

# Výzvy a riešenia v manažmente kardiotoxicity checkpoint inhibítorov

## Challenges and solutions in management of cardiotoxicity induced by checkpoint inhibitors

Mladosičová B.<sup>1</sup>, Országhová Z. Jr.<sup>2</sup>, Jablonická M.<sup>3</sup>, Rečková M.<sup>4,5</sup>, Chovanec M.<sup>2</sup>, Mego M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Onkologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

<sup>4</sup> NOI, Bratislava, Slovenská republika

<sup>5</sup> POKO Poprad, s.r.o., Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Používanie inhibítorov imunitných kontrolných bodov (imunitných checkpoint inhibítorov – ICI) dramaticky zlepšilo prognózu mnohých onkologických pacientov. Ich narastajúce používanie však odhalilo aj viacero neočakávaných nežiaducich účinkov – medzi nimi aj kardiovaskulárnych komplikácií. Zvýšená pozornosť sa im začala venovať až v ostatných rokoch, a to najmä pre ich potenciálne fatálny charakter. Ku kardiotoxicite tejto liečby patria myokarditída, poruchy rytmu (atrioventrikulárne blokády, predsieňové a komorové arytmie), perikarditída, infarkt myokardu, dysfunkcia ľavej komory/zlyhávanie srdca, dilatačná kardiomyopatia, kardiogénny šok a náhla kardiálna smrť. Riziko kardiotoxicity ICI sa môže okrem duálnej ICI terapie zvyšovať aj v kombinácii s inou potenciálne kardiotoxickou protinádorovou liečbou, s preexistujúcim poškodením srdca, diabetom, autoimunitným ochorením a niektorými ďalšími rizikovými faktormi. V súčasnosti neexistujú odporúčania pre predikciu a manažment kardiotoxicity asociovanej s ICI. **Cieľ:** V predkladanom článku stručne sumarizujeme poznatky týkajúce sa kardiotoxicity indukovanej týmito inhibítormi a uvádzame novú definíciu myokarditídy navodenej protinádorovou liečbou spolu s návrhom manažmentu imunitou navodenej myokarditídy vypracovaným expertmi v oblasti kardioonkológie.

### Kľúčové slová

imunoterapia – inhibítory imunitných kontrolných bodov – nežiaduce účinky – kardiotoxicita – myokarditída

### Summary

**Background:** The use of immune checkpoint inhibitors has dramatically improved the prognosis of many cancer patients. However, their increasing use has also revealed several unexpected side effects – including cardiovascular complications. Increased attention was paid to them in recent years only, especially due to their potentially fatal character. Checkpoint inhibitors cardiotoxicity includes myocarditis, rhythm disorders (atrioventricular blocks, atrial and ventricular arrhythmias), pericarditis, myocardial infarction, left ventricular dysfunction/heart failure, dilated cardiomyopathy, cardiogenic shock and sudden cardiac death. The risk of ICI-associated cardiotoxicity is increased in patients treated with dual immune therapy, in combination with other cardiotoxic drugs, with preexisting cardiac damage, diabetes mellitus, underlying autoimmune disease and some other factors. Currently, there are no guidelines for prediction and management of ICI-associated cardiotoxicity. **Purpose:** Herein, we briefly summarize the findings regarding checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity and provide a new definition of anti-tumor-induced myocarditis together with a suitable design for immune-induced myocarditis management prepared by experts from the field of cardiooncology.

### Key words

immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – adverse events – cardiotoxicity – myocarditis

Publikácia vznikla s čiastočnou podporou grantu MŠ SR VEGA 01/0610/18.

The article was created with a partial support of the Ministry of Education of the Slovak Republic, grant No. VEGA 01/0610/18.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Oddelenie klinickej patofyziológie  
LF UK  
Sasinkova 4  
811 08 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 31. 12. 2019

