

Kardiotoksičnost povzročena z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors (ICIs)

Rozala Arko, dr. med.^{1,2}, Marko Boc dr.med.^{1,2}, mag. Mojca Unk, dr.med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Pričujoči prispevek predstavi mehanizem nastanka z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) povzročene kardiotoksičnosti, najpogostejši zaplet miokarditis, diagnostiko in zdravljenje le-tega. Dotakne se predlogov strokovne javnosti za zgodnje prepoznavanje kardiotoksičnosti, povzročene z ZINT.

Ključne besede: Kardiotoksičnost, povzročena z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT); mehanizem nastanka; miokarditis, povzročen z ZINT; diagnostika; zdravljenje; zgodnje prepoznavanje; klinični.

Abstract

This paper presents the mechanism of cardiotoxicity caused by immune checkpoint inhibitors (ICPs), the most common complication, myocarditis, its diagnosis and treatment. It touches on suggestions from the professional public for early recognition of ZINT-induced cardiotoxicity.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitor (IMM)-Induced Cardiotoxicity; mechanism of formation; ZINT-induced myocarditis; diagnostics; treatment; early recognition; clinical.

1. Uvod

Z razvojem ZINT so se indikacije za rabo le-teh široko razširile na številne lokalizacije solidnih ter tudi hematoloških rakov. Glede na literaturo je za zdravljenje z ZINT primernih blizu 40 % vseh onkoloških bolnikov. ZINT prejemajo bolniki z razsejano kot tudi z lokalno napredovalo in omejeno obliko rakave bolezni v sklopu dopolnilnega zdravljenja. Še posebej pri slednjih je potrebno skrbno sledenje in ukrepanje ob morebitnih imunsko pogojenih neželenih stranskih učinkih (*ang.* immune-related adverse effects - irAEs) ZINT. Kardiotoksičnost ZINT sodi med redke irAEs, ki se pojavlja pri manj kot 1 % bolnikov zdravljenjih z ZINT. V zadnjih letih v literaturi prevladuje mnenje, da je kardiotoksičnost ZINT slabo prepoznana in podcenjena. Glede na zadnje podatke naj bi se pojavljala pri 3,1 % do 9,7 % bolnikov. Podcenjenost pripisujejo relativno težki prepoznavi nespecifičnih simptomov (utrujenost, kratka sapa, otekanje) srčnega popuščanja, saj so to pogosto tudi simptomi razsejane rakave bolezni. Zdravljenje z ZINT pogosto sledi drugim kardiotoksičnim zdravljenjem (citostatiki ter obsevanje v področju srca), ki povišajo tveganje za nadaljnjo srčno okvaro. Tveganje za kardiotoksičnost ZINT povečajo še druga pridružena oz. predhodna srčno-žilna obolenja, druge revmatske bolezni, moški spol, genetska pred-dispozicija, kajenje, debelost, obstruktivna apnea v spanju ter diabetes. Kardiotoksičnost, povzročena z ZINT, se najpogosteje manifestira kot miokarditis, perikarditis, motnje ritma (tahikardije, AF, motnje prevajanja), Takotsubo kardiopatija ter vaskulitisi.

2. Mehanizem nastanka z ZINT povzročene kardiotoksičnosti

Natančen mehanizem kardiotoksičnosti še ni dokončno dognan. Histološko gre za obsežno limfocitno infiltracijo miokarda s CD4+ T-celicami, CD8+ T-celicami ter CD68+ makrofagi. Tako tumorske celice kot tudi miociti nosijo podobne antigene, kar po aktivaciji T-celic z ZINT povzroči poškodbo tumorskih celic kot tudi miocitov in mionevrozo. Hipotetično naj bi bila za miokarditis odgovorna tudi avto-protitelesa proti troponinu ter miozinu. Kot tretji dejavnik pa literatura navaja, da se ob razpadu tumorskih celic sproščajo pro-vnetni citokini (TNF-a, IL-6, IL-12), ki pospešujejo vnetne procese v miokardu preko aktivacije citokinske signalne kaskade.

