

Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors used in cancer immunotherapy

Kardiotoxická vyvolaná inhibítormi imunitných kontrolných bodov používanými v imunoterapii nádorov

Országhová Z Jr.¹, Rečková M^{2,3}, Jablonická M⁴, Mladosičevičová B¹

¹Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta UK Bratislava, Slovenská republika

Orszaghova Z Jr., Reckova M, Jablonicka M, Mladosičevicova B. **Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors used in cancer immunotherapy.** Cardiology Lett. 2019;28(6):210–217

Abstract. Immunotherapy represents a major advance in the treatment of cancer. Over the last decade it has revolutionized the clinical management of a wide spectrum of solid and haematological malignancies, even those associated with a very poor prognosis. Immune checkpoint inhibitors (CPI) are monoclonal antibodies directed against checkpoints of the immune response: cytotoxic T-lymphocyte-associated-4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1). They block inhibitory signals of T-cell activation and enable them to provide an effective antitumor response. However, the increasing use of immune checkpoint inhibitors has exposed a group of immune-related adverse events. Relatively common adverse effects are cutaneous, musculoskeletal, intestinal, endocrine and pulmonary, while cardiovascular, haematological, renal and neurological occur much less frequently. Cardiovascular toxicity of CPI is of particular concern given its impact on morbidity and mortality of cancer patients. A predisposition to this cardiotoxicity might also be associated with preexisting risk factors. A brief summary of current knowledge regarding mechanisms of CPI-induced cardiotoxicity development, its individual forms and the proposed management of immune-mediated myocarditis in the CPI-treated patients is stated herein. Fig. 2, Tab. 1, Ref. 47, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – adverse events – cardiotoxicity – myocarditis

Országhová Z Jr., Rečková M, Jablonická M, Mladosičevičová B. **Kardiotoxická vyvolaná inhibítormi imunitných kontrolných bodov používanými v imunoterapii nádorov.** Cardiology Lett. 2019;28(6):210–217

Abstrakt. Imunoterapia predstavuje významný pokrok v liečbe nádorov. V ostatnom desaťročí priniesla revolúciu v klinickom manažmente širokého spektra solídnych a hematologických malignít, a to aj takých, ktoré sa spájali s veľmi zlou prognózou. Inhibitory imunitných kontrolných bodov, tzv. checkpoint inhibitory (CPI) sú monoklonové protilátky namierené proti kontrolným bodom imunitnej odpovede, a to cytotoxickému T-lymfocytovému antigénu 4 (CTLA-4), proteínu programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) a jeho ligandu (PD-L1). Blokujú inhibičné signály aktivácie T-buniek a umožňujú im tak poskytnúť účinnú protinádorovú odpoveď. Narastajúce používanie inhibítorov imunitných kontrolných bodov však odhalilo viacero ich neočakávaných nežiaducich účinkov, najmä kožných, muskuloskeletálnych, gastrointestinálnych, endokrinných a pľúcnych, zriedkavejšie aj kardiovaskulárnych, hematologických, renálnych a neurologických.

Osobitná pozornosť sa začína venovať kardiotoxicite CPI vzhľadom na jej vplyv na morbiditu a mortalitu onkologických pacientov. Možná predispozícia ku kardiotoxicite navodenej CPI môže byť spojená aj s preexistujúcimi rizikovými faktormi. V predkladanom článku uvádzame stručnú sumarizáciu súčasných poznatkov týkajúcich sa mechanizmov rozvoja kardiotoxicity sprostredkovanej týmito inhibítormi, jednotlivých foriem

Z ¹Oddelenia klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta UK Bratislava, ²Národného onkologického inštitútu, Bratislava, ³POKO Poprad a ⁴Onkologickej kliniky SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 12. septembra 2019; prijaté dňa 26. novembra 2019

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Beata Mladosičevičová, PhD., Oddelenie klinickej patofyziológie Lekárskej fakulty UK v Bratislave, Sasinkova 4, 813 72 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: beata.mladosičevicova@fmed.uniba.sk

kardiotoxicity a poskytujeme náčrt manažmentu imunitou navodenej myokarditídy u pacientov liečených CPI. Obr. 2, Tab. 1, Lit. 47, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: imunoterapia – inhibitory imunitných kontrolných bodov – nežiaduce účinky – kardiotoxická – myokarditída