Prijaté/Accepted: 19. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020350

## Úvod

Ku kardiovaskulárnym (KV) komplikáciám dochádza v súvislosti s mnohými farmakami v rámci systémovej liečby nádorov. Najviac preskúmanou je KV toxicita chemoterapie (a to napr. antracyklínovej (dysfunkcia ľavej komory, zlyhávanie srdca, kardiomyopatia, myokarditída, perikarditída, arytmia), platinových derivátov (hypertenzia a ischemia myokardu), alkylačných cytostatík (myokarditída, perikarditída, srdcové zlyhávanie), antimetabolitov (ischemia myokardu, arytmie), antimikrotubulárnych látok (arytmie, trombóza, ischemia myokardu) a KV poškodenie po rádioterapii zasahujúcej oblasť srdca (ischemia myokardu, chlopňové chyby, perikarditída, myokarditída, arytmie). Neustále pribúdajú poznatky týkajúce sa KV komplikácií cielenej liečby, a to v súvislosti s anti-HER2 protilátkami (dysfunkcia ľavej komory a srdcové zlyhávanie), antiangiogénou liečbou s anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) aktivitou (hypertenzia, arteriálny a venózný tromboembolizmus, kardiomyopatia), PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza) inhibítormi (kardiometabolická toxicita, vrátane hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie, hyperglykémie), inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (atriálna fibrilácia, komorové arytmie), multikinázovými inhibítormi používanými v liečbe Ph-pozitívnych leukémií (pľúcna hypertenzia, poškodenie koronárnych, cerebrálnych a periférnych ciev, predĺženie QTc intervalu), imunomodulačnými látkami (tromboembolizmus) a proteazómovými inhibítormi (kardiomyopatia, hypertenzia, tromboembolizmus, arytmie) [1–3].

V ostatných rokoch sú za prelomovú liečbu považované inhibítory kontrolných bodov imunitnej reakcie (immune checkpoint inhibitors – ICI). Ich cieľom je odblokovať suprimovaný imunitný systém prostredníctvom reaktívácie T-lymfocytov. ICI sú monoklonálne protilátky namierené proti cytotoxickému T-lymfocytovému antigénu 4 (CTLA-4), proteínu programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) a ligandu proteínu programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1). Inhibítory imunitných kontrolných bodov sú súčasťou štandardných liečebných postupov via-

cerých malignít, u ďalších predstavujú perspektívnu liečbu [4,5].

V súčasnosti sa však objavuje čoraz viac dôkazov, že aj u pacientov liečených týmito inhibítormi vzniká poškodenie myokardu aj vodivého systému srdca. Expresia PD1 a PD-L1 na ľudských kardiomyocytoch je známa [6,7]. Priama inhibícia PD-L1 môže urýchliť progresiu preexistujúceho srdcového ochorenia. ICI dokážu spôsobiť prechod z tranzientnej myokarditídy do jej fulminantnej formy, príp. spôsobiť akceleráciu zlyhania srdca až do kardiogénneho šoku [8,9].

## Kardiotoxicita navodená inhibítormi imunitných kontrolných bodov

Napriek tomu, že sa KV toxicita navodená ICI v klinických štúdiách zisťuje zriedkavo, v reálnej praxi môže byť jej výskyt vyšší. Kardiotoxicita ICI môže byť menej závažná aj fatálna [8–32]. Väčšina publikovaných vedeckých a odborných článkov týkajúcich sa toxicity ICI doneďava neuvádzala kardiálnu toxicitu. So zvyšujúcim sa počtom pacientov, ktorí sú liečení ICI, sa postupne objavuje stále širšie spektrum ich KV nežiaducich účinkov, a to: myokarditída [10,13–21], perikarditída [29,31], arytmie (predsieňové, komorové, kompletná atrioventrikulárna blokáda) [10,12,27], akútny infarkt myokardu [15], funkčné poškodenie ľavej komory [12,15,28], dilatčná kardiomyopatia [15], Tako-tsubo syndróm [30], vaskulitída [31], kardiogénny šok [8], náhla smrť [13]. Autori Escudier et al [12] publikovali v roku 2017 výsledky observačnej štúdie, ktorá analyzovala klinickú manifestáciu 30 prípadov pacientov, ktorých onkológovia odoslali pre podozrenie na kardiotoxicitu po liečbe ICI na ďalšie klinické odborné vyšetrenie. Pacienti boli vyšetřovaní pomocou EKG a echokardiografie a bol u nich vykonaný odber kardiálneho troponínu I a mozgového natriuretického peptidu (BNP). Medián času do manifestácie kardiotoxicity bol 65 dní od začiatku terapie, a to v rozmedzí od 2 až do 454 dní, po 1 až 33 infúziách (s mediánom 3 infúzie) [12]. Kardiotoxicita v tomto súbore sa klinicky manifestovala najčastejšie ako dušnosť, palpitácie a prejavy zlyhania srdca. Dysfunkcia ľavej komory

bola zistená v 79 % prípadov, predsieňová fibrilácia v 30 % prípadov, komorová arytmia u 27 % pacientov a poruchy vedenia vzruchu u 17 % pacientov. Konkomitantné prejavy myozitídy boli popísané v 23 % prípadov. Osem z 30 pacientov (27 %) na KV komplikácie zomrelo.

