pero sí se lograron con el desarrollo de ICANS ≥ 2 con aumentos en los valores el score en comparación a la media de las mediciones realizadas en la cohorte para EASIX (Pre-LD y D0) y s-EASIX (Pre-LD).

A continuación, realizaron un análisis ROC para ICANS ≥ 2 donde el mejor rendimiento fue por parte del EASIX pre-LD con un AUC de 0.62.

En un análisis adicional evaluaron el punto de corte propuesto por Greenbaum et al. encontrando asociación moderada entre un EASIX $> 2,1$ y el desarrollo de ICANS ≥ 2 .

Además, evaluaron la capacidad de estratificación en 3 grupos de riesgo propuesta por Greenbaum et al. utilizando el EASIX-FC que resulto significativa únicamente para el grupo de riesgo intermedio (HR 2.04, $p < 0.01$) en ICANS ≥ 2 y que se resume en la siguiente tabla:

Riesgo	EASIX/PCR	Ferritina	HR	95% IC	P
Alto	Cualquier valor	Elevados	1.64	0.82-3.26	$< 0.16 \rightarrow$ Ns
Intermedio	EASIX o PCR elevados	Bajos	2.04	1.26-3.32	$< 0.01 \rightarrow$ S
Bajo	Bajos	Bajos	1.00	N/A	N/A

Tabla 18: Estratificación de grupos de riesgo para predecir ICANS ≥ 2 según EASIX-FC

**Se consideran elevados EASIX > 2.1 , ferritina > 1583 ng/ml y PCR > 2 mg/L.*

N/A; no aplica, HR; Hazard ratio, IC; Intervalo de confianza

7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La terapia CAR-T CD19 ha transformado el tratamiento de muchas neoplasias hematológicas refractarias, volviéndose una parte esencial de los algoritmos de tratamiento actuales. Como es bien sabido, CRS e ICANS son complicaciones bastante comunes de esta inmunoterapia, lo que aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes y disminuye la respuesta y eficacia del tratamiento.

El CRS es el efecto adverso más frecuente después de la terapia, apareciendo en hasta el 100% de los casos en algunas series, y puede desencadenar una respuesta inflamatoria desproporcionada que lleve a complicaciones severas. El segundo efecto adverso más común es el ICANS, o neurotoxicidad, que también puede conllevar consecuencias fatales. Ambas han sido vinculadas a mecanismos patogénicos como la disfunción endotelial, la tormenta de citoquinas y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Surge por tanto la necesidad de identificar aquellos parámetros que permitan discriminar de manera fiable un posible aumento de riesgo de estas complicaciones. Aun así, a pesar de los numerosos factores de riesgo implicados y estudiados como la dosis de CAR-T empleada, la masa tumoral y las diversas interleuquinas (IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-8, IL-10, IL-15, TGF- β) la mayoría de ellos no serían fácilmente extrapolables a la práctica clínica habitual.

En los últimos años emerge el score EASIX y sus variantes como una posible herramienta sencilla, rápida y reproducible con capacidad de predecir aquellos pacientes con mayor riesgo. Este score ya es empleado para predecir complicaciones y mortalidad tras trasplante alogénico, enfermedad de injerto contra huésped e incluso COVID-19 y actualmente se encuentra en fase de implementación su uso en el campo de la terapia CAR-T.

No obstante, los estudios publicados proponen distintos puntos de corte y aún no ha sido posible determinar el mejor modelo predictor. Por tanto, en esta revisión hemos intentado agrupar los resultados obtenidos a lo largo de los diferentes artículos realizados sobre la aplicación del EASIX para predecir pacientes de riesgo tras terapia CAR-T anti-CD19.

A modo de resumen general todas las publicaciones revisadas encontraron asociación significativa ya sea con desarrollo de CRS o ICANS severos en algún punto temporal de las mediciones lo que nos indica que el potencial de este score como herramienta clínica es veraz.

En primer lugar, como predictor de CRS severo 4 de los 6 estudios (cohortes 1, 2, 3 y 5) disponibles mostraron asociación con alguna de las variantes del EASIX medidas antes de la linfodeplección. Los únicos que no establecieron la relación con CRS fueron los publicados por Acosta et al. y de Boer et al. que ya manifiestan en las limitaciones de sus estudios que posiblemente se deba a los insuficientes casos de CRS > 3 que acontecieron en sus cohortes (2.45% y 5% respectivamente).