V ostatnej dekáde sme svedkami zvýšenia počtu nových farmák, ktoré významne prispeli k lepšej prognóze onkologických pacientov. Liečiteľnosť a predlžovanie života týchto pacientov sa často dosahujú za cenu akútnych, chronických aj neskorých kardiovaskulárnych (KV) komplikácií, ku ktorým patrí potenciálne progredujúca kardiálna dysfunkcia, zlyhávanie srdca, akútna koronárna príhoda, arytmie, myokarditída, poškodenie perikardu, tromboembolické komplikácie, hypertenzia, periférne artériové ochorenie a pľúcna hypertenzia. KV komplikácie počas onkologickej liečby alebo po jej ukončení nemusia byť spôsobené iba protinádorovou liečbou, ale aj samotným onkologickým ochorením a tiež viacerými spoločnými rizikovými faktormi, ktoré zvyšujú morbiditu na KV aj onkologické ochorenia. V onkológii je dobre známe poškodenie srdca, ku ktorému môže dôjsť následkom chemoterapie (napríklad antracyklínovej, cyklofosfamidovej), liečby monoklonovými protilátkami (napríklad trastuzumabom, bevacizumabom), tyrozínkinázovými inhibítormi (napríklad sunitinibom, sorafenibom) a tiež rádioterapiou (1, 2). Počas ostatných rokov sa experti v oblasti kardioonkológie zameriavajú na kardiotoxický potenciál inhibítorov imunitných kontrolných bodov, známych aj ako checkpoint inhibítorov (CPI).

Imunoterapia predstavuje po chemoterapii a cielej terapii tretiu dôležitú vlnu v histórii systémovej liečby nádorov. Účasť imunitných procesov v protinádorovom pôsobení sa pozorovala už koncom 19. storočia, kedy chirurg William Coley pozoroval zmenšenie sarkómu po podaní usmrtených baktérií priamo do nádoru. Ešte donedávna sa z hľadiska imunoterapie v liečbe onkologických ochorení používali najmä cytokíny, protilátky namierené proti rôznym antigénom (napríklad CD20, CD30), inhibitory kináz (napríklad Brutonovej kinázy) a imunomodulačná liečba. Testujú sa tiež rôzne vakcinačné stratégie a bolo vyvinutých niekoľko generácií geneticky modifikovaných T-lymfocytov, tzv. CAR-T lymfocytov, ktorým bol sofistikovanými metódami molekulovej biológie vytvorený chimerický antigénový receptor (CAR) a ktoré sa používajú v liečbe leukémií, mnohopočetného myelómu a iných hematologických malignít. Avšak objavenie inhibítorov imunitných kontrolných bodov (CPI, z anglického checkpoint inhibitors) spôsobilo revolúciu v liečbe rozličných typov malignít. Imunitné kontrolné body (immune checkpoints) sú receptory, ktoré imunitný systém používa na udržanie tolerancie pre vlastné antigény. Nádorová bunka dokáže uniknúť spod kontroly imunitného systému tým, že ho utlmí. Úlohou inhibítorov tzv. checkpointov je odblokovanie protinádorovej imunity. Za objav liečby nádorových ochorení pomocou inhibície negatívnej imunitnej regulácie bola v roku 2018 udelená Nobelova cena.

CPI dokážu výrazne predĺžiť prežívanie pacientov v porovnaní s predchádzajúcim typom liečby (3 – 6). Do roku 2018 bolo schválených šesť inhibítorov imunitných kontrolných bodov na terapiu pomerne širokej škály nádorov (7). Prvým liečivom bol ipilimumab, ktorý schválila FDA v roku 2011 na liečbu pokročilého malígneho melanómu. Ostatnými používanými CPI sú nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab a durvalumab. Recentným prírastkom je cemiplimab určený na terapiu metastatického skvamocelulárneho karcinómu kože. Ďalšie sú v rôznych fázach klinického skúšania. Indikácie pre imunoterapiu sa postupne rozširujú. V súčasnosti sa CPI používajú na liečbu viacerých malignít, ako napríklad malígneho melanómu, nemalobunkových nádorov pľúc, nádorov obličiek, urotelového karcinómu, skvamocelulárnych karcinómov alebo niektorých malígnych lymfómov (8 – 11). Zároveň sa v budúcnosti predpokladá schválenie CPI na liečbu ďalších typov nádorov.