## Myokarditída indukovaná inhibítormi imunitných kontrolných bodov

Z kardiovaskulárných komplikácií sa myokarditída (a osobitne jej fulminantnej forme) venuje najviac pozornosti. Diagnostika myokarditídy v súvislosti s protinádorovou liečbou patrí aj dnes medzi najťažšie v kardiokológii.

Skupina renomovaných amerických odborníkov z oblasti kardiokológie z Vanderbiltskej univerzity v Nashville a Massachusetts General Hospital v Bostone navrhla v roku 2019 definíciu myokarditídy a postup pre diagnostiku myokarditídy u pacientov liečených ICI, ktorá bola uverejnená v prestížnom časopise *Circulation* [19]. Návrh ich definície myokarditídy po protinádorovej liečbe vrátane ICI je na obr. 1. Podľa týchto expertov sa delí myokarditída indukovaná ICI na jednoznačnú, pravdepodobnú a možnú, pričom je pre jednoznačné potvrdenie myokarditídy potrebný:

- typický nález na endomyokardiálnej biopsii;
- alebo nález na MR srdca spolu so symptómami (ako sú dyspnoe, bolesť na hrudníku, príp. ďalšími symptómami svedčiacimi pre kardiálne zlyhávanie až kardiogénny šok) a zvýšením kardiomarkera (najmä troponínu) alebo EKG nálezom (AV blokády, abnormalít T vln, ST segmentu);
- alebo echokardiografický nález (s abnormalitami pohybu stien komôr, s nízkou ejekčnou frakciou, perikardiálnym výpotkom) spolu s kardiologickou symptomatológiou, so zvýšeným kardiomarkrom, s abnormálnym EKG nálezom spolu s negatívnou angiografiou (pre vylúčenie kardiálnej ischemie).

Podľa nedávno uverejnených odporúčaní Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (European Society of Medical Oncology – ESMO) [32] pre manažment kardiologických chorôb u pacientov liečených onkologickou liečbou je dôle-

žité pri diagnostike myokarditídy u pacientov s kardiologickými symptómami počas liečby ICI alebo po jej ukončení liečby, príp. s nálezom ľavokomorovej dysfunkcie alebo arytmií na EKG, vyšetriť laboratórne hodnoty troponínu, ale aj BNP alebo N-terminálneho prohormónu mozgového natriuretického proteínu (NTproBNP), C-reaktívneho proteínu, stanoviť protilátky na identifikáciu možných vírusových pôvodcov a vyšetriť pacienta echokardiograficky (aj so zameraním na deformačný ukazovateľ – globálny longitudinálny strain) aj pomocou MR srdca. Odborníci z ESMO odporúčajú vykonať endomyokardiálnu biopsiu, ak existuje vysoká pravdepodobnosť myokarditídy u pacienta, u ktorého nebolo možné potvrdiť túto diagnózu inými metódami.

V doteraz publikovaných vedeckých článkoch bolo na súboroch s pomerne malým počtom pacientov demonštrované, že myokarditída sa môže objaviť vo včasnom aj neskoršom období po expozícii ICI, dokonca aj s odstupom  $\geq 1$  rok po zahájení liečby [13,15,17,18].

### Kardiotoxicita inhibítorov imunitných kontrolných bodov podávaných v monoterapii

#### Anti-CTLA-4 liečba

Iniciálne štúdie s ipilimumabom preukázali iba zriedkavý výskyt KV komplikácií. V postmarketingových štúdiách sa zistilo spektrum kardiotoxicity asociovanej s ipilimumabom. V multicentrickej retrospektívnej štúdii so 752 pacientmi bola u jedného pacienta zistená myokardiálna fibróza s fatálnym následkom [22]. V iných prípadoch bola zistená ojedinelá konstriktívna perikarditída, tamponáda srdca, reverzibilná ľavokomorová dysfunkcia a Tako-tsubo kardiomyopatia [28–32].

#### Anti-PD-1 liečba

V klinických štúdiách s anti-PD-1 inhibítorom nivolumabom alebo pembrolizumabom bolo preukázaných viacero prípadov s klinicky závažnou kardiotoxicitou, a to atriálnymi a ventrikulárnymi arytmiami, zlyhaním srdca, kompletnou AV blokádom, fatálnym infarktomyokardu, perikardiálnym výpotkom a perikarditídou [13,14,18]. Podobné nálezy

