

Η μυοκαρδίτιδα ως παρενέργεια της αντинеοπλασματικής θεραπείας με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποι- ητικού συστήματος

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΜΑΣΔΡΑΚΗΣ, LUIGI COLETTI, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ, ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ

Β' Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα

Λέξεις Ευρετηρίου: Μυοκαρδίτιδα, Αναστολείς σημείων ελέγχου ανοσοποιητικού συστήματος, Καρδιοτοξικότητα, Παρενέργειες, T-λεμφοκύτταρα

Οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune Checkpoint Inhibitors: ICI) αποτελούν τα τελευταία χρόνια μια νέα κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων τα οποία έχουν αναδείξει αξιοσημείωτα αποτελέσματα στην καταπολέμηση μεταστατικών μορφών καρκίνου όπως το μελάνωμα, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και τον καρκίνο νεφρού. Πρόκειται για μορφή ανοσοθεραπείας και ο μηχανισμός δράσης τους έγκειται στην αναστολή «σημείων ελέγχου» (checkpoints) του ανοσολογικού συστήματος τα οποία χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα ώστε να μην εξουδετερωθούν από τους φυσικούς ανοσιακούς μηχανισμούς του ανθρώπινου οργανισμού και ειδικότερα τα T λεμφοκύτταρα.⁽¹⁾ Ουσιαστικά με αυτά τα φάρμακα ενισχύεται η ανοσολογική αντίδραση έναντι των καρκινικών κυττάρων, ωστόσο αυτή η αντίδραση στρέφεται και κατά των ίδιων των οργάνων του ασθενούς με αποτέλεσμα την πιθανότητα εμφάνισης ανοσοσχετιζόμενων δυσμενών συμβάντων (immunorelated adverse events “irAEs”) τα οποία μπορεί να επιπλέξουν την χορηγούμενη ανοσοθεραπεία και να οδηγήσουν στην δια-

κοπή της. Θεωρητικά οποιοδήποτε όργανο μπορεί να επηρεαστεί, πιο συχνά όμως βλέπουμε παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, τους ενδοκρινείς αδένες, το δέρμα και το ήπαρ.⁽²⁾ Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα οι δυνητικές παρενέργειες είναι πιο σπάνιες με πιο ενδεικτική και σοβαρή την μυοκαρδίτιδα η οποία μπορεί να αποβεί και θανατηφόρα,⁽³⁾ ενώ άλλες επιπλοκές είναι το Takotsubo σύνδρομο, η περικαρδίτιδα, ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειίτιδες, αρρυθμίες και μη φλεγμονώδης δυσλειτουργία της αριστερή κοιλίας.⁽⁴⁾

Τα σημεία ελέγχου (checkpoints) των τ-λεμφοκυττάρων, *ctla4* και *pd1*

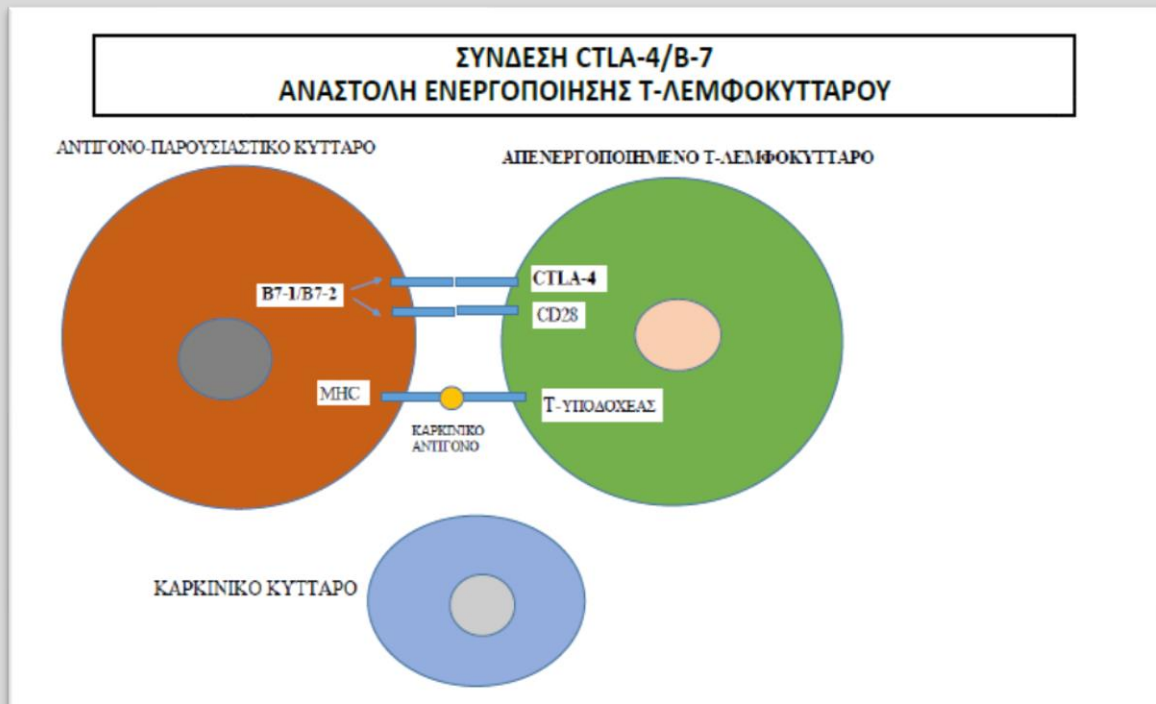
Βασική παράμετρος του ανοσοποιητικού μηχανισμού αποτελούν τα T λεμφοκύτταρα. Η ζωή ενός T λεμφοκυττάρου ξεκινάει στον θύμο αδένα όπου ανώριμα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και αναπτύσσονται ένα ευρύ φάσμα υποδοχέων (υποδοχείς των T λεμφοκυττάρων TCRs). Στη συνέχεια τα T-λεμφοκύτταρα απελευθερώνονται στην αιματική κυκλοφορία,

στον σπλήνα και στα λεμφοποιητικά όργανα και «εκτίθενται» στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs: antigen presenting cells) τα οποία φέρουν ξένα αντιγόνα (στην περίπτωση λοίμωξης) και μεταλλαγμένες πρωτεΐνες (στην περίπτωση κακοήθειας). Η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων λαμβάνει χώρα μέσω δύο βασικών πυροδοτικών σημάτων (signals). Το πρώτο περιλαμβάνει την αναγνώριση των καρκινικών αντιγόνων πάνω στη επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και την πρόσδεση των υποδοχέων των T-λεμφοκυττάρων (T cell receptors) σε αυτά. Το δεύτερο συμπληρωματικό πυροδοτικό σήμα (costimulatory signal) περιλαμβάνει την πρόσδεση των CD28 μορίων της επιφάνειας των T-λεμφοκυττάρων με τα B7 μόρια (CD80 και CD86) της επιφάνειας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Μέσω αυτών των διαδικασιών λοιπόν τα ενεργοποιημένα πλέον T λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην εξουδετέρωση των καρκινικών κύτταρων και την προαγωγή της ανοσολογικής αντίδρασης έναντι του καρκινικού όγκου.⁽⁵⁾ Παράλληλα όμως η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα στην επιφάνεια τους να εκφράζονται οι CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4) υποδοχείς δηλαδή πρωτεΐνες οι οποίες ανταγωνίζονται τα CD28 μόρια των T-λεμφοκυττάρων να προσδεθούν στα B7 μόρια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και με αυτόν τον τρόπο προσπαθούν να «μετριάσουν» και να αναστείλουν την ενεργοποίησή τους και να ελαττώσουν την ανοσιακή απάντηση και αντίδραση. Ουσιαστικά λοιπόν, οι υποδοχείς CTLA4 αποτελούν ση-