Mechanizmus účinku CPI

Imunoterapia nádorov zaznamenala v ostatných rokoch významný pokrok. Od ostatných typov protinádorovej liečby sa odlišuje predovšetkým mechanizmom pôsobenia na nádorovú bunku – stimuluje imunitný systém k deštrukcii nádoru. Na nádorové bunky teda pôsobí sprostredkované (3 – 7).

Imunitný systém človeka je schopný zničiť nádorové bunky a inhibovať rast nádoru prostredníctvom vrodenej a adaptívnej imunity.

Nádory používajú viaceré spôsoby na to, aby unikli rozpoznaniu imunitným systémom. Jedným z mechanizmov úniku nádorov spod imunitnej kontroly je indukcia zníženej vnímavosti T-lymfocytov prostredníctvom imunitných kontrolných bodov.

Imunitné kontrolné body sa používajú na udržanie tolerancie pre vlastné antigény (self-tolerance). Týmto spôsobom organizmus reguluje imunitnú odpoveď a chráni sa pred rozvojom chronickej alebo abnormálnej aktivácie imunitného systému a vznikom autoimunitných ochorení. Zároveň však imunitné kontrolné body môžu byť využité nádorovými bunkami (alebo antigén-prezentujúcimi bunkami) ako prostriedok inhibície protinádorovej T-lymfocytov odpovede. Najďalej v klinickom skúšaní a klinickom použití sú inhibitory kontrolných bodov, ktorými sú:

- cytotoxický T-lymfocytový antigén 4 (CTLA-4)
- proteín programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) a jeho ligand PD-L1.

Kontrolné body CTLA-4 aj PD-1 a ich signálne dráhy potláčajú aktivitu T-lymfocytov, každý z nich však iným spôsobom (7).

CTLA-4 je koinhibičný receptor exprimovaný na povrchu T-lymfocytov. V regulačných T-lymfocytoch (Treg) sa exprimuje konštitutívne, v ostatných sa jeho množstvo zvyšuje (vdaka upregulácii) v priebehu T-bunkovej aktivácie. Viazá sa na rovnaké ligandy ako kostimulačný T-lymfocytový CD28 receptor, ktorý sprostredkuje aktiváciu T-lymfocytov. Po nadviazaní sprostredkuje negatívny signál, ktorým inhibuje T-bunkovú aktiváciu.

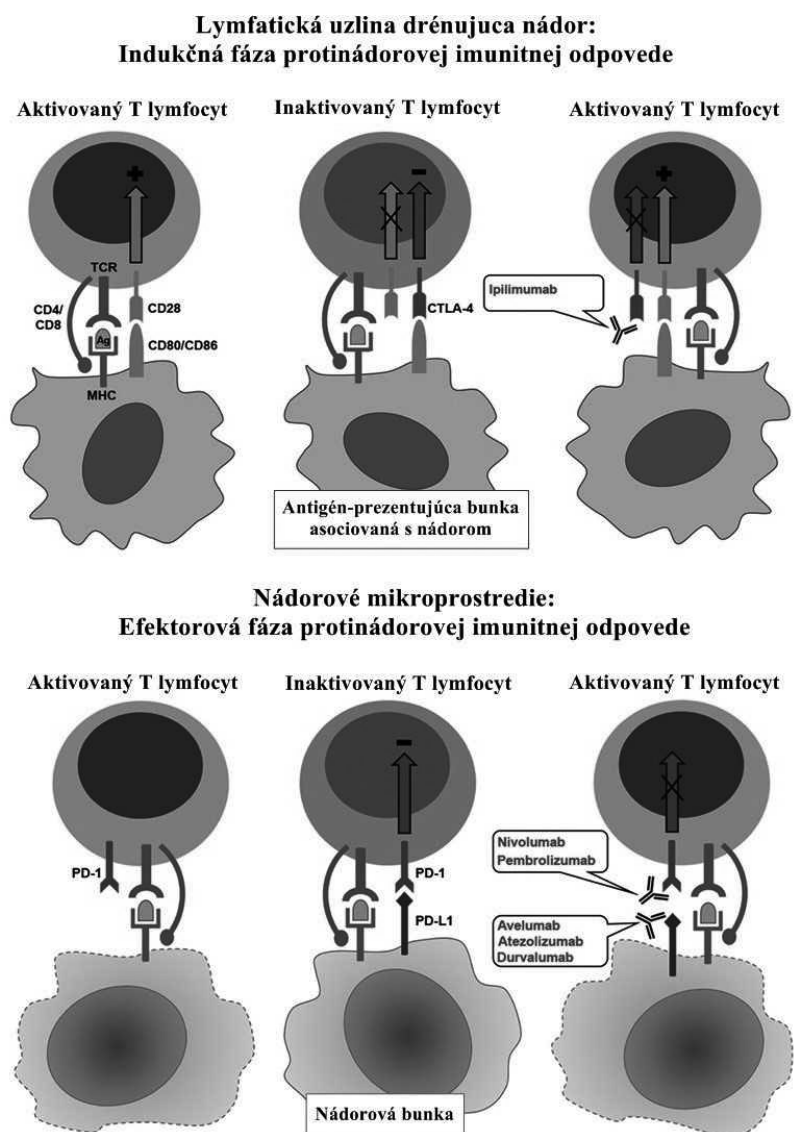
PD-1 je receptor exprimovaný na povrchu aktivovaných T- a B-lymfocytov. Jeho hlavnou funkciou je zabezpečovať periférnu toleranciu a udržiavať T-bunkové odpovede v rámci fyziologického rozsahu. Viazá sa na dva ligandy PD-L1 alebo