Histológia	Zobrazovacie metódy	EKG nález	Symptómy	Biomarkery
<b>Jednoznačná myokarditída:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• histológia ALEBO</li> <li>• diagnostické kardio MR + symptómy + (<math>\uparrow</math> biomarker alebo EKG nález) ALEBO</li> <li>• ECHO + symptómy + <math>\uparrow</math> biomarker + EKG nález + negatívna angiografia</li> </ul>				
<b>Pravdepodobná myokarditída:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pozitívne kardio MR (bez symptómov, EKG nálezu alebo <math>\uparrow</math> biomarkera) ALEBO</li> <li>• kardio MR s náznakmi myokarditídy so symptómami alebo EKG nálezom alebo <math>\uparrow</math> biomarkerom ALEBO</li> <li>• ECHO a symptómy (s <math>\uparrow</math> biomarkerom alebo EKG nálezom) ALEBO</li> <li>• symptómy s pozitívnym nálezom na PET vyšetrení bez alternatívnej diagnózy</li> </ul>				
<b>Možná myokarditída:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardio MR s náznakmi myokarditídy bez symptómov, EKG nálezu alebo <math>\uparrow</math> biomarkera ALEBO</li> <li>• ECHO iba so symptómami alebo samotným EKG nálezom ALEBO</li> <li>• <math>\uparrow</math> biomarker + symptómy alebo EKG nález bez alternatívnej diagnózy</li> </ul>				

Obr. 1. Návrh definície myokarditídy po protinádorovej liečbe vrátane imunitných checkpoint inhibítorov (upravené podľa [19]).

ECHO – echokardiografické vyšetrenie, PET – pozitronová emisná tomografia

boli zistené aj u pacientov nezaradených do klinických štúdií [15].

V multicentrickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 496 pacientov s metastatickým melanómom liečených s anti-PD-1 inhibítorom nivolumabom alebo pembrolizumabom, bol v 1 % prípadov zistený výskyt KV komplikácií, a to fatálnej komorovej arytmie na báze myokarditídy, predsieňového flutteru, asystólie asociovanej s kardiomyopatiou, hypertenzie, myokarditídy a ľavokomorovej dysfunkcie [26]. Tieto udalosti sa vyskytli v období 2–17 týždňov po liečbe. U väčšiny prípadov bola úspešná podporná liečba a podanie vysokých dávok kortikoidov, avšak u pacientov s autoimunitnou myokarditídou sa vyskytli aj prípady s fatálnou fulminantnou myokarditídou a poruchou vedenia [16].

V odbornej literatúre bolo podľa dostupných údajov do roku 2019 publiko-

vaných iba 14 prípadov myokarditídy po nivolumabe, pričom štyria z týchto pacientov zomreli [18]. U väčšiny z doteraz opísaných prípadov sa myokarditída objavila do niekoľkých dní až týždňov po zahájení liečby nivolumabom.

Autori Matsuo et al publikovali v roku 2019 prípad 62-ročného pacienta liečeného nivolumabom pre karcinóm pľúc, u ktorého bola diagnostikovaná myokarditída s časovým odstupom viac ako 1 rok od začatia podávania tohto inhibítora [18]. Liečba nivolumabom bola zahájená v máji 2017 a až v septembri 2018 po 3. opätovnom zahájení podávania (ktoré bolo na obdobie 2 mesiacov prerušené pre hypotyreózu) sa u pacienta objavili kardiologické symptómy (dyspnoe, únava, dyskomfort v oblasti hrudníka, bolesť chrbta) a tiež opuchy dolných končatín, a to 4 dni po 29. dávke nivolumabu. Krvný tlak v čase objave-

nia sa symptómov aj frekvencia srdca boli v norme, dychová frekvencia bola 20/min. Na EKG boli prítomné široké QRS komplexy. Echokardiograficky bol zistený pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) 45 % (v porovnaní s hodnotou 70 % nameranou vo februári 2014) a tiež hypokinéza stien ĽK.

Z laboratórnych hodnôt boli zistené abnormálne vysoké hodnoty kreatínkinázy, troponínu T, BNP a C-reaktívneho proteínu. Amplifikácia polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) ani stanovenie protilátok neidentifikovali vírusových pôvodcov. Všetky vyšetrované autoprotilátky (vrátane antinukleárných, anti-Acl-70, anti-ARS, anti-ds DNA, anti-RNP, anti-SS-A/Ro a anti-SS-B/La protilátok) boli negatívne. Na RTG hrudníka bol zistený rozšírený tieň srdca a pleurálny výpotok vpravo. Myokarditída bola potvrdená aj pomocou MR srdca a endomyokardiálnej biopsie s nálezom fibrózy, zápalovej infiltrácie a T-bunkovej infiltrácie. Počas biopsie sa objavila prechodná kompletná AV blokáda, ktorá si vyžiadala zavedenie dočasného stimulátora.