En relación a la predicción del desarrollo de ICANS severo todas las cohortes mostraron asociación en alguno de los momentos de extracción salvo el estudio de Galli et al. que no encontró diferencias significativas utilizando el m-EASIX el día de la infusión.

Aunque la mayoría de ellos encontró asociación ya en la mediación previa a linfodeplección para ICANS ≥ 3 , tanto en la cohorte de Pennisi et al. (solo la encontraron en las mediciones de los días +1 y +3) como en la de Boer et al. (solo encontraron asociación moderada con ICANS >2), no llegaron a la significación estadística en ese momento de la extracción.

Anteriormente exponíamos que todos establecían asociación entre el EASIX y al menos una de las complicaciones (CRS o ICANS) pero sí que es cierto que solo en la mitad de las cohortes se demostró relación significativa con ambas (estudios 1, 2 y 3). Concretamente en las cohortes de Pennisi et al. y Korell et al. todas las variantes del EASIX estudiadas (EASIX, s-EASIX y m-EASIX) encontraron una buena relación con CRS/ICANS > 3 evidenciado el potencial del score.

Los resultados obtenidos se compararon en varios de los artículos con distintos marcadores de activación endotelial y pudieron demostrar que niveles más elevados del score EASIX antes de la infusión se relacionaban con incrementos en FVW, dímero D, Factor VIII y descenso en las plaquetas entre otros parámetros.

En este aspecto destacamos el trabajo de Galli et al. que ponen de manifiesto la relación entre el m-EASIX, el desarrollo de CRS/ICANS y el de coagulación intravascular diseminada. Todos estos descubrimientos añaden evidencia sosteniendo el rol primordial que tiene la activación endotelial en la patogenia de CRS e ICANS y demuestran la posible utilidad del EASIX como marcador tras terapia CAR-T.

Por último, aunque sí se han propuesto diferentes puntos de corte y preferencias en las variaciones de EASIX a utilizar, debido al grado de heterogeneidad de los diversos estudios ya sea por las variaciones del EASIX empleadas, por los distintos métodos estadísticos o por las diferencias en la selección de pacientes según las normativas locales, no ha sido posible establecer un punto concreto común. Aun así, Pennisi et al. sí que proponen al m-EASIX como la mejor variante a utilizar por incluir en su fórmula las plaquetas y la PCR que fueron los parámetros que más se asociaron individualmente a los efectos adversos.

De todos los estudios incluidos únicamente Boer et al. intentaron analizar los distintos puntos de corte propuestos por el resto de autores pero solo encontraron una asociación débil con la cifra propuesta por Greenbaum et al. (EASIX $>2,1$) para predecir ICANS ≥ 2 . Por otro lado, también valoraron la relevancia del algoritmo creado por este mismo grupo encontrando significación entre el grupo de riesgo intermedio e ICANS ≥ 2 .

Este aspecto, que es de vital importancia para la implementación y extrapolación del score, aún permanece como incógnita haciendo necesario la optimización de los modelos predictivos en sucesivos estudios antes de su plena introducción en la práctica diaria.

7.1 Limitaciones de los resultados

Esta revisión cuenta con algunas limitaciones que merecen ser comentadas para la valoración de los resultados. Principalmente resaltar el carácter retrospectivo de varias de las cohortes estudiadas así como la limitación en el número de pacientes incluidos (n=779 en total). Además, cabe destacar que estos resultados son solo extrapolables a las toxicidades atribuidas a la terapia con CAR-T CD19 y que existe cierta heterogeneidad en los criterios de selección de los pacientes y métodos estadísticos empleados en los diferentes estudios.