PD-L2, ktoré sa nachádzajú na rôznych bunkách organizmu, ale vo väčšej miere sú exprimované na nádorových bunkách. Vázba PD-1 so svojimi ligandmi poskytuje inhibičný signál počas efektorovej fázy T-lymfocytovej odpovede, čím potláča aktivitu T-lymfocytov na periférii a v nádorovom mikroprostredí. CPI bránia vzájomnej interakcii medzi receptormi a ich ligandmi na T-lymfocytoch a nádorových bunkách (3).

Podľa cieľovej molekuly rozlišujeme dve skupiny CPI:

- blokátory CTLA-4 receptora,
- blokátory signálnej dráhy sprostredkovanej PD1 receptorom.

Ide o humánne alebo humanizované monoklonové IgG protilátky. Imunitné kontrolné body CTLA-4, PD-1 a PD-L1 a ich blokády prostredníctvom CPI sú znázornené na **obrázku 1**. Hlavným liečivom, ktoré patrí do prvej skupiny, je



Obrázok 1 Imunitné kontrolné body a úloha ich inhibítorov v liečbe nádorov (voľne podľa 7)

ipilimumab. Viaz sa na CTLA-4 receptor na T-lymfocytoch a zabráňuje interakciu medzi týmto receptorom a jeho ligandmi (molekulou CD80 a CD86), čím blokuje imunosupresívny signál. Ďalšou látkou tejto skupiny je tremelimumab, s ktorým bolo uskutočnených niekoľko klinických skúšaní, avšak s nedosiahnutým primárnym cieľom. V súčasnosti prebieha niekoľko ďalších klinických skúšaní.

K druhej skupine CPI patria blokátory PD-1 receptora (nivolumab a pembrolizumab) a tiež blokátory PD-L1 ligandu (atezolizumab, avelumab a durvalumab). Tieto látky zvyšujú protinádorovú aktivitu T-lymfocytov blokádou interakcie medzi PD-1 a PD-L1 (7).

Nežiaduce účinky CPI

Kedže imunitné kontrolné body plnia dôležitú úlohu v udržiavaní tolerancie pre vlastné tkanivá, ich blokáda a systémové posilnenie T-bunkovej imunitnej odpovede prostredníctvom inhibítorov môže alterovať imunitnú toleranciu a vyvolať autoimunitné alebo zápalové vedľajšie účinky, ktoré sa označujú ako nežiaduce udalosti súvisiace s imunitou. Imunitne navodené nežiaduce účinky môžu postihnúť prakticky ktorýkoľvek orgánový systém, pričom stupeň závažnosti 3 a viac sa zistil u 43 % pacientov liečených ipilimumabom a ≤ 20 % pacientov užívajúcich PD-1/PD-L1 liečivá (12 – 20). Výskyt imunitne navodených nežiaducich účinkov pri liečbe ipilimumabom a pembrolizumabom závisí od dávky.