U pacienta bolo zahájené intravenózne podávanie kortikoidov, a to metylprednizolón 1 g denne počas 3 dní. Od 4. dňa dostával prednizón p.o. v dennej dávke 1 mg/kg. Pacientov stav sa po tejto liečbe zlepšil – hladina kreatinínu v sére klesla po týždni, úprava EFLK bola zistená na 9. deň a úprava nálezu na EKG na 10. deň. MR srdca bola vykonaná na 11. deň a opakovane o 1 mesiac po zahájení podávania kortikoidov, pričom bolo preukázané postupné zlepšovanie sledovaných parametrov. Pacient bol prepustený na 19. deň od objavenia sa kardiálnych symptómov. Po prepustení bol naďalej liečený postupne redukovanými dávkami prednizónu a bol pravidelne ambulantne sledovaný [18].

### Kardiotoxicita inhibítorov imunitných kontrolných bodov pri duálnom podávaní

Od roku 2016 sa v odbornej literatúre objavujú prípady fulminantnej myokarditídy po kombinácii ipilimumabu a nivolumabu [8,10,17]. Niektoré z nich sa vyskytli už po prvej dávke. Napríklad autori Johnson et al [10] publiko-

vali kazuistiku 65-ročnej pacientky s metastatickým melanómom, ktorá bola hospitalizovaná pre bolesť na hrudníku, dušnosť a zvýšenú únavnosť 12 dní po zahájení liečby nivolumabom (1 mg/kg) a ipilimumabom (3 mg/kg). Z rizikových faktorov bola prítomná hypertenzia. Výsledky echokardiografického vyšetrenia boli v norme (EFLK 73 %). EKG bolo pri prijatí bez známok ischemie, avšak o niekoľko hodín neskôr vznikla progresívna, refraktérna elektrická instabilita s kompletnou AV blokádou a následnou komorovou tachykardiou. U pacientky bol zistený postupný nárast hladín troponínu I do abnormálnych hodnôt a tiež myozitída s rbdomyolýzou. Napriek liečbe vysokými dávkami metylprednizolónu i.v. pacientka zomrela 24 hodín po prijatí. Autopsia odhalila lymfocytárnu infiltráciu v myokarde aj vo vodivom systéme (SA, AV uzle), pričom zápalový infiltrát obsahoval makrofágy a CD3-pozitívne T-lymfocyty, u väčšiny bola zistená aj CD8-pozitivita. Infiltrovaný bol myokard a skeletálne svalstvo, nie však hladká svalovina. Expresia PD-L1 bola zistená na poškodených kardiomyocytoch aj na infiltrujúcich CD8+ T-lymfocytoch. Títo autori zároveň hodnotili aj aký častý je výskyt myokarditídy, a to v databázach farmaceutickej spoločnosti Bristol Myers Squibb u pacientov po liečbe ipilimumabom, nivolumabom alebo oboma liečivami. Týmto farmakami indukovaná myokarditída bola potvrdená u 18 z 20 594 (0,09 %) pacientov, pričom v 50 % prípadov skončila fatálne. Výskyt bol vyšší pri duálnej terapii než pri monoterapii nivolumabom (0,27 vs. 0,06 %). Myokarditída v tomto súbore bola diagnostikovaná s mediánom 17 dní po začatí liečby ICI [10]. Autori Moslehi et al analyzovali klinické charakteristiky 101 prípadov závažných myokarditíd po liečbe ICI na základe údajov z databázy WHO VigiBase. Medián veku pacientov bol 69 rokov (rozsah 20–90 rokov). Avšak informácia o podanej dávke ICI bola dostupná iba u 59 zo 101 pacientov. O kardiologickej komorbidite tiež nebol dostatok údajov, bolo zistené, že v 75 % prípadov nedostávali konkomitantnú kardiologickú liečbu, príp. antidiabetickú liečbu.

Časové údaje pre vznik myokarditídy po začatí liečby ICI boli známe iba u 33/101 pacientov. U nich sa myokarditída objavila s mediánom 27 dní (5–155 dní) po zahájení terapie. Fatálny priebeh myokarditídy bol signifikantne vyšší u pacientov po kombinácii anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4 (u 67 % pacientov) v porovnaní s monoterapiou pomocou anti-PD-1/anti-PD-L1 (v 36 % prípadov) [13].

Aj keď je známe, že približne 50 % pacientov liečených kombináciou anti-CTLA4 a anti-PD-1/PD-L1 môže mať fatálny priebeh myokarditídy, prípady úspešnej liečby myokarditídy pribúdajú. V roku 2018 bol publikovaný prípad 41-ročnej pacientky s metastatickým melanómom s myokarditídou po podávaní kombinácie ipilimumabu a nivolumabu. Pacientka bola liečená dávkou 1 000 mg metylprednizolónu i.v. denne počas 3 dní s následným podávaním prednizónu p.o. O 4 mesiace po diagnóze kardiotoxicity preukázala kontrolná MR srdca normalizáciu stavu so zvýšením ejekčnej frakcie z 15 na 54 % [17].