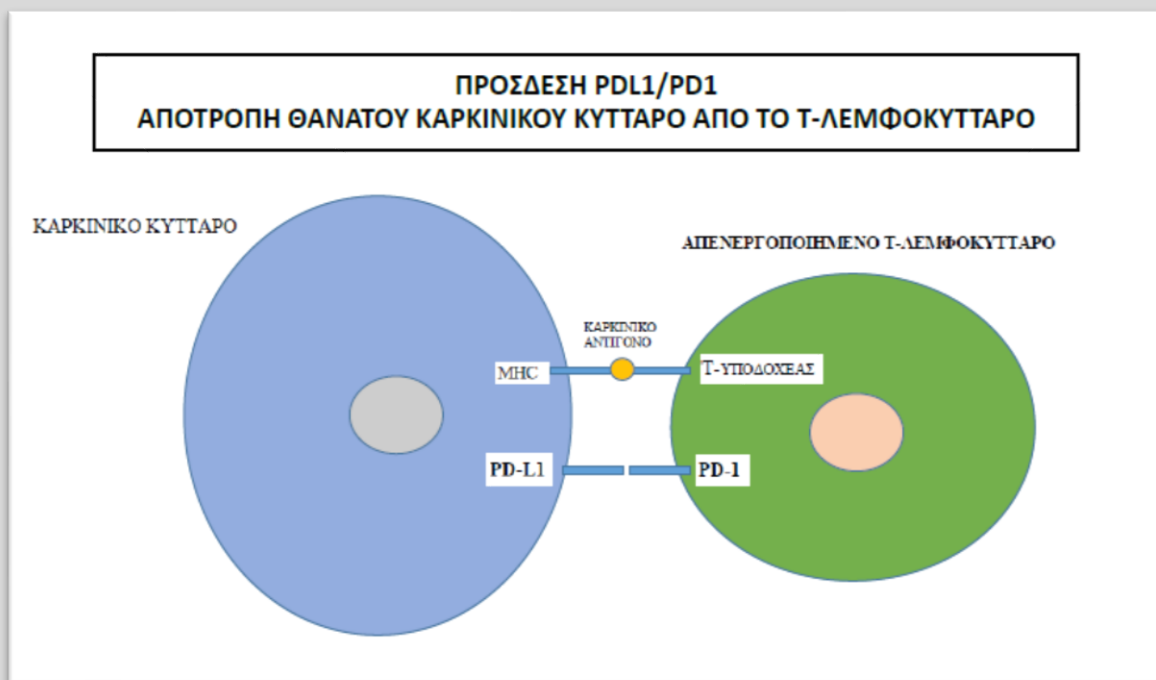
μεία ελέγχου (checkpoints) και αρνητικοί ρυθμιστές (negative regulators) του ανοσοποιητικού συστήματος και λειτουργούν ως προστατευτικός μηχανισμός μέσω αναστολής της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων έτσι ώστε αυτά να μην «στραφούν» κατά των ίδιων των οργάνων του ανθρώπου⁽⁶⁾ **(Εικόνα 1A)**. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με έλλειψη CTLA4 υποδοχέων αυτά απεβίωσαν σε έδαφος λεμφοκυτταρικής διήθησης του συνόλου των οργάνων τους. Μια άλλη πρωτεΐνη-υποδοχέας στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων που λειτουργεί ως σημείο ελέγχου (checkpoint) της ανοσολογικής απάντησης είναι το PD1 μόριο (programmed cell death protein-1) το οποίο έχει την ιδιότητα να προσδέεται σε αντίστοιχα μόρια-προσδέτες (ligands) στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και συγκεκριμένα τους PDL1 (programmed cell death 1 ligand-1). Τα καρκινικά κύτταρα υπερεκφράζουν λοιπόν τους PDL1 προσδέτες ώστε η αλληλεπίδραση τους με τους PD1 υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων να οδηγήσει στην απενεργοποίησή των τελευταίων και με αυτόν τον τρόπο να μην «στραφούν» κατά της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου⁽⁷⁾ **(Εικόνα1B)**.

Αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors: ICI) αποτελούν την τελευταία δεκαετία μια πραγματικά σημαντικότερη πρόοδο στην θεραπεία του καρκίνου. Πρόκειται για



Εικόνα 1Α: Απενεργοποίηση των Τ- λεμφοκυττάρων από την σύνδεση των CTLA4 υποδοχέων της επιφάνειάς τους με τους υποδοχείς Β7 στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.



Εικόνα 1Β: Απενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων από την σύνδεση των ΡD-1 υποδοχέων της επιφάνειάς τους στους ΡD-L1 υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων (ΜΗC:Major Histocompatibility Complex Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας)

μονοκλωνικά αντισώματα το οποία στοχεύουν και «μπλοκάρουν» τα προηγούμενως αναφερόμενα «σημεία» (checkpoints) που ελέγχουν την

ανοσολογική αντίδραση και συγκεκριμένα την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα σημεία αυτά είναι οι CTLA4 και ΡD1 υποδοχείς στην ε-

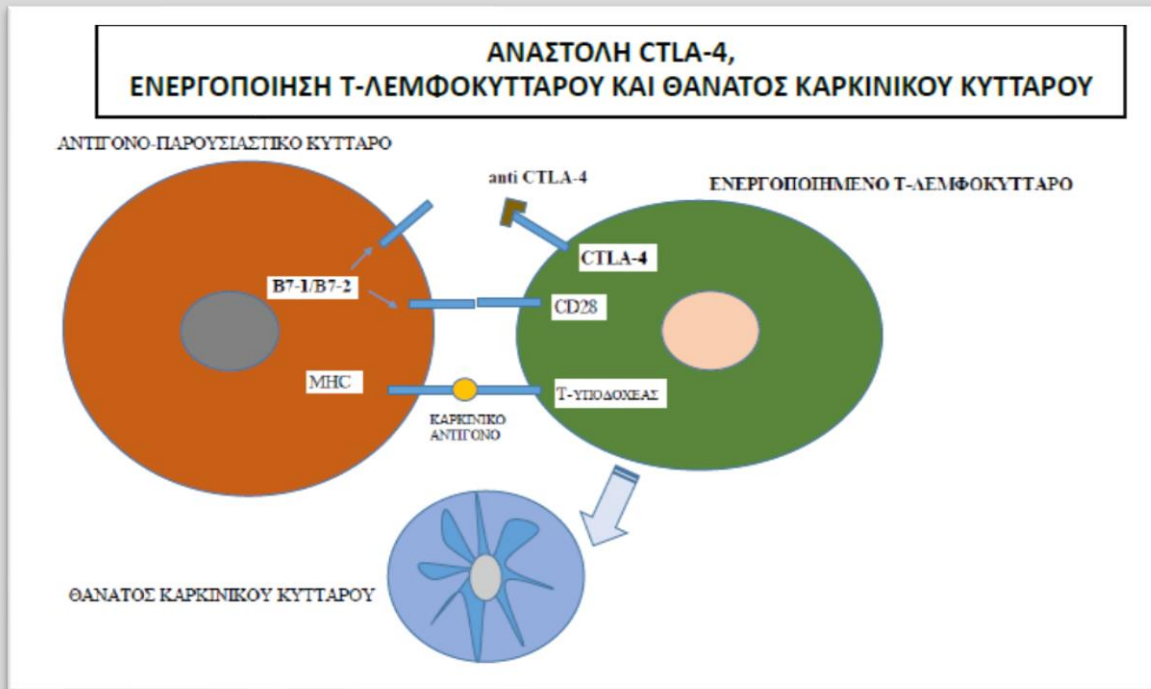
πιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων και ο PDL1 υποδοχέας στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Μέσω αυτής της αναστολής που πετυχαίνουν οι ICI το τελικό αποτέλεσμα είναι η επανενεργοποίηση (reactivation) των T-λεμφοκυττάρων τα οποία πλέον αρχίζουν να καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα **(Εικόνα 2A και 2B)**. Ο πρώτος αναστολέας σημείων ελέγχου που εγκρίθηκε ήταν το ipilimumab, το 2011, το οποίο είναι αντι-CTLA4 μονοκλωνικό αντίσωμα.⁽⁸⁾ Έκτοτε στην φαρμακευτική φαρέτρα προστέθηκαν και άλλοι έξι αναστολείς και συγκεκριμένα: τα μονοκλωνικά αντισώματα nivolumab, pembrolizumab και cemiplimab έναντι του PD1 και τα μονοκλωνικά αντισώματα atezolizumab, avelumab, και durvalumab έναντι του PDL1 **(Πίνακας 1)**. Η χρήση τους, είτε ως μεμονωμένη είτε ως συνδυαστική θεραπεία π.χ. ipilimumab με nivolumab,⁽⁹⁾ έχει επεκταθεί στην καταπολέμηση προχωρημένων μορφών καρκίνου όπως το μελάνωμα, ο μικροκυτταρικός και μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του νεφρού, ο ουροθηλιακός καρκίνος, το πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, ο καρκίνος στομάχου, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ο καρκίνος ωοθηκών, ο καρκίνος μαστού, ο καρκίνος παχέος εντέρου και η νόσος Hodgkin με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και παράταση της επιβίωσης των ασθενών.⁽¹⁰⁾

adverse events associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018;378:158-68.)