So zvyšujúcim sa počtom pacientov, ktorí sú liečení imunoterapiou, sa postupne jasnejšie definuje charakter a škála imunitne navodených nežiaducich účinkov. Pomerne častá je kožná toxicita, kolitída, endokrinopatie (napríklad hypofyzitída, adrenalitída, tyreoiditída), pneumonitída, hepatitída a artritída. Endokrinopatie súvisia s vysokým rizikom ireverzibilnej toxicity. K zriedkavejším nežiaducim účinkom patria KV, hematologické, renálne, očné a neurologické imunitne navodené nežiaduce účinky. Napriek tomu, že väčšina týchto nežiaducich účinkov je miernej až stredne ťažkej závažnosti, v literatúre sú zaznamenané aj závažné a život ohrozujúce stavy (21 – 30).

Imunitne navodené nežiaduce účinky vznikajúce v súvislosti s imunoterapiou môžu mať včasný aj oneskorený nástup.

Kardiotoxicita inhibítorov imunitných kontrolných bodov u onkologických pacientov

Až na niekoľko výnimiek väčšina publikovaných vedeckých a odborných článkov týkajúcich sa toxicity CPI podceňuje alebo neuvádza kardiálnu toxicitu. V súčasnosti sa však objavuje čoraz viac dôkazov, že u pacientov liečených pomocou CPI vzniká imunitná reakcia v KV systéme, predovšetkým v srdci (21). Napriek tomu, že sa KV toxicita

CPI považuje za pomerne zriedkavú, môže byť závažná a potenciálne fatálna (21, 22). V roku 2016 boli hlásené ojedinelé prípady fatálnej fulminantnej myokarditídy po kombinovanej terapii CPI (po kombinácii ipilimumabu a nivolumabu), ktoré sa objavili už po prvej dávke. Ďalšie údaje týkajúce sa ipilimumabu a nivolumabu potvrdili 18 prípadov myokarditídy (0,09 %) v súbore 20 594 pacientov, pričom 50 % z nich skončilo fatálne. Výskyt bol vyšší pri duálnej terapii než pri monoterapii (22). Metaanalýza z roku 2017, ktorá analyzovala 22 klinických štúdií týkajúcich sa pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc liečených protilátkami viažucich sa na PD-1 alebo jeho ligand PD-L1, preukázala incidenciu zlyhania srdca 2,0 % (95 % CI, 1,0 – 5,7 %), infarktu myokardu 1,0 % (95 % CI, 0 – 3,8 %) (23).

Myokarditída sa môže objaviť už vo včasnom období po expozícii CPI. V jednej štúdii, ktorá analyzovala 30 prípadov pacientov s kardiotoxickou po CPI, bol medián času do vzniku kardiotoxických závažných prejavov 65 dní od začiatku terapie v rozmedzí od 2 až do 454 dní (24). Ďalšia štúdia preskúmala 101 prípadov myokarditíd po liečbe CPI. Údaje o začiatku myokarditídy s časovým odstupom po zahájení liečby CPI boli známe iba u 33/101 pacientov. U nich sa myokarditída objavila 27 dní (5 – 155 dní) po zahájení terapie (25). Iná štúdia popísala 35 prípadov myokarditídy navodenej CPI, z ktorých 81 % sa vyskytlo s mediánom 34 dní od začiatku liečby (26). Možná predispozícia ku kardiotoxickosti navodenej CPI môže súvisieť aj s preexistujúcimi rizikovými faktormi (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Potenciálne rizikové faktory pre kardiotoxickú súvisiacu s terapiou inhibítormi imunitných kontrolných bodov (podľa 27)

Faktory súvisiace s liečbou
▪ Duálna imunoterapia (napríklad ipilimumab a nivolumab) ▪ Kombinovaná liečba imunoterapiou a inou kardiotoxickou liečbou (napríklad anti-VEGF)
Súbežné toxické účinky spojené s imunitou
▪ Myozitída kostrového svalstva súvisiaca s ICI
Predchádzajúce kardiovaskulárne ochorenie s poškodením myokardu
▪ Infarkt myokardu ▪ Myokarditída ▪ Srdcové zlyhanie ▪ Predchádzajúcou protinádorovou liečbou indukované poškodenie myokardu
Predchádzajúce autoimunitné ochorenie
▪ Systémový lupus erythematosus ▪ Reumatoidná artritída ▪ Sarkoidóza ▪ Dresslerov syndróm
Faktory súvisiace s nádorom
▪ Kardiálne antigény exprimované v nádore ▪ Kardiálne klony T-lymfocytov
Genetické faktory
▪ Neznáme

VEGF – vaskulárny endotelový rastový faktor (*vascular endothelial growth factor*), ICI – inhibítory imunitných kontrolných bodov (*immune checkpoints inhibitors*)

V rámci klinických štúdií a praxe bolo pozorovaných niekoľko kategórií kardiotoxicity navodenej inhibítorami imunitných kontrolných bodov:

- Myokarditída
- Perikarditída
- Prevodové poruchy srdca (AV blokáda a ďalšie)
- Vaskulitída
- Predsieňové alebo komorové arytmie
- Akútny infarkt myokardu
- Poškodenie ľavej komory bez myokarditídy (funkčné poškodenie)
- Dilatačná kardiomyopatia
- Tako-tsubo kardiomyopatia (27 – 31).