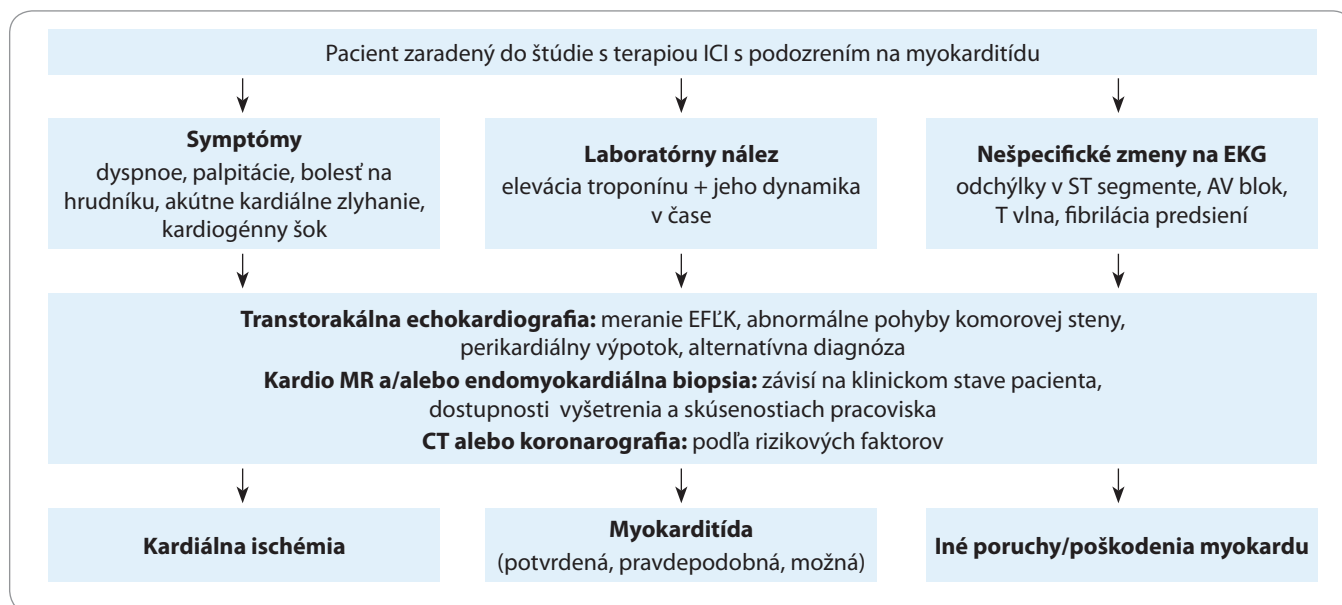
Ďalší autori publikovali výsledky metaanalýzy 22 klinických štúdií týkajúcich sa pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc po ICI liečbe, pričom tiež preukázali vyššiu incidenciu závažných KV udalostí po kombinovanej liečbe. Incidencia KV komplikácií bola však nízka (napr. incidencia zlyhania srdca bola 2,0 % (95% CI, 1,0–5,7 %), infarktu myokardu 1,0 % (95% CI, 0–3,8 %), cievnej mozgovej príhody 2,0 % (95% CI, 0–13,0 %) [11].

Riziko kardiotoxicity ICI sa môže okrem duálnej ICI terapie zvyšovať aj v kombinácii s inou potenciálne kardiotoxickou protinádorovou liečbou (napr. klasickou chemoterapiou, antiangiogénnou liečbou), s preexistujúcim poškodením srdca a s autoimunitným ochorením [15].

### Návrh diagnostiky a manažmentu myokarditídy navodenej inhibítormi imunitných kontrolných bodov

Uznávaní experti z Vanderbiltskej univerzity v USA a z bostonskej Massachusetts General Hospital navrhli postup pre diagnostiku myokarditídy navodenej ICI, ktorý je na obr. 2.





Obr. 2. Navrhovaný diagnostický postup pri myokarditíde navodenej inhibítormi imunitných kontrolných bodov podľa expertnej skupiny z Vanderbiltskej univerzity v Nashville a Massachusetts General Hospital v Bostone [19].

AV – atrioventrikulárny, EFĽK – ejekčná frakcia ľavej komory, ICI – imunitné checkpoint inhibítory

Okrem tohto diagnostického postupu boli publikované aj ďalšie podobné postupy/algorithmy expertných skupín pre myokarditídu asociovanú s ICI [16,17,32].