Predklinične raziskave na mišjih modelih so pokazale pomembno vlogo nadzornih točk imunskega sistema – receptorjev CTLA-4, PD-1 ter PD-L1, ki so prisotni v miokardu. Vsako vnetje v miokardu je ogrožujoče, saj se miociti niso zmožni regenerirati. PD-1, PD-L1 in CTLA-4 signalne poti so ključne za zavoro pretiranega imunskega odziva v miokardu. Transgenske miške, ki so imele odsotne receptorje PD-1, PD-L1 ter CTLA-4, so bile bolj dovzetne za različne poškodbe miokarda oz. za miokarditise. Slednje kaže na pomembnost genetske predispozicije bolnika za razvoj kardiotoksičnosti ZINT. PD-L1 receptorji so bolj izraženi v miokardu ob kardialnem stresu oziroma ob poškodbi miokarda, kot posledica z citokini-povzročene zaščitnega mehanizma. Njihova naloga je zavora pretiranega T-celičnega vnetnega procesa v miokardu. ZINT izniči zaščitni učinek PD-L1 receptorjev, kar vodi v pretirano vnetje – miokarditis.

3. Z ZINT povzroččen miokarditis

Najpogostejši kardiotoksični irAE ob zdravljenju z ZINT je miokarditis, ki se pojavlja v 0,27% do 1,15%. Miokarditis je smrten v približno 50%, kljub zdravljenju z visokimi odmerki kortikosteroidov. Srednji čas do nastanka miokarditisa je 34 dni od prve aplikacije ZINT. Kombinirano zdravljenje s kombinacijo ZINT (anti CTLA-4- ipilimumab z anti- PD1- nivolumabom) je velik dejavnik tveganja za razvoj miokarditisa. V retrospektivnih študijah je kombinacija nivolumaba z ipilimumabom povečala tveganje za miokarditis za približno petkrat v primerjavi s samo nivolumabom. Kombinirano zdravljenje z ZINT poveča tveganje za miokarditis visoke stopnje (3 ali 4). Večina bolnikov z ZINT povzročnim miokarditisom je brez anamneze predhodnih srčno-žilnih bolezni. Bolniki z miokarditisom imajo lahko širok spekter simptomov, ki so lahko blagi ali življenje ogrožajoči. Simptomi so običajno nespecifični kot so dispneja, ortopneja, palpitacije, utrujenost ter bolečine v prsnem košu. V približno polovici primerov pride do večjega kardiovaskularnega zapleta kot je srčno-žilna odpoved, kardiogeni šok z zastojem srca ter popoln AV-blok. Pri asimptomatskih bolnikih lahko zabeležimo abnormalne, nespecifične spremembe v elektrokardiogramu (EKG) ter povišane ravni troponina, proBNP ter mioglobina. Pri 25 do 32% bolnikov z miokarditisom so prisotni tudi znaki za miozitis oz. rbdomiolizo, kar nakazuje, da so avto-reaktivne T- celice usmerjene tako proti progastim celicam srčne mišice kot tudi skeletnim mišicam. V 10 do 15% pa se ob miokarditisu pojavijo sočasno simptomi miastenije gravis. Slednje nas opominja, naj bomo ob morebitni diagnozi miastenije gravis oz. miozitisa pozorni tudi na morebitno pridruženi miokarditis.