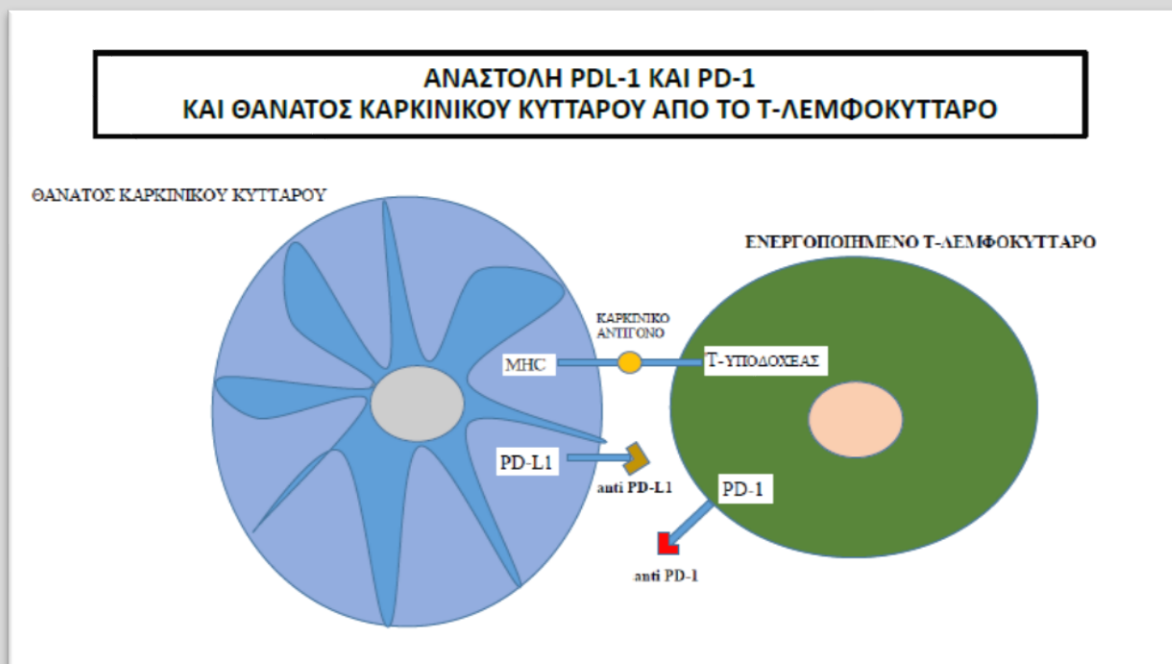
Παρενέργειες των ICI

Η συστηματική ενίσχυση της ανοσολογικής αντίδρασης που προκαλείται από τους ICIs μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοσου τύπου παρενέργειες και τοξικότητα στα ίδια τα όργανα του

ασθενούς. Οι συγκεκριμένες αυτές παρενέργειες ονομάζονται ανοσοσχετιζόμενα δυσμενή συμβάντα (Immune related adverse events: IRAEs) και ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργούνται πιθανότατα έγκειται στην διήθηση των διαφόρων οργάνων από τα «υπερενεργοποιημένα» T-λεμφοκύτταρα. Συμβαίνουν συχνά, περίπου στο 90% των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς CTLA4 και στο 70% με PD1 αναστολείς, χρονικά εμφανίζονται στους 3-6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, ωστόσο έχουν συμβεί και έως 1-2 χρόνια μετά.⁽¹¹⁾ Ταξινομούνται σε τέσσερις βαθμίδες -grades (grade 1: ήπια συμπτωματολογία, grade 2: μετρίου βαθμού συμπτωματολογία, grade 3 : σοβαρή, όχι απειλητική για τη ζωή κατάσταση, grade 4: σοβαρή, απειλητική για τη ζωή κατάσταση).⁽¹²⁾ Το 13-23% έχουν grade 3-4 δυσμενή συμβάντα, ενώ το ποσοστό φτάνει στο 30% σε διπλή συνδυαστική θεραπεία.⁽¹³⁾ Τα συχνότερα δυσμενή συμβάντα περιλαμβάνουν κολίτιδα (η πιο συχνή παρενέργεια, ποσοστό 2-5%) ηπατίτιδα, δερματικά εξανθήματα, θυρεοειδίτιδα, υποφυσίτιδα, πνευμονίτιδα ενώ πιο σπάνια αφορούν την καρδιά, το νευρικό σύστημα και γενικώς τα άλλα όργανα. Η κολίτιδα και η υποφυσίτιδα είναι πιο συχνή με τους CTLA4 αναστολείς ενώ η πνευμονίτιδα και η θυρεοειδίτιδα φαίνεται να είναι πιο συχνή με τους αντί-PD1. ^(14,15) **(Εικόνα 3)** Η συχνότερη παρενέργεια των PD1/PDL1 είναι η εύκολη κόπωση.⁽¹⁶⁾ Τα ποσοστά των ασθενών που αναπτύσσουν αυτοάνοση τοξικότητα είναι περίπου 30% με τους CTLA4 αναστολείς, 20% με τους αντι-PD1 αναστολείς και 55% με τον συνδυασμό nivolumab και ipilimumab.



Εικόνα 2Α: Σύνδεση anti-CTLA4 στους υποδοχείς CTLA-4 στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων με συνέπεια την ενεργοποίησή τους και την επακόλουθη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων



Εικόνα 2Β: Σύνδεση των anti-PD-L1 στους υποδοχείς PD-L1 των καρκινικών κυττάρων και των anti-PD-1 στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων, ενεργοποίηση των τελευταίων και επακόλουθος θάνατος των καρκινικών κυττάρων. (MHC:Major Histocombatility Complex Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας)

Επιπλέον η εμφάνιση παρενεργειών στην περίπτωση θεραπείας με διπλό συνδυασμό nivolumab-ipilimumab έχει ως αποτέλεσμα να διακόπτεται η ανοσοθεραπεία μέχρι και στο 40% των περιπτώσεων.⁽¹⁷⁾ Οι περισσότερες παρενέργειες των ICI είναι αναστρέψιμες και η θεραπεία με κορτικοειδή για την αντιμετώπισή τους είναι προσωρινής χρονικής διάρκειας, οπότε δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της

ανοσοθεραπείας. Σε σοβαρές και ανθεκτικές περιπτώσεις παρενεργειών η χρονική διάρκεια χορήγησης κορτιζόνης ή άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (π.χ. anti TNF) είναι μεγάλη και υπάρχει κίνδυνος για ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονική λοίμωξη από ασπέργιλλο ή πνευμονοκύστη Carini, υποτροπή φυματίωσης, ιαμμία από κυτταρομεγαλοϊό, ή γάγγραινα Fournier.⁽¹⁸⁾

Πίνακας 1: Αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

(Τροποποιημένο από Postow M, et al. Immune related adverse events associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018;378:158-68.)