Vyšetrenie kardiomarkerov v nich má pevné miesto, aj keď niektoré algoritmy považujú za dostatočné iba vyšetrenie troponínu [16], iné odporúčania zahrňujú aj vyšetrenie natriuretických peptidov [32]. V štúdiu autorov Mahmood et al bolo riziko závažných kardiálnych udalostí (kardiálna smrť, kardiogénny šok, zástava srdca, kompletná AV blokáda) 4-násobne vyššie u pacientov s hladinou troponínu T  $\geq 1,5$  ng/ml (pomer rizík: 4,0, 95% CI 1,5–10,9;  $p = 0,003$ ) [14].

Limitáciou manažmentu kardiotoxicity ICI je aj skutočnosť, že neexistujú všeobecne akceptované odporúčania pre prevenciu a liečbu ICI kardiotoxicity. Názory odborníkov vychádzajú väčšinou z retrospektívnych štúdií, kazuistik a iba z niekoľkých doteraz publikovaných prospektívnych observačných štúdií, preto je evidencia dôkazov iba na úrovni IV,C [32]. Odborníci z ESMO odporúčajú u pacientov s potvrdenou aj suspektnou ICI asociovanou myokarditídou ukončenie/prerušenie podávania týchto inhibítov a okamžité zahájenie podávania vysokých dávok kortikoi-

dov (metylprednizolón 1 000 mg/denne i.v. s následným podávaním prednizónu v dávke 1 mg/kg/denne p.o.). Podávanie kortikoidov má pokračovať až do úpravy symptómov, návratu hladiny troponínu k normálnym hodnotám, úpravy ľavokomorovej dysfunkcie a tiež porúch vedenia.

U pacientov refraktérnych na podávanie kortikosteroidov alebo u pacientov so závažnou myokarditídou vyznačujúcou sa hemodynamickou instabilitou odborníci navrhujú zváženie podávania inej imunosupresívnej liečby – anti-thymocytárneho globulínu, infliximabu (okrem pacientov so zlyhávaním srdca), mykofenolát mofetilu alebo abataceptu.

U pacientov so zlyhávaním srdca a poruchami rytmu je indikovaná príslušná liečba. Rozhodnutie o opätovnom podaní ICI po prekonanej myokarditíde si vyžaduje individuálny prístup a multidisciplinárnu diskusiu [32].

### Záver

Napriek tomu, že sa KV toxicita navodená ICI v klinických štúdiách zisťuje zriedkavo, môže byť závažná a potenciálne fatálna – a to najmä fulminantná myokarditída a poruchy rytmu. Incidencia kardiotoxicity indukovaná ICI sa v klinických štúdiách udáva u najviac 1 %

prípádov. V reálnej klinickej praxi však môže byť jej výskyt častejší. Rozdielnosti môžu vyplývať aj zo skutočnosti, že vo väčšine klinických štúdií neboli doteraz hodnotené relevantné kardiologické parametre, hladiny troponínov a natriuretických peptidov a tiež z toho, že v onkologických štúdiách bývajú prísnejšie selektovaní pacienti, vrátane vylúčenia pacientov s autoimunitnými ochoreniami, u ktorých môže byť prítomná subklinická forma myokarditídy a liečba ICI môže navodiť jej akceleráciu. K ďalším rizikovým faktorom kardiotoxicity indukovanej ICI patrí okrem autoimunitných ochorení aj diabetes mellitus, preexistujúce kardiálne ochorenia, kombinovaná liečba s imunoterapiou a inými potenciálne kardiotoxickými farmakami a ďalšie.

K perspektívam výskumu v oblasti ICI patrí nielen zistenie incidencie včasnej, ale aj neskorej kardiotoxicity ICI v reálnej klinickej praxi. Takmer všetky prípady pacientov s kardiotoxicitou ICI doteraz opísané v odbornej literatúre sa vyskytli po podaní infúzie alebo v priebehu prvého roka od začatia podávania terapie. Neskorá kardiotoxicita u onkologických pacientov by mala byť detailne preskúmaná v prospektívnych štúdiách. KV komplikácie môžu byť čas-

tejšie u pacientov liečených viacerými ICI alebo kombináciou s inou potenciálne kardiotoxickou protinádorovou terapiou. K lepšiemu poznaniu kardiotoxicity navodenej kombinovanou liečbou ICI môžu prispieť výsledky klinických štúdií zameraných na detekciu KV komplikácií ICI aj pomocou moderných zobrazovacích metód, kardiálnych parametrov a kardiomarkerov (troponínov a natriuretických peptidov). V experimentálnej medicíne sa nielen v kontexte s chemoterapiou, ale aj s ICI dostáva do popredia výskum črevného mikrobiómu najmä na animálnych modeloch, a to nielen v súvislosti s efektivitou liečby, ale aj jej kardiotoxicitou. Prínosom by bolo aj objasnenie možných rozdielných patomechanizmov kardiotoxicity ICI pri liečbe rôznych typov malignít.