Mechanizmus vzniku kardiotoxicity indukovanej CPI nie je doposiaľ dostatočne objasnený. Zatiaľ sa zdá, že myokarditída navodená CPI je u ľudí sprostredkovaná T-bunkami a makrofágmi, pričom predbežné vyšetrenia nepreukázali žiadny dôkaz B-buniek alebo depozitov protilátok s antigénmi v tkanive myokardu.

Kardiotoxicita v CTLA-4 deficientných a PD-1 deficientných animálnych štúdiách

Predklinické štúdie demonštrovali význam úlohy CTLA-4, PD-1 a PD-L1 signalizácie v kardio-imunitnom vzťahu, pričom prerušenie tejto dráhy vedie k autoimunitnej myokarditíde a zlyhávaniu srdca (21). Animálne modely preukázali, že T-bunkami sprostredkované odpovede na srdcové antigény tiež prispievajú k progresii získaného ochorenia a srdcovému zlyhávaniu prostredníctvom mechanizmu nezávislého od autoprotilátok, so zvýšenou myokardiálnou fibrózou (32 – 33). Niektoré štúdie zistili, že u PD-1-knockoutovaných myší sa vyvinula dilatačná kardiomyopatia s predčasnou mortalitou (34 – 37). V predklinických modeloch sa zistila aj zvýšená expresia PD-L1 v kardiomyocytoch pri srdcovom strese, vrátane ischemicko-reperfúzneho poškodenia, a tiež pri hypertrofii ľavej komory (37). Izolované ischemicko-reperfúzne srdcia potkanov mali vyššiu expresiu PD-1 a PD-L1, pričom koexpresia týchto molekúl sa nepozorovala na tých istých myocytoch. PD-L1 signalizácia môže mať duálne kardioprotektívne účinky – imunomodulačnú úlohu pri potláčaní nadmerného zápalu myokardu a priamu kardioprotektívnu signalizáciu pri srdcovom poškodení (napríklad pri infarkte myokardu). CTLA4-knockoutované myši mali autoimunitnú myokarditídu s infiltráciou myokardu CD4+ a CD8+ T-lymfocytmi, čím sa potvrdila dôležitosť imunitných kontrolných bodov pri regulácii T-bunkovej imunitnej odpovede v srdci (38). Ak odpovede sprostredkované T-bunkami prispievajú k progresii získaného ochorenia srdca, inhibitory imunitných kontrolných bodov dokážu spôsobiť u vulnerabilných jedincov akceleráciu, prípadne dekompenzáciu srdcového zlyhávania.

Okrem týchto priamych účinkov na reguláciu T-buniek v myokarde môže byť zlyhávanie srdca urýchléné všeobecným zvýšením zápalovej aktivity v organizme.

Manažment myokarditídy navodenej inhibítorami imunitných kontrolných bodov

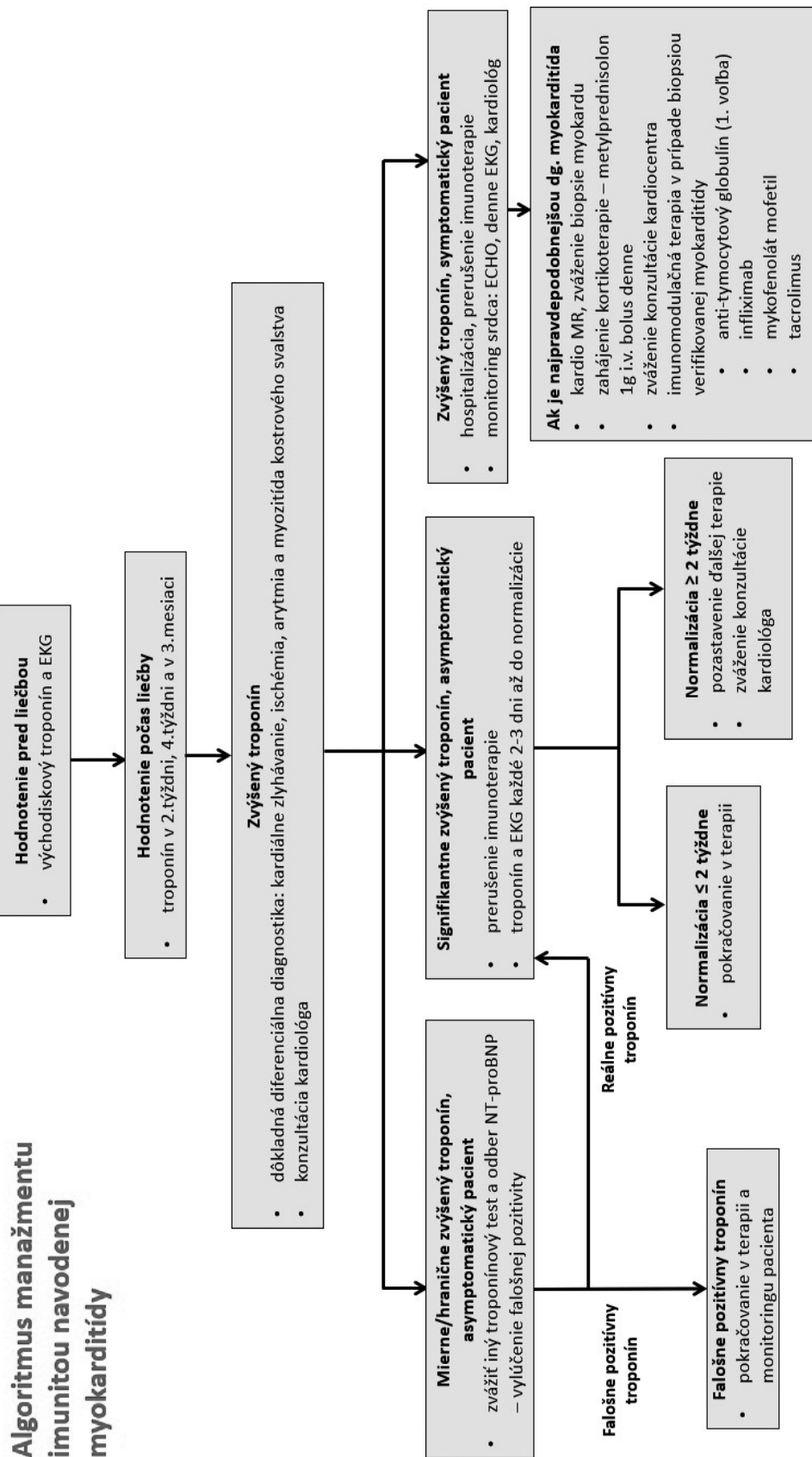
Kardiológovia aj onkológovia by mali poznať riziko včasnej myokarditídy po liečbe CPI, a to najmä po podávaní CPI v kombinácii. Myokarditída má rôznu etiológiu, prejavuje sa širokým spektrom klinických prejavov, variabilitou v lokálnom a difúznom poškodení myokardu. Navyše jej subklinická forma sa zisťuje u pacientov so systémovými autoimunitnými ochoreniami (vaskulitídou, reumatoidnou artritídou, systémovým lupusom a ďalšími) (21).

Pre rozhodovanie o liečbe týmito liečivami u pacientov s preexistujúcim autoimunitným ochorením je potrebná klinická skúsenosť. Skupina uznávaných amerických kardiologov z Vanderbiltskej univerzity v Nashville a Massachusetts General Hospital v Bostone navrhla algoritmus pre manažment myokarditídy u pacientov liečenými CPI (29), ktorého schéma je na **obrázku 2**. Odporúčania pre túto oblasť zatiaľ vypracované neboli.