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΘΕΣΗ-ΣΤΟΧΟΣ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
Ipilimumab	CTLA-4	Μελάνωμα
Nivolumab	PD-1	Μελάνωμα, μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα, νεφροκυτταρικό Ca, Ηπατοκυτταρικό Ca, λέμφωμα
Hodgkin		Πλακώδες Ca κεφαλής-τραχήλου ουροθηλιακό Ca, Ca παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια
Pembrolizumab	PD-1	Μελάνωμα, λέμφωμα Hodgkin μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα πλακώδες Ca κεφαλής-τραχήλου Ca στομάχου, σιμπαγείς όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια ουροθηλιακό Ca
Atezolizumab	PD-L1	Μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα Ουροθηλιακό Ca
Avelumab	PD-L1	Καρκίνωμα Merkel, Ουροθηλιακό Ca
Durvalumab	PD-L1	Ουροθηλιακό Ca

Μυοκαρδίτιδα από ICI

1) Γενικά στοιχεία-παθοφυσιολογικός μηχανισμός

Η πρώτη περίπτωση μυοκαρδίτιδας από ICI περιγράφηκε το 2014 και από τότε αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει τα χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης αυτής νόσησης.⁽¹⁹⁾ Δεν είναι ξεκάθαρο αν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες, πιθανώς αυτοί με υποκείμενη αυτοάνοση νόσο, προϋπάρχουσα καρδιακή πάθηση και σακχαρώδη διαβήτη να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση

ότι ασθενείς οι οποίοι είχαν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης είχαν μικρότερη πιθανότητα για εμφάνιση μυοκαρδίτιδας και καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με μη εμβολιασθέντες.⁽²⁰⁾ Σε προοπτική μελέτη κατάγραφής μυοκαρδίτιδας από ICI το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας προ θεραπείας ήταν >50% και οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη συχνότητα σακχαρώδους διαβήτη, υπνικής άπνοιας και υψηλού δείκτη μάζας σώματος.⁽²¹⁾ Η συχνότητα της μυοκαρδίτιδας από ICI κυμαίνεται από 0,27% έως 1,14% ενώ από

<p>ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</p> <p>Gullain Barre σύνδρομο</p> <p>Μυασθένεια Gravis</p> <p>Εγκεφαλίτιδα</p> <p>Μηνιγγίτιδα</p> <p>Νευροπάθεια</p> <p>Απομυελίνωση</p> <p>ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ</p> <p>Πνευμονίτις</p> <p>Πλευρίτις</p> <p>ΗΠΑΡ</p> <p>Ηπατίτιδα</p> <p>Τρανσαμινασαιμία</p> <p>ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ</p> <p>Επινεφρίτιδα</p> <p>ΝΕΦΡΟΙ</p> <p>Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα</p> <p>Σπειραματική νόσος</p> <p>ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ</p> <p>Αιμολυτική αναμία</p> <p>Θρομβοπενία</p> <p>Ουδετεροπενία</p> <p>ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ</p> <p>Αγγειίτιδα</p> <p>Αρθρίτιδα</p> <p>Σαρκοείδωση</p> <p>Σληρόδερμα</p> <p>Ρευματική Πολυμυαλγία</p>		<p>ΟΦΘΑΛΜΟΙ</p> <p>Αμφιβληστροειδίτιδα</p> <p>Σκληρίτιδα</p> <p>Ραγοειδίτιδα</p> <p>ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ</p> <p>Υποφυσίτιδα</p> <p>Υποθυρεοειδισμός</p> <p>Υπερθυρεοειδισμός</p> <p>ΚΑΡΔΙΑ</p> <p>Μυοκαρδίτιδα</p> <p>Διαταραχές αγωγής</p> <p>Καρδιακή Ανεπάρκεια</p> <p>Αρρυθμίες</p> <p>Περικαρδίτιδα</p> <p>ΜΥΕΣ</p> <p>Μυοσίτιδα</p> <p>ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ</p> <p>Γαστρίτιδα</p> <p>Κολίτιδα</p> <p>ΠΑΓΚΡΕΑΣ</p> <p>Διαβήτης τύπου 1</p> <p>Παγρεατίτιδα</p> <p>ΔΕΡΜΑ</p> <p>Αλωπεκία</p> <p>Ψωρίαση</p> <p>Δερματίτιδα</p> <p>Λεύκη</p>
---	--	--

Εικόνα 3: Παρενέργειες που σχετίζονται με τους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (τροποποιημένο από Tajiri et al, Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy, Front Cardiovasc Med. 2019 Jan 23;6:3)

μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης της Bristol Myers Squibb σε 20454 ασθενείς ήταν 0,09% και οι θανατηφόρες περιπτώσεις στο 0,03%.⁽²²⁾ Ωστόσο η πραγματική συχνότητα είναι πιθανό να υ-

ποεκτιμάται γιατί υπάρχουν και οι υποκλινικές, «σιωπηλές» περιπτώσεις.⁽²³⁾ Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη σχετικά με την καρδιοτοξικότητα των ICI αναφέρεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης

μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν ICI είναι 11 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με αυτούς που δεν λαμβάνουν.⁽²⁴⁾ Είναι πιο συχνή με την χορήγηση συνδυασμού PD1 και CTLA4 αναστολέων, μέχρι και 5 φορές περισσότερο σε σύγκριση με μονοθεραπεία, και παράλληλα ο συνδυασμός εμφανίζει μεγαλύτερη θνητότητα. Από τη μελέτη φαρμακοεπαγρύπνωσης της Bristol Myers Squibb η θνητότητα της ICI μυοκαρδίτιδας ήταν 50%, πιο συχνή με την συνδυαστική θεραπεία (65%) σε σχέση με την μονοθεραπεία (44%). Ο μέσος χρόνος εμφάνισης από την έναρξη της θεραπείας είναι περίπου 30 ημέρες, συνήθως δηλαδή μετά τον πρώτο ή δεύτερο κύκλο έγχυσης. Σε θεραπεία με nivolumab και ipilimumab ο μέσος χρόνος εμφάνισης μυοκαρδίτιδας είναι 17 έως 34 ημέρες και έχει περιγραφεί περίπτωση μυοκαρδίτιδας ακόμα και αμέσως μετά την πρώτη δόση.⁽²⁵⁾ Σε μονοθεραπεία με CTLA4 ή PD1 αναστολείς μπορεί να εμφανιστεί αργότερα, μέχρι και 6 εβδομάδες μετά. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται χρονικό εύρος από 2 έως 454 ημέρες με μέσο χρόνο τις 65 ημέρες και ιδιαίτερα στον πρώτο και τρίτο μήνα θεραπείας,⁽²⁶⁾ ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις που εμφανίζονται όψιμα.⁽²⁷⁾ Γενικά πάντως το 75% των περιπτώσεων εμφανίζεται μέσα στις 6 πρώτες εβδομάδες.⁽²⁸⁾ Η γρήγορη εμφάνιση μυοκαρδίτιδας μετά την έναρξη θεραπείας με ICI είναι δυνατό να οφείλεται σε ενίσχυση ήδη προϋπάρχουσας αυτοανοσίας (T-κύτταρα μνήμης) ή παρουσίας αυτοαντισωμάτων έναντι της τροπονίνης και της μυοσίνης.^(29,30) Από άλλη μεγάλη αναδρομική μελέτη όπου μελετήθηκαν 43.147 δυσμενή συμβάντα και 4407 αναφορές σχετιζόμενες με μυοκαρδίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν

ICI κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλα τα φάρμακα της κατηγορίας των ICI μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν μυοκαρδίτιδα (class effect) ενώ παράλληλα το avelumab σε σύγκριση με όλες τις άλλες μονοθεραπείες βρέθηκε να έχει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την καρδιακή αυτή επιπλοκή. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (ηλικιακό εύρος εμφάνισης 20-90 ετών), περισσότερο στους άνω των 65 ετών και ίσως παρουσιάζεται περισσότερο στους άνδρες, ωστόσο στις κλινικές μελέτες και στην κλινική πρακτική έχει συμπεριληφθεί μικρότερος αριθμός γυναικών λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου τον οποίο έχουν για αυτοάνοσα νοσήματα.⁽³¹⁾ Μπορεί να συνυπάρχει με μυοσίτιδα στο 29% των περιπτώσεων καθώς και μυασθένεια Gravis, συνεπώς σε εμφάνιση μυοσίτιδας σε ICI θεραπεία πρέπει να διενεργείται έλεγχος για τυχόν μυοκαρδίτιδα. Έχει εκφραστεί η άποψη ότι η εμφάνιση μυοκαρδίτιδας μπορεί θεωρητικά να αποτελεί δείκτη επιτυχούς ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος στη θεραπεία με ICI.⁽³²⁾