8. CONCLUSIONES

A partir de la revisión bibliográfica sistemática realizada hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- El EASIX score y sus variantes tienen la capacidad de predecir el desarrollo de grados severos tanto de CRS como ICANS en pacientes tratados con CAR-T CD19.
- El EASIX score se postula como una herramienta funcional, sencilla y reproducible fácilmente extrapolable a la práctica clínica diaria.
- La asociación entre el EASIX y CRS/ICANS aporta más evidencia en el papel de la activación endotelial como patogenia en ambas toxicidades.
- La utilización de modelos predictores combinados para predecir el riesgo es superior frente a los parámetros individuales.
- La variante m-EASIX se plantea como la más prometedora por incluir en su fórmula tanto plaquetas como PCR.
- El retraso en su implementación en el manejo diario se debe principalmente a la falta de unos puntos de cortes universales y estandarizados.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Asmamaw Dejenie T, Tiruneh G/Medhin M, Dessie Terefe G, Tadele Admasu F, Wale Tesega W, Chekol Abebe E. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Nov 30;18(6):2114254.
- 2- Zabel M, Tauber PA, Pickl WF. The making and function of CAR cells. *Immunol Lett.* 2019 Aug;212:53-69.
- 3- Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, Kochenderfer JN, Neelapu SS, Maus MV, Porter DL, Maloney DG, Grupp SA, Mackall CL, June CH, Bishop MR. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer.* 2018 Dec 4;6(1):137.
- 4- Baker DJ, Arany Z, Baur JA, Epstein JA, June CH. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature.* 2023 Jul;619(7971):707-715.
- 5- Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother.* 2019 Feb;46(1):15-24.
- 6- Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat Rev Cancer.* 2021 Mar;21(3):145-161.
- 7- Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, Ahmad T, Alotaibi SS, Al-Sanea MM, Althobaiti H. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jun 22;10:797440.
- 8- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua ÁU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub-Agha I. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):259-275.
- 9- Luo W, Li C, Zhang Y, Du M, Kou H, Lu C, Mei H, Hu Y. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Cancer.* 2022 Jan 24;22(1):98
- 10- Hernani R, Benzaquén A, Solano C. Toxicities following CAR-T therapy for hematological malignancies. *Cancer Treat Rev.* 2022 Dec;111:102479.

- 11- Zhang Y, Qin D, Shou AC, Liu Y, Wang Y, Zhou L. Exploring CAR-T Cell Therapy Side Effects: Mechanisms and Management Strategies. *J Clin Med.* 2023 Sep 22;12(19):6124.
- 12- Miao L, Zhang Z, Ren Z, Li Y. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol.* 2021 Apr 28;12:663201.
- 13- Yang C, Nguyen J, Yen Y. Complete spectrum of adverse events associated with chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapies. *J Biomed Sci.* 2023 Oct 21;30(1):89.
- 14- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, Maus MV, Park JH, Mead E, Pavletic S, Go WY, Eldjerou L, Gardner RA, Frey N, Curran KJ, Peggs K, Pasquini M, DiPersio JF, van den Brink MRM, Komanduri KV, Grupp SA, Neelapu SS. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Apr;25(4):625-638.
- 15- Sterner RC, Sterner RM. Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Front Immunol.* 2022 Aug 23;13:879608.
- 16- Grant SJ, Grimshaw AA, Silberstein J, Murdaugh D, Wildes TM, Rosko AE, Giri S. Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome Following Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Systematic Review. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jun;28(6):294-302.
- 17- Ren X, Zhang G, Li G, Wang Y. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-induced nervous system toxicity: a real-world study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *BMC Cancer.* 2024 Jan 2;24(1):10.
- 18- Li Y, Ming Y, Fu R, Li C, Wu Y, Jiang T, Li Z, Ni R, Li L, Su H, Liu Y. The pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of CAR-T cell therapy-related adverse reactions. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 14;13:950923.
- 19- Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, Yeung C, Liles WC, Wurfel M, Lopez JA, Chen J, Chung D, Harju-Baker S, Özpolat T, Fink KR, Riddell SR, Maloney DG, Turtle CJ. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov.* 2017 Dec;7(12):1404-1419.
- 20- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Loghin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jan;15(1):47-62.