Ku komplexnému pohľadu na kardiotoxicitu ICI sú potrebné relevantné dáta z klinických štúdií a registrov a tiež oboznámenie sa s novou definíciou myokarditídy navodenej ICI. Jej akceptácia spolu s navrhovanými diagnostickými a liečebnými možnosťami kardiotoxicity podľa odporúčaní renomovaných odborníkov môže prispieť okrem lepšieho manažmentu pacientov liečených ICI aj ku konzistentnejším výstupom z klinických štúdií, ktoré sa touto problematikou zaoberajú. Optimálny manažment myokarditídy asociovanej s inhibítormi kontrolných bodov nie je známy, väčšina prípadov býva liečená intravenóznym bolusovým podávaním vysokých dávok kortikoidov.

## Literatúra

- Mladosičevičová et al. Kardiokológia. 2. prepracované a doplnené vyd. Praha: Grada Publishing 2014: 208.
- Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1457–1467. doi: 10.1056/NEJMra1100265.
- Urbanová D, Bubanská E, Hřebík M et al. Ťažké srdcové zlyhávanie ako prejav neskorej antracyklínovej kardiotoxicity – kazuistika. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 34–38.
- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol* 2018; 62: 29–39. doi: 10.1016/j.intimp.2018.06.001.
- Vrána D, Matzenauer M, Melichar B. Současné postavení checkpoint inhibitorů v léčbě nádorů jícnu a žaludku – přehled studií. *Klin Onkol* 2018; 31(1): 35–39. doi: 10.14735/amko201835.
- Tarrio ML, Gracie N, Bu DX et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol* 2012; 188(10): 4876–4884. doi: 10.4049/jimmunol.1200389.
- Wang J, Okazaki IM, Yoshida T et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int Immunol* 2010; 22(6): 443–452. doi: 10.1093/intimm/dxq026.
- Zadok OI, Ben-Avraham B, Nohria A et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced fulminant myocarditis and cardiogenic shock. *JACC: Cardiooncol* 2019; 1(1): 141–144. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.004.
- Varricchi G, Galdiero MR, Marone G et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2017; 2(4): 1–12. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000247.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1749–1755. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
- Hu YB, Zhang Q, Li HJ et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6 (Suppl 1): 8–20. doi: 10.21037/tlcr.2017.12.10.
- Escudier M, Cautela J, Malissen N et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136(21): 2085–2087. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391(10124): 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16): 1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NM et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018; 19(9): e447–458. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- Wang DY, Okoye GD, Neilan TG et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(3): 21. doi: 10.1007/s11886-017-0835-0.
- Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist* 2018; 23(8): 1–8. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0130.
- Matsuo K, Ishiguro T, Najama T et al. Nivolumab-induced myocarditis successfully treated with corticosteroid therapy: A case report and review of the literature. *Intern Med* 2019; 58(16): 23672–23372. doi: 10.2169/intermalmedicine.2596-18.
- Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019; 140(2): 809–891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
- Champion SM, Stone JR. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms. *Mod Pathol* 2020; 33(1): 99–108. doi: 10.1038/s41379-019-0363-0.
- Huertas RM, Saavedra Serrano C, Perna C et al. Cardiac toxicity of immune-checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced myocarditis and review of the evidence and new challenges. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 4541–4548. doi: 10.2147/CMAR.S185202.
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8(1): e53745. doi: 10.1371/journal.pone.0053745.
- Ribas A, Hamid O, Daud A et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016; 315(15): 1600–1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab. *Circ Heart Fail* 2016; 9(10): e003514. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003514.
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210–225. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
- Gibson R, Delaune J, Szady A et al. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016216228. doi: 10.1136/bcr-2016-216228.
- Roth ME, Muluneh B, Jensen BC et al. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016; 23(6): e1925–e1928. doi: 10.1097/MJT.0000000000000430.
- Yun S, Vincelet ND, Mansour I et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015; 2015: 794842. doi: 10.1155/2015/794842.
- Geisler BP, Raad RA, Esaian D et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 4. doi: 10.1186/s40425-015-0048-2.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1579–1589. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.

# Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 15. 9. 2020 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.links.cz](http://www.links.cz).