4. Prepoznavanje z ZINT povzročene miokarditisa

Zlati standard za postavitve diagnoze z ZINT povzročene miokarditisa je endokardialna biopsija miokarda s katero dokažemo prisotnost vnetnih celic (limfocitov T ter mononuklearnih celic) v miokardu. Gre za invaziven, potencialno nevaren ter težko dostopen postopek, ki se v rutinskem delu redko uporablja. Diagnozo običajno postavimo posredno ob klinični sliki srčnega popuščanja ter ob povišanih encimih srčnega razpada (kardialni troponin (cTn T in I), kreatin kinazna (CK)-miokardialna veriga (CK-MB), celokupna CK in proBNP (natriuretični peptid tipa B)). Najbolj specifičen pri miokarditisu je troponin, tako troponin T kot troponin I, njune visoke vrednosti nam napovedujejo obsežno poškodbo miokarda ter posledično slabo prognozo. ProBNP je pokazatelj srčnega popuščanja, vendar je bolj kot sama vrednost, pomembna dinamika porasta le-tega, saj je ta lahko izhodiščno povečan že na račun oslabiljene srčne funkcije že pred uvedbo ZINT. Prva in najlažje dostopna slikovna preiskava je transtorakalni ehokardiogram (TEE), ki je lahko pri miokarditisu brez posebnosti, lahko pa pokaže disfunkcijo LV, regionalne motnje krčljivosti ter znižano iztisno frakcijo (EF). Najbolj specifična neinvazivna slikovna preiskava za opredelitev z ZINT povzročene miokarditisa je magnetna resonanca (MR) srca z gadolinijem, ki pokaže specifični edem miokarda ter pozno obarvanje z gadolinijem. Inferiorna vendar povedna preiskava je tudi pozitronska emisijska tomografija (PET-CT), ki pokaže povečan prevzem flurodeoksi-glukoze v srčno mišico.

5. Zdravljenje imunsko pogojenega miokarditisa

Glede na zadnja priporočila ESMO iz leta 2020 in ASCO iz leta 2018, je potrebno ob kakršnem koli sumu na z ZINT povzročeni miokarditis, tudi ob nizkem gradusu 1, zdravljenje z ZINT prekiniti ter nemudoma pričeti z metilprednizolom v visokih odmerkih (sprva 1000 mg/dan, nato 1-2 mg/kg/dan v padajoči shemi) do normalizacije funkcije LV, troponina, izzvenetja prevodnih motenj oz. do izzvenetja simptomov. V primeru hemodinamske nestabilnosti ter refraktornosti na zdravljenje s kortikosteroidi pride v poštev še mikofenolat mofetil, anti-timocitni globulin (ATG), abatacepter ter infliksimab (le pri bolnikih brez predhodnega srčnega popuščanja). Pri bolnikih z motnjami prevajanja (tahiaritmije, prevodni bloki) ter pri srčnem popuščanju pride v poštev standardno zdravljenje glede na kardiološke smernice. Bolnik, ki je utrpel kardiotoksičnost zaradi ZINT, potrebuje ustrezen nadzor, če je potrebno v intenzivni oskrbi ter multidisciplinarno obravnavo (onkolog, kardiolog, intenzivist ter kardio-onkolog). Po izboljšanju miokarditisa, povzročena z ZINT, ne nadaljujemo zdravljenja z ZINT. V kolikor so druge možnosti zdravljenja izčrpane, je potrebna multidisciplinarna obravnava bolnika, potrebno je pretehtati tveganja ter morebitne koristi ponovnega zdravljenja z ZINT. Morebitno ponovno zdravljenje z ZINT mora biti pod strogim nadzorom ter le v monoterapiji z anti-PD-L1.

6. Drugi redki kardiotoksični sopojavi povzročeni z ZINT

V 0,3% bolnikov, zdravljenih z ZINT, so poročali o perikarditisu, kar vključuje vnetje perikarda, redko ob tem tudi vnetje miokarda, perikardialni izliv ter tamponado srca. Smrtnost le-tega je znašala od 13 do 21%. Večina bolnikov je perikarditis razvila znotraj 30 dni po prvi aplikaciji ZINT, nekaj pa v nekaj mesecih. Bolniki so navajali predvsem kratko sapo, bolečino v prsih, pri nekaterih je bila prisotna hemodinamska nestabilnost. Perikarditis je bil nekoliko pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z ZINT pri nedrobnoceličnem raku pljuč, kar so pripisovali predhodnemu obsevanju v tem področju. Motnje v prevajanju (tahikardije, AV-bloki, atrijska fibrilacija) lahko sovpadajo z miokarditisom, oziroma se pojavijo po prebolelem miokarditisu kot posledica fibrozirajočega procesa. Pojavijo se tudi ob elektrolitskih motnjah. Pri obravnavi bolnikov je tako potrebno pozorno spremljanje elektrolitskih motenj ter ustrezno ukrepanje. Zelo redka so poročila o stresni kardiomiopatiji (Tokotsubo kardiomiopatija), točen mehanizem nastanka ni jasen, je pa povezan z veliko, nenadno sprostitvijo kateholaminov. Poročani so tudi opisi miokardnega infarkta po zdravljenju z ZINT, vendar so ti najverjetneje bolj naključni dogodki pri bolnikih z že znanimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Zdravljenje z ZINT lahko povzroča vaskulitise, predvsem velikih žil, najpogosteje temporalne arterije, lahko so prizadete tudi druge manjše ter večje žile, vključno z aorto. Incidenca vaskulitisa ni znana, je pogostejša pri moških, starost ne vpliva na pojavnost. Dobro odgovorijo na zdravljenje s kortikosteroidi, zato imajo relativno nizko stopnjo umrljivosti okoli 6,1%.