- 21- Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, López JA, Chen J, Chung D, Harju-Baker S, Cherian S, Chen X, Riddell SR, Maloney DG, Turtle CJ. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2295-2306.
- 22- Tedesco VE 5th, Mohan C. Biomarkers for Predicting Cytokine Release Syndrome following CD19-Targeted CAR T Cell Therapy. *J Immunol*. 2021 Apr 1;206(7):1561-1568.
- 23- Siegler EL, Kenderian SS. Neurotoxicity and Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Insights Into Mechanisms and Novel Therapies. *Front Immunol*. 2020 Aug 28;11:1973.
- 24- Gong WJ, Qiu Y, Li MH, Chen LY, Li YY, Yu JQ, Kang LQ, Sun AN, Wu DP, Yu L, Xue SL. Investigation of the risk factors to predict cytokine release syndrome in relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving IL-6 knocking down anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Front Immunol*. 2022 Aug 29;13:922212.
- 25- Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, Pequignot E, Gonzalez VE, Chen F, Finklestein J, Barrett DM, Weiss SL, Fitzgerald JC, Berg RA, Aplenc R, Callahan C, Rheingold SR, Zheng Z, Rose-John S, White JC, Nazimuddin F, Wertheim G, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*. 2016 Jun;6(6):664-79.
- 26- Yan Z, Zhang H, Cao J, Zhang C, Liu H, Huang H, Cheng H, Qiao J, Wang Y, Wang Y, Gao L, Shi M, Sang W, Zhu F, Li D, Sun H, Wu Q, Qi Y, Li H, Wang X, Li Z, Liu H, Zheng J, Qian W, Zhang X, Xu K. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment. *Front Immunol*. 2021 Feb 23;12:611366.
- 27- Nakamura N, Arai Y, Kitawaki T, Jo T, Mizumoto C, Kanda J, Nishikori M, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Decreased serum phosphate levels are a useful biomarker to predict occurrence and severity of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2023 Jan;200(1):e1-e3.
- 28- Yoshida M, Matsuoka Y, Mitsuyuki S, Yonetani N, Kawai J, Kondo T, Ishikawa T. Early prediction of cytokine release syndrome by measuring phosphate and magnesium levels following chimeric antigen receptor T cell therapy. *Blood Cell Ther*. 2023 Nov 25;6(4):129-134.
- 29- Jalota A, Hershberger CE, Patel MS, Mian A, Faruqi A, Khademi G, Rotroff DM, Hill BT, Gupta N. Host metabolome predicts the severity and onset of acute toxicities induced by CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2023 Sep 12;7(17):4690-4700.

- 30- Hong F, Shi M, Cao J, Wang Y, Gong Y, Gao H, Li Z, Zheng J, Zeng L, He A, Xu K. Predictive role of endothelial cell activation in cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *J Cell Mol Med.* 2021 Dec;25(24):11063-11074.
- 31- Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, Batlevi C, Brentjens RJ, Dahi PB, Devlin SM, Diamonte C, Giralt S, Halton EF, Jain T, Maloy M, Mead E, Palomba ML, Ruiz J, Santomasso B, Sauter CS, Scordo M, Shah GL, Park JH, Yanez San Segundo L, Perales MA. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 2021 Sep 14;5(17):3397-3406.
- 32- Greenbaum U, Strati P, Saliba RM, Torres J, Rondon G, Nieto Y, Hosing C, Srour SA, Westin J, Fayad LE, Lee HJ, Iyer SP, Nair R, Nastoupil LJ, Parmar S, Rodriguez MA, Samaniego F, Steiner RE, Wang M, Pinnix CC, Flowers CR, Tummala S, Ramdial JL, Yalniz FF, Hawkins M, Rezvani K, Champlin RE, Shpall EJ, Neelapu SS, Kebriaei P, Ahmed S. CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T-related toxicity. *Blood Adv.* 2021 Jul 27;5(14):2799-2806.
- 33- Korell F, Penack O, Mattie M, Schreck N, Benner A, Krzykalla J, Wang Z, Schmitt M, Bullinger L, Müller-Tidow C, Dreger P, Luft T. EASIX and Severe Endothelial Complications After CD19-Directed CAR-T Cell Therapy-A Cohort Study. *Front Immunol.* 2022 Apr 8;13:877477.
- 34- Galli E, Sorà F, Hohaus S, Fresa A, Pansini I, Autore F, Metafuni E, Innocenti I, Limongiello MA, Giammarco S, Laurenti L, Bacigalupo A, Chiusolo P, De Stefano V, Sica S. Endothelial activation predicts disseminated intravascular coagulopathy, cytokine release syndrome and prognosis in patients treated with anti-CD19 CAR-T cells. *Br J Haematol.* 2023 Apr;201(1):86-94.
- 35- Acosta-Medina AA, Johnson IM, Bansal R, Hathcock M, Kenderian SJ, Durani U, Khurana A, Wang Y, Paludo J, Villasboas JC, Bennani NN, Johnston PB, Ansell SM, Lin Y, Alkhateeb HB. Pre-lymphodepletion & infusion endothelial activation and stress index as predictors of clinical outcomes in CAR-T therapy for B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2023 Jan 5;13(1):7.
- 36- de Boer JW, Keijzer K, Pennings ERA, van Doesum JA, Spanjaart AM, Jak M, Mutsaers PGNJ, van Dorp S, Vermaat JSP, van der Poel MWM, van Dijk LV, Kersten MJ, Niezink AGH, van Meerten T; Dutch CAR-T Tumorboard Consortium. Population-Based External Validation of the EASIX Scores to Predict CAR T-Cell-Related Toxicities. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 16;15(22):5443.