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μυοκαρδίτιδας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε ιστολογικές αναλύσεις ασθενών βρέθηκε ότι η διήθηση από CD4+ /CD8+ λεμφοκύτταρα και λίγα μακροφάγα CD68+ ήταν η κύρια αιτία της μυοκαρδίτιδας. Σε μελέτη ασθενών με θανατηφόρα μυοκαρδίτιδα και συνοδό μυοσίτιδα οι οποίοι είχαν λάβει συνδυασμό nivolumab και ipilimumab βρέθηκαν ιστολογικά παρόμοιοι κλώνοι πληθυσμών T λεμφοκυττάρων στο μυοκάρδιο, στον καρκινικό όγκο και στους σκελετικούς μύες ενώ επιπλέον βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ειδικών για τους μύες αντιγόνων όπως η τροπονίνη

και η δεσμίνη στον όγκο.⁽²²⁾ Οι συγκεκριμένες αυτές παρατηρήσεις δημιουργούν την θεωρία ότι τα T λεμφοκύτταρα στοχεύουν κοινό αντιγόνο το οποίο εμφανίζεται στην καρδιά, τους σκελετικούς μύες και τον καρκίνο με συνέπεια οι ICI, οι οποίοι ενισχύουν την δραστικότητα των T λεμφοκυττάρων, να συμβάλλουν στην εμφάνιση δυνητικά θανατηφόρας μυοκαρδίτιδας αυτοάνοσου τύπου. Άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι μέσω της αναστολής των CTLA4 και PD1 ρυθμιστικών σημείων λαμβάνει χώρα βλάβη της περιφερικής ανοσολογικής ανοχής στην καρδιά, ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων που στοχεύουν σε ειδικά καρδιακά αντιγόνα και απευθείας καρδιοτοξική δράση. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με PD1 έλλειψη παρουσίασαν αυτόματη μυοκαρδίτιδα και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια προκαλούμενη από αντισώματα έναντι καρδιακής τροπονίνης ενώ η CTLA4 έλλειψη οδήγησε σε πολυοργανική λεμφοκυτταρική διήθηση και σοβαρής μορφής μυοκαρδίτιδα.^(33,34)

2) Κλινική εικόνα, ΗΚΓ και βιοδείκτες

Κλινικά μπορεί να εκδηλωθεί όπως η κλασσική μορφή της μυοκαρδίτιδας δηλαδή με ποικίλο εύρος συμπτωμάτων που περιλαμβάνει προκάρδιο άλγος, δύσπνοια, αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές shock ή και αιφνίδιο θάνατο.⁽³⁵⁾ Αρχικά μπορεί να υπάρχει ήπια συμπτωματολογία π.χ. αίσθημα καταβολής, ήπιο θωρακικό άλγος και χρήζει κλινικής προσοχής για την πιθανότητα εξέλιξης σε κεραυνοβόλο μορφή, ενώ λιγότερο συχνά συμβαίνουν υποκλινικές περιπτώσεις.⁽²³⁾

Το ΗΚΓ θα δείξει ευρήματα ανάλογα της κλινικής εκδήλωσης της μυοκαρδίτιδας. Σε ασυ-

μπτωματικές μορφές δεν θα υπάρχουν ειδικές αλλοιώσεις, σε τύπου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου παρουσιάζονται διαταραχές του ST διαστήματος δίκην ισχαιμίας, ενώ σε σοβαρότερες μορφές όπως σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα εμφανίζονται κοιλιακές αρρυθμίες, κοιλιακή ταχυκαρδία και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.⁽³⁶⁾

Οι καρδιακοί βιοδείκτες όπως η τροπονίνη και το BNP/NT-pro BNP είναι χρήσιμοι στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας από ICI. Η τροπονίνη θεωρείται πιο ειδική εξέταση από το BNP το οποίο μπορεί να αυξηθεί σε διάφορες καταστάσεις οξείας φόρτισης και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας μη φλεγμονώδους αιτιολογίας αλλά και σε ασθενείς με καρκίνο λόγω γενικευμένης φλεγμονής η οποία σχετίζεται με την νεοπλασία.⁽³⁷⁾ Επίσης η τροπονίνη I είναι πιο ειδική από την τροπονίνη T γιατί η τελευταία αυξάνεται, όπως και η CPK, σε μυοσίτιδα η οποία μπορεί να προκληθεί από ICI. Οι αυξημένες τιμές τροπονίνης αποτελούν προγνωστικό δείκτη για επακόλουθα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) ενώ το ίδιο δεν φαίνεται να ισχύει για το BNP.⁽³⁸⁾ Ήπια άνοδος της τροπονίνης μπορεί να παρατηρηθεί σε περικαρδίτιδα η οποία αποτελεί δυνητική επιπλοκή των ICI. Συνήθως οι τιμές της τροπονίνης στην περίπτωση μυοκαρδίτιδας εμφανίζουν σταθερή εμμένουσα αύξηση και λιγότερο συχνά τυπική κίνηση ανόδου και καθόδου στις επόμενες ώρες από την λήψη της πρώτης τιμής. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ιδίως σε ασθενείς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου,

είτε με αξονική είτε με επεμβατική στεφανιογραφία. Σε πολυκεντρική μελέτη 35 ασθενών με ICI μυοκαρδίτιδα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ICI χωρίς τέτοια επιπλοκή, το 94% είχαν αυξημένη τροπονίνη, το 51% είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, το 66% είχαν αυξημένο BNP και το 89% είχαν ΗΚΓ αλλοιώσεις ενώ τιμή τροπονίνης >1,5 ng/ml αποτελούσε προγνωστικό δείκτη με ειδικότητα 95% για επακόλουθα MACE.⁽²¹⁾ Αρνητικές τιμές τροπονίνης έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας μετά από χορήγηση ICI.^(39,40) Δεν έχει ξεκαθαριστεί αν πρέπει να γίνεται συστηματική αξιολόγηση τιμών τροπονίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας με ICI. Η Αμερικάνικη Ένωση Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) προτείνει να λαμβάνεται τροπονίνη στην έναρξη της θεραπείας ώστε η τιμή της να αποτελεί βάση αναφοράς εάν στη συνέχεια παρουσιαστούν ασαφή συμπτώματα ή διαφορούμενες διαγνωστικές εξετάσεις και ιδίως σκεπτόμενοι το γεγονός ότι ο μέσος χρόνος εμφάνισης μυοκαρδίτιδας είναι από το πρώτο τρίμηνο και μετά.⁽⁴¹⁾

3) Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί την πρώτης γραμμής απεικονιστική εξέταση παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την λειτουργία της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, των βαλβίδων και την παρουσία ή όχι περικαρδιακού υγρού. Η αρχική αξιολόγηση γίνεται προ της έναρξης της θεραπείας ώστε να γίνεται σύγκριση με επόμενα υπερηχογραφήματα τα οποία μπορεί να διενεργηθούν στην διάρκεια της πορείας της. Η ανεύρεση τμηματικών διαταραχών της τοιχωματικής κινητικότητας ή διάχυτης υ-

ποκινησίας της αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με ΗΚΓ αλλαγές και άνοδο της τροπονίνης θέτουν βάσιμη υποψία μυοκαρδίτιδας ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες το κλάσμα εξώθησης είναι φυσιολογικό ακόμα και σε κεραινοβόλες μορφές και έτσι μπορεί να υποεκτιμηθεί ο βαθμός σοβαρότητας της μυοκαρδίτιδας. Σε αναδρομική μελέτη 30 ασθενών με ICI καρδιοτοξικότητα το 79% είχε μειωμένο LVEF⁽²⁶⁾ ενώ σε άλλη μελέτη κοόρτης 35 ασθενών με ICI μυοκαρδίτιδα το 51% είχε φυσιολογικό LVEF.⁽²³⁾ Σε μειωμένο κλάσμα εξώθησης οι φυσιολογικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας υποδηλώνουν οξεία βλάβη ενώ τυχόν διάταση της υποδεικνύει προοδευτική χρόνια διαδικασία έκπτωσης της συστολικής λειτουργίας. Υπάρχουν διαφορούμενα στοιχεία σχετικά με το αν η μείωση του κλάσματος εξώθησης αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας ή επακόλουθων καρδιαγγειακών συμβάντων. Μελέτη του Caforio et al έδειξε ότι κατά τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας η ανάδειξη αμφικοιλιακής δυσλειτουργίας ήταν ο κύριος προγνωστικός παράγοντας θανάτου/μεταμόσχευσης⁽³⁵⁾ ενώ από συστηματική ανασκόπηση του Yunes et al το υπερηχοκαρδιογράφημα δείχνει να είναι εξέταση περιορισμένης χρησιμότητας στην πρόγνωση της πορείας της ICI μυοκαρδίτιδας.⁽³⁶⁾ Σημαντική βοήθεια στην αξιολόγηση ασθενών που λαμβάνουν ICI φαίνεται ότι μπορεί να προσφέρει η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της συνολικής παραμόρφωσης επιμήκυνσης (global longitudinal strain GLS). Σε πολυκεντρική μελέτη 101 ατόμων με ICI μυοκαρδίτιδα σε σύγκριση με 50 ασθενείς υπό θεραπεία με ICI χωρίς μυοκαρδίτιδα, το GLS μειώθηκε στους ασθενείς με μυοκαρ-

δίτιδα ακόμα και σε αυτούς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και αυτή η μείωση αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων.⁽⁴²⁾

4) Μαγνητική τομογραφία καρδιάς, PET-CT

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) με την τεχνική όψιμης ενίσχυσης με γαδολίνιο (LGE) αποτελεί ανώτερη εξέταση από το υπερηχοκαρδιογράφημα στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας λόγω καλύτερης απεικόνισης του μυοκαρδιακού ιστού και αναγνώρισης χαρακτηριστικών ευρημάτων ενδεικτικών της μυοκαρδίτιδας όπως οίδημα, νέκρωση και σχηματισμός ουλής. Σύμφωνα με τα Lake Louise κριτήρια η ταυτόχρονη παρουσία μυοκαρδιακού οιδήματος και μη ισχαιμικής αιτιολογίας μυοκαρδιακής βλάβης θέτουν τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας με μεγαλύτερη ειδικότητα.⁽⁴³⁾ Αξιοσημείωτο είναι ότι στη μελέτη του Mahmood et al σε 35 ασθενείς με ICI μυοκαρδίτιδα το 20-30% δεν είχε ευρήματα LGE στην CMR⁽²¹⁾ και επίσης το ίδιο παρατηρήθηκε σε ποσοστό 48% σε σειρά 102 ασθενών με επιβεβαιωμένη μυοκαρδίτιδα από ICI.⁽⁴⁴⁾ Γενικά η ευαισθησία και η ειδικότητα της CMR εκτιμάται στο 76% και 90% αντίστοιχα ενώ το βασικό μειονεκτήματά της είναι ότι δεν εκτελείται σε όλα τα κέντρα καθώς και η δυσκολία διενέργειας της αφού απαιτεί αρκετό χρονικό διάστημα.⁽⁴⁵⁾ Σε περιπτώσεις όπου η CMR δεν είναι διαγνωστική ή αντενδείκνυται μπορεί να διενεργηθεί τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων/ αξονική τομογραφία με χρήση φλουοροδεοξυγλυκόζης (PET/CT FDG) η οποία δύναται να ανιχνεύσει την μυοκαρδιακή φλεγμονή.⁽⁴⁶⁾

5) Ενδομυοκαρδιακή βιοψία

Η οριστική επιβεβαίωση της ICI μυοκαρδίτιδας γίνεται με την ενδομυοκαρδιακή βιοψία (EMB) ωστόσο σπάνια διενεργείται λόγω των δυνητικών επιπλοκών της (6%), απαιτείται να πραγματοποιείται σε έμπειρα κέντρα και να γίνεται λήψη 4-6 δειγμάτων, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων τίθεται διάγνωση με βάση τις υπόλοιπες εξετάσεις. Το βασικό εύρημά της είναι διήθηση από T-λεμφοκύτταρα (CD8+, CD4+, CD3+) και μακροφάγα CD68+. Από συστηματική ανασκόπηση 88 περιπτώσεων με ICI μυοκαρδίτιδα διενεργήθηκαν ιστοχημικές μελέτες σε 26 ασθενείς (14 από βιοψία, 12 από νεκροψία) οι οποίες έδειξαν T-λεμφοκυτταρική διήθηση κυρίως από CD8+, σε μερικές περιπτώσεις διήθηση από μακροφάγα CD68+, ιστιοκύτταρα, γιγαντοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα καθώς επίσης και μυοκαρδιακή ίνωση.⁽⁴⁷⁾ Σε σειρά 6 ασθενών που έλαβαν ICI με αποδεδειγμένη από βιοψία μυοκαρδίτιδα παρατηρήθηκε λεμφοιστιοκυτταρική διήθηση με απουσία γιγαντοκυττάρων ⁽⁴⁸⁾

6) Θεραπεία της ICI μυοκαρδίτιδας

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ICI μυοκαρδίτιδας έγκειται 1) στην διακοπή της ανοσοθεραπείας προς αποφυγή περαιτέρω τοξικότητας 2) στην χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και ως πρώτης γραμμής θεωρούνται τα κορτικοειδή 3) στην έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας σε περίπτωση καρδιακών επιπλοκών. Η στρατηγική που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από την σοβαρότητα της μυοκαρδίτιδας η οποία διακρίνεται ουσιαστικά σε τέσσερις βαθμίδες (grades 1-4) με τα grades 1-2 να είναι οι ήπιες μορφές και τα grades 3-4 οι πιο σοβαρές. Σε περίπτωση ασυμπτωματικής ανόδου της τροπονί-

νης (τροπονιναίμια, η οποία δεν κατατάσσεται στις μυοκαρδίτιδες) σταματάμε την θεραπεία με ICI και ελέγχουμε παράλληλα την CPK και την CPK-MB προκειμένου να αποκλείσουμε τυχόν μυοσίτιδα. Εφόσον δεν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα από το ΗΚΓ, το triplex καρδιάς και την MRI καρδιάς και σε επανέλεγχο τα επίπεδα τροπονίνης είναι φυσιολογικά εντός δύο εβδομάδων, γίνεται επανέναρξη της ICI θεραπείας. Αν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα όπως προκάρδιο άλγος, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, προσυγκοπτικό ή συγκοπτικό επεισόδιο ή το ΗΚΓ και οι απεικονιστικές εξετάσεις εμφανίζουν αλλοιώσεις τότε νοσηλεύεται σε δωμάτιο με τηλεμετρία, σταματάει η χορήγηση ICI, επιβεβαιώνουμε με στεφανιογραφία (αξονική ή επεμβατική) ότι δεν έχει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ξεκινάμε ανοσοκατασταλτική θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη ενδοφλέβια 1-2 mg/kg/ημέρα. Αν σε διάστημα 24 ωρών δεν παρουσιάσει βελτίωση ή κλινικά επιδεινωθεί (αρρυθμίες, υπόταση, πτώση του κλάσματος εξώθησης) τότε μεταφέρεται σε Καρδιολογική Εντατική Μονάδα και η δόση της ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης τροποποιείται σε 1000 mg την ημέρα.⁽⁴⁹⁾ Εφόσον παρουσιάσει βελτίωση εντός 24 ωρών, η μεθυλπρεδνιζολόνη τιτλοποιείται προοδευτικά προς χαμηλότερη δοσολογία (από του στόματος πλέον χορήγηση) σε διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων.⁽⁵⁰⁾ Συνήθως οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώνονται σε αυτό το χρονικό πλαίσιο, σε λίγες όμως περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί συνέχιση χαμηλής δοσολογίας κορτιζόνης για περισσότερο χρόνο. Η χορήγηση κορτικοειδών συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα (έως και 50%) βελτίωσης του κλάσματος εξώ-

θησης της αριστερής κοιλίας ενώ επίσης η υψηλότερη αρχική δόση σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα μείζονων καρδιακών συμβάντων.^(21,26) Από πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 126 ασθενών με ICI μυοκαρδίτιδα η έγκαιρη, εντός 24 ωρών, χορήγηση κορτικοειδών σε υψηλή δόση (1000 mg πρεδνιζολόνης) έδειξε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την χορήγηση σε διάστημα 24-72 και >72 ωρών και σε δόση < 1000 mg.⁽⁵¹⁾ Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία με κορτιζόνη (άνω των 4 εβδομάδων και με δόση >20 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμα) θα πρέπει να δίνεται προφυλακτική αγωγή για πνευμονία από *Pneumocystis carinii*.⁽⁵²⁾ Εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην αγωγή πιθανώς καταστεί αναγκαία η χορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Αυτές περιλαμβάνουν, σε περίπτωση που υπάρχει ασταθής κλινική εικόνα και σοβαρής μορφής μυοκαρδίτιδα, την χορήγηση ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών, την πλασμαφαίρεση και την αντι-θυμοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη (antithymocyte globulin ATG) ενώ σε περίπτωση που ο ασθενής είναι σταθερός μπορούν να χορηγηθούν το tacrolimus, το infliximab (Remicade), το mycophenolate mofetil (CellCept), και το rituximab. Σε συστηματική ανασκόπηση 73 μελετών και 88 ασθενών με ICI μυοκαρδίτιδα οι αναφερθείσες αυτές θεραπείες δεύτερης γραμμής εφαρμόστηκαν σε 12 ασθενείς και οι 9 επιβίωσαν.⁽⁵³⁾ Υποσχόμενες θεραπείες σε ανθεκτική στα στεροειδή μυοκαρδίτιδα είναι το abatacept (παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία ρευματικών παθήσεων) το οποίο είναι CTLA4 αγωνιστής και δυνητικά

μπορεί να αναστέλλει την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και επίσης το anti-CD52 αντίσωμα alemtuzumab.^(54,55) Σε μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<50%) μπορεί να χορηγηθεί η κλασική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας δηλαδή β-αναστολείς, AMEA, ARBs, MRAs, διουρητικά καθώς και αντιαρρυθμική αγωγή σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει κοιλιακές αρρυθμίες, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αν ασκούν επαρκή καρδιοπροστατευτικό ρόλο.^(50,56) **(Πίνακας 2)**



Επανάραξη Θεραπείας με ICI μετά από μυοκαρδίτιδα

Σχετικά με την επανάραξη θεραπείας με ICI μετά από μυοκαρδίτιδα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται από διεπιστημονική ομάδα (multidisciplinary team) καρδιολόγων και ογκολόγων. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής (ESMO) και της Αμερικάνικης Ένωσης Ογκολόγων (ASCO) σε κλινική εμφάνιση μυοκαρδίτιδας, και ιδιαίτερα αν ταξινομείται σε μεγαλύτερη βαθμίδα από grade 1, δεν συνιστάται η επαναχορήγηση ανοσοθεραπείας με ICI λόγω κινδύνου νέας καρδιοτοξικότητας (η οποία μπορεί να είναι κεραυνοβόλος) αν και δεν γνωρίζουμε σε τι ποσοστό ακριβώς συμβαίνει αυτό.^(41,57) Γενικά η επανάραξη ICI μπορεί να επιφέρει σε ποσοστό περίπου 29% οποιαδήποτε δυσμενή παρενέργεια, με την μυοκαρδίτιδα να είναι λιγότερο πιθανή.⁽⁵⁸⁾ Σε περίπτωση ασυμπτωματικής ανόδου της τροπονίνης ή χαμηλής βαθμίδας (grade 1) μυοκαρδίτιδας είναι αμφισβητήσιμο αν μπορεί ο ασθενής να ξεκινήσει πάλι θεραπεία με ICI. Έχει προταθεί, όταν έχουμε μεμονωμένη αύξηση της τροπονίνης, να γίνεται επανάραξη της θεραπεί-

ας εφόσον σε διάστημα δύο εβδομάδων η τροπονίνη είναι πλέον στα φυσιολογικά επίπεδα.⁽⁴⁸⁾ Από μελέτη 849 ασθενών που έλαβαν ICI και το 0,8% παρουσίασε μυοκαρδίτιδα φάνηκε ότι ίσως είναι εφικτή η επαναχορήγηση ICI εφόσον η μυοκαρδίτιδα ήταν ήπια, είχαν υποχωρήσει τα συμπτώματα του ασθενούς και συνέχιζε να λαμβάνει χαμηλή δόση κορτικοειδών και αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας.⁽⁵⁹⁾ Εάν δεν υπάρχει εναλλακτική αποτελεσματική αντικαρκινική θεραπεία και ο ασθενής μετά από συζήτηση με την διεπιστημονική ομάδα κατανοήσει τον δυνητικό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας, μπορεί να λάβει εκ νέου ICI θεραπεία με έναν παράγοντα, συνήθως antiPD1, nivolumab ή pembrolizumab, (η συγκεκριμένη κατηγορία έχει συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών) και να τεθεί υπό στενή καρδιολογική παρακολούθηση. Σε περίπτωση την οποία ο ασθενής δεν μπορεί να ξεκινήσει θεραπεία με ICI έχει φανεί από αναδρομικές μελέτες ότι η αρχική ανταπόκριση σε θεραπεία με nivolumab και ipilimumab μπορεί να διατηρηθεί ακόμα και μετά τη διακοπή της χορήγησης τους λόγω παρενεργειών.⁽⁶⁰⁾

Συμπεράσματα

Η χρήση των ICI στο πεδίο της αντιμετώπισης των νεοπλασιών αποτελεί μια πραγματική πρόκληση τόσο από την πλευρά της θεραπείας του καρκίνου όσο και από τις παρενέργειες τις οποίες δύνανται να επιφέρουν. Η σημαντικότερη δυσμενής επίδρασή τους, αν και συμβαίνει σε σπάνιο ποσοστό, είναι η εμφάνιση μυοκαρδίτιδας. Η αποτελεσματική αντιμετώπισή της απαιτεί την άμεση συνεργασία καρδιολόγων και ογκολόγων

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΝΙΝΑΙΜΙΑ		ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ-ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΤΑΘΕΡΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ		ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ-ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΑΣΤΑΘΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
<p>Διακοπή ICI</p> <p>Διαγνωστική αξιολόγηση σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμίας, αρυθμιών, ή μυοσίτιδας</p> <p>Έλεγχος ΗΚΓ, CPK (για συνοδό μυοσίτιδα), CK-MB και τροπονίνης σε διαδοχικές εξετάσεις</p> <p>Καρδιολογική εκτίμηση για πιθανή διενέργεια triplex καρδιάς, MRI καρδιάς</p> <p>Αν όλες οι εξετάσεις είναι φυσιολογικές σε διάστημα δύο εβδομάδων μπορεί να γίνει επανέναρξη θεραπείας με ICI</p>	<p><u>Αν ο ασθενής έχει συμπτώματα ή βρεθούν παθολογικά ευρήματα από το ΗΚΓ, το triplex καρδιάς ή την MRI καρδιάς</u></p> <p><u>Τότε</u> </p>	<p>Καρδιολογική παρακολούθηση</p> <p>Αποκλεισμός OEM</p> <p>Έναρξη τηλεμετρίας</p> <p>Διενέργεια triplex καρδιάς και MRI καρδιάς αν δεν έχουν γίνει</p> <p>Σκέψη για βιοψία μυοκαρδίου</p> <p><u>Θεραπεία:</u> έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης 2 mg/kg Σ.Β. iv/ημέρα ή 1 gr bolus</p> <p>Αν υπάρξει βελτίωση προοδευτική μείωση της δόσης κορτιζόνης σε διάστημα 4 εβδομάδων</p>	<p>Αν δεν παρουσιάσει βελτίωση σε διάστημα 24 ωρών ή εμφανίσει αιμοδυναμική αστάθεια ή επικίνδυνες αρρυθμίες τότε</p> <p><u>Τότε</u> </p>	<p>Νοσηλεία σε ΜΕΘ</p> <p>Οριστική διακοπή ICI</p> <p><u>Θεραπεία:</u> Μεθυλπρεδνιζολόνη 1 gr iv καθημερινά</p> <p>Σκέψη για επιπρόσθετη θεραπεία όπως ATG, Tacrolimus, Infliximab, mycophenolate mophetil, rituximab</p> <p>Προσωρινός βηματοδότης σε περίπτωση διαταραχών αγωγής</p> <p>Σκέψη για μεταφορά σε Μονάδα Καρδιακών Μεταμοσχεύσεων</p>

Πίνακας 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της ICI μυοκαρδίτιδας (προτεινόμενος από το πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Vanderbilt, Nashville, Tenn., USA) ATG:αντιθυμοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη; CK: κρεατινική φωσφοκινάση; CK-MB: κρεατινική φωσφοκινάση μυοκαρδιακό-ισοένζυμο; MRI: μαγνητική τομογραφία; ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα; ICI:αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος; IV: ενδοφλεβίως; OEM:οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. (τροποποιημένο από Hu J.R., et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Cardiovascular Research (2019) 115, 854–868

τόσο στην οξεία φάση της όσο και στην μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών επειδή σε τέτοιες περιπτώσεις αφενός τίθεται σε κίνδυνο η ζωή του ασθενούς και αφετέρου πρόκειται να ληφθούν σημαντικές αποφάσεις σχετικά με την συνέχιση ή όχι της συγκεκριμένης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Η βιβλιογραφία εμπλουτίζεται συνεχώς με καινούριες μελέτες και ανασκοπήσεις πάνω στο συγκεκριμένο θέμα και αποτελεί πολύτιμο οδηγό προς την κατεύθυνση της βέλτιστης προσέγγισης.

Βιβλιογραφία

- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350–1355.
- Postow M, Sidlow R, Helmann M. Immune related adverse events associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
- Matson D, Accola M, Rehrauer W, et al. Fatal Myocarditis Following Treatment with the PD-1 Inhibitor Nivolumab. *J. Forensic Sci.* 2017, May;63(3):954-957.
- Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 1;74(13):1714-1727.
- Buchbinder E, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology* 2016, Feb;39(1):98-106.
- Tsai HF, Hsu PN, et al. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints: mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets. *Journal of Biomedical Science* 2017, 24:35
- Wang X, Wang G, Wang Z, et al. PD-1-expressing B cells suppress CD4 + and CD8 + T cells via PD-1/PD-L1-dependent pathway. *Mol Immunol.* 2019;109:20–26.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711–23.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34.
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology* 2016, 27: 559–574
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer* 54 (2016) 139-148
- U.S. Department of Health and Human Services n National Cancer Institute, Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0, https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50, Accessed date: 1 July 2019.
- El Osta B, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Nov;119:1–12.

14. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M, et al. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol* 2016; 12: 413-25.
15. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with antiprogrammed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:709-17.
16. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PDL1 immune check-point antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–2391.
17. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2:e000247.
18. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, et al. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J. Immunother Cancer* 2014; 2(1): 19.
19. Heery CR, O'Sullivan Coyne GH, Madan RA, et al. Phase I open-label, multiple ascending dose trial of MSB0010718C, an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2014; 32(15 suppl):3064a.
20. Awadalla M, Golden DLA, Mahmood SS, et al. Influenza vaccination and myocarditis among patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2019) 7:53
21. Mahmood SS, Fradley MJ, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–1764.
22. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749–1755.
23. Thibault, Vano Y, Soulat G, et al. Immune checkpoint inhibitors myocarditis: not all cases are clinically patent. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 38, 07 October 2018, Page 3553
24. Salem J, Manouchehri A, Moey M, et al. Spectrum of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018 December ; 19(12): 1579–1589
25. Hardy T, Ming Y, Chavez JA, et al. Acute fatal myocarditis after a single dose of anti-pd-1 immunotherapy, autopsy findings: a case report. *Cardiovascular Pathology* Volume 46, May–June 2020, 107202
26. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136:2085–2087
27. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261
28. Moslehi J, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Lancet*. 2018 Mar 10;391(10124)
29. Martinez-Calle N, Rodriguez-Otero P, Villar S, et al (2018) Anti-PD1 associated fulminant myocarditis after a single pembrolizumab dose: the role of occult preexisting autoimmunity. *Haematologica* 103:318–321.

30. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003 9:1477–1483.
31. Fan Q, Hu Y, Yang C, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data. *International Immunopharmacology* 76 (2019) 105866
32. Shalata W, Peled N, Gabizon I, et al. Associated Myocarditis: A Predictive Factor for Response? *Case Rep Oncol* 2020;13:550–557
33. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Auto-immune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. 2001;291:319–22.
34. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3:541–7.
35. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636–48, 2648a–2648d
36. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:1527–57.
37. Bando S, Soeki T, Matsuura T, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. *PLoS One* 2017;12:e0178607.
38. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21; 9(2): e013757
39. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2016) 4:50
40. Gallegos L, Rottmann D, Nguyen VQ, et al. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate. *European Heart Journal - Case Reports* (2019) 3, 1–4
41. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36:1714–1768, 2018
42. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis *Journal of the American College of Cardiology* Volume 75, Issue 5, 11 February 2020, Pages 467–478
43. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158–3176.
44. Zhang L, Awadalla M, Mahmood S, et al. (2020) Cardiovascular magnetic resonance in

- immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 2020 May 7;41(18):1733-1743.
45. Jagielska B, Ozdowska P, Gepner K, et al. Cardiotoxicity danger in immunotherapy IUBMB Life 2020 Jun;72(6):1160-1167.
46. Apronen O, Skytta T. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis not visible with cardiac magnetic resonance imaging but detected with PET-CT: a case report. *Acta Oncol*. 2020 Apr;59(4):490-492.
47. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S, et al. Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review *International Journal of Cardiology* 296 (2019) 113e121
48. Sobol I, Chen C, Mahmood SS, et al. Histopathologic Characterization of Myocarditis Associated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0447-0A>
49. Hu JR, Florido R, Lipson E, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovascular Research* (2019) 115, 854–868
50. Lyon AR, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447–e458.
51. Zhang L, Zlotoff D, Awadalla M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *Circulation*. 2020;141:2031–2034
52. Friedman C, Proverbs-Singh T, Postow M, et al. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors, A Review. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1;2(10):1346-1353.
53. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1059–68.
54. Salem J, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2377-2379.
55. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, et al. Alectuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N. Engl. J. Med*. 380 (2019) 2375–2376.
56. Ponikowski P, Voors A, Anker D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur. Heart J*. 37 (2016) (2016) 2129–2200.
57. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020 Feb;31(2):171-190.
58. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-871.
59. Hasson SP, Salwen B, Sivan A, et al. Re-introducing immunotherapy in patients sur-

viving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis. Clin Res Cardiol. 2020 Apr 15.

checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. JAMA Oncol 2019; 5(9): 1310-1317.

60. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Μασδράκης Αντώνης
Επιμελητής Β' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ
Ερυθρού Σταυρού 4 Μαρούσι, TK 15123
Τηλ. 6977326179
Email. antonismasdrakis@gmail.com

Myocarditis as a side effect of anti-cancer therapy with immune checkpoint inhibitors

ANTONIOS MASDRAKIS, LUIGI COLETTI, DIMITRIOS EFSTATHIOU, STYLIANOS KONSTANTINIDIS

2nd Cardiology Department, Hygeia Hospital, Athens, Greece

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) consist a new class of anti-cancer drugs which has been developed in recent years and shown remarkable results in the fight against metastatic cancers such as melanoma, non-small cell lung cancer and kidney cancer. It is a form of immunotherapy and their mechanism of action lies in the inhibition of "checkpoints" of the immune system used by cancer cells so as not to be neutralized by the natural immune mechanisms of the human body and in particular the T cells. These drugs boost the immune response against cancer cells, but this reaction also targets the patient's own organs, resulting in the possibility of presentation of immune-related adverse events ("irAEs") which may complicate the administered immunotherapy and lead to its discontinuation. Theoretically any organ can be affected, but more often clinicians deal with side effects from the gastrointestinal tract, endocrine glands, skin and liver. Cardiovascular side effects are uncommon including myocarditis which is the most severe and potentially fatal and other such as Takotsubo syndrome, pericarditis, coronary vasospasm, acute coronary syndrome, vasculitis, arrhythmias and non-inflammatory dysfunction of left ventricle.

Key words: Myocarditis, Immune Checkpoint Inhibitors, Cardiotoxicity, Side effects, T-lymphocytes