Záver

Poznatky o nových CPI v ostatných rokoch pribúdajú rýchlym tempom. Inhibícia CTLA-4, PD-1 alebo PD-L1 prináša novú nádej pre onkologických pacientov. Incidencia kardiotoxicity indukovanej liečbou CPI však môže byť vyššia ako sa doteraz uvádza v klinických štúdiách (21, 39 – 41). Vo väčšine onkologických štúdií týkajúcich sa rizika CPI neboli a nie sú hodnotené kardiálne parametre ani hodnoty troponínov. Navyše z týchto štúdií bývajú vylúčení pacienti s autoimunitnými ochoreniami, čo tiež môže skresľovať výsledky v porovnaní s reálnou klinickou praxou (42). Kardiiovaskulárne komplikácie môžu narastať najmä u pacientov, ktorí sú liečení viacerými CPI, prípadne CPI v kombinácii s konvenčnou chemoterapiou alebo antiangiogénnou liečbou (43, 44). Predpokladá sa, že používanie CPI bude v onkologickej praxi (ale aj pri liečbe infekčných ochorení) v najbližšom období čoraz častejšie (45, 46).

Poznanie včasných a neskorých toxických účinkov CPI na srdce, rovnako ako zavedenie algoritmov pre ich identifikáciu a manažment, môže prispieť k optimalizácii bezpečnosti týchto liečiv. Takmer všetky prípady pacientov s kardiotoxicitou CPI doteraz opísané v odbornej literatúre sa vyskytli po podaní infúzie alebo v priebehu prvého roka od začatia podávania terapie (21, 47). Dlhodobý účinok týchto inhibítorov na kvalitu života onkologických pacientov musí byť detailne preskúmaný v prospektívnych štúdiách.



Obrázok 2 Algoritmus manažmentu imunitou navodenej myokarditídy (podľa 29)

Expresia PD1 a PDL1 na ľudských kardiomyocytoch je známa už viac ako 10 rokov. Tiež bolo dávnejšie preukázané, že priama inhibícia PD-L1 môže urýchliť progresiu preexistujúceho srdcového ochorenia a spôsobiť dysfunkciu srdca, dokonca aj pri absencii imunitnej reakcie. Menej informácií je dostupných o tom, akými mechanizmami dochádza k nadmernej regulácii dráhy PD1/PD-L1 v myokarde. Pre lepšie pochopenie molekulovej patogenézy kardiálnej toxicity sú potrebné ďalšie *in vitro* a *in vivo* štúdie (21).

Detailnejšie poznanie KV rizika týchto najnovších farmák používaných v rámci imunoterapie nádorov a tiež oboznámenie sa s diagnostickými a liečebnými možnosťami podľa súčasných najnovších odporúčaní môže prispieť k tomu, že kardiotoxicita týchto liečiv bude včas rozpoznaná a liečená. Aj keď sa medicína v rámci jednotlivých odborov atomizuje, pre možnosť efektívnej syntézy poznatkov, kvalitnú diagnostiku a liečebnú starostlivosť je nevyhnutná úzka spolupráca kardiológov, onkológov, patofyziológov, imunológov a ďalších odborníkov tak, aby aj v rámci kardionkológie platilo všeobecné pravidlo medicíny „*primum non nocere*“.

Podakovanie

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

Literatúra

- Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375:1457–1467.
- Murin J, Mladosičová B, Špánik S. Odborné stanovisko Európskej kardiologickej spoločnosti k protinádorovej liečbe a jej kardiokardiovaskulárnej toxicite. *Cardiology Letters* 2017;26:65–68.
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018;8:1069–1086.
- Lakota J, Žuffa M. Protinádorová imunita. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015;10:111–115.
- Abbas KA, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:544.
- Dine J. Immune checkpoint inhibitors: an innovation in immunotherapy. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4:95–97.
- 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.
- Kašperová B. Inhibitory kontrolných bodov v liečbe malígnych lymfómov. *Onkológia (Bratisl.)*. 2019;14:172–179.
- Langer CJ. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell Lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol*. 2015;38:422–430.
- Godál R. Pokrok v imunoterapii malígneho melanómu a karcinómu pľúc inhibítorami imunitných kontrolných bodov. *Onkológia (Bratisl.)*, 2018;13:94–100.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:1845–1855.
- Lešková J. Nežiaduce účinky imunoterapie a ich manažment. *Onkológia (Bratisl.)*, 2018;13:102–107.
- Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211.
- Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4:560–575.
- Maughan BL, Bailey E, Gill DM, et al. Incidence of immune-related adverse events with program death Receptor-1- and program death Receptor-1 ligand-directed therapies in genitourinary cancers. *Front Oncol*. 2017;7:56.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related Adverse Events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
- Ascierto PA, Brugarolas J, Buonaguro L, et al. Perspectives in immunotherapy: Meeting report from the Immunotherapy