7. Priporočila za zgodnje prepoznavanje kardiotoksičnosti ob zdravljenju z ZINT

Do današnjega dne jasnega soglasja glede obravnave kardiotoksičnosti ob zdravljenju z ZINT še ni. Ameriško združenje za onkologijo (ASCO) priporočila pred uvedbo zdravljenja z ZINT predlagajo izhodiščni EKG ter odvzem serumskega troponina. Priporočila ASCO in ESMO svetujejo, da se ob sumu na kardiotoksičnost, povzročeno z ZINT, opravi EKG ter TEE, odvzame serumski troponin, proBNP, CRP (C-reaktivni protein) ter virusno serologijo. Ob sumu na miokarditis je indicirana še magnetna resonanca (MRI) srca z gadolinijem. Francoska delovna skupina kardio-onkologov je na podlagi priporočil ASCO in ESMO, pripravila več strategij za zgodnje prepoznavanje kardiotoksičnosti ob zdravljenju z ZINT. Prva strategija priporoča, da bi pri vsakem bolniku pred prvo aplikacijo ZINT posneli EKG ter odvzeli serumski troponin, kar bi nato ponavljali pred vsako naslednjo aplikacijo ZINT. Druga strategija pa predvideva izhodiščni EKG ter serumski troponin pred uvedbo ZINT ter nato le ob kliničnem sumu na morebiten kardiotoksični imunsko pogojeni neželeni sopojav. Ob vsakem odstopanju v EKG ali novem porastu serumskega troponina pa bi bolnika nemudoma napotili na nadaljnjo diagnostiko ter zdravljenje neželenega imunsko pogojenega kardiotoksičnega sopojava. Vsaka ustanova, ki se ukvarja z aplikacijami ZINT, mora imeti enostaven dostop do diagnostike kardiotoksičnosti ZINT ter do hitrega posveta s kardiologi.

8. Zaključek

Kardiotoksičnost, povzročena z ZINT je relativno redek irAE, ki ga je zaradi nespecifičnosti simptomov relativno težko prepoznati. Pojavnost je zato verjetno podcenjena. S široko rabo ZINT narašča tudi število bolnikov s kardioksičnimi zapleti, kar kaže na pomembnost zgodnjega prepoznavanja le-teh ter pravilne obravnave in zdravljenja. Najpogostejši ter najbolj usoden kardioksični zaplet zdravljenja z ZINT je miokarditis, ki ga v prvi vrsti zdravimo s prekinitvijo ZINT ter visokimi odmerki metilprednizolona. Perikarditis, motnje prevajanja, Tokotsubo kardiomiopatija ter vaskulitisi sodijo med redkejša kardioksična irAEs. Ob miokarditisu se lahko sočasno pojavljajo tudi drugi pridruženi imunsko pogojeni sopojavi kot so miozitis ter miastenia gravis. V prihodnje bi bilo smiselno uvesti algoritme za zgodnje prepoznavanje morebitne z ZINT povzročene kardiotoksičnosti, zaenkrat pa strokovnega soglasja in jasnih priporočil še ni.

Literatura

- Shalata W, Abu-salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Oct 18 [cited 2022 Nov 3];13(20):5218.
- Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2022 Nov 3];115(5):854–68.
- Baik AH, Tsai KK, Oh DY, Aras MA. Mechanisms and Clinical Manifestations of Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2022 Nov 3];135(5):703.
- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: A pragmatic approach to the american and european cardio-oncology guidelines. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2022 Nov 4];9(18):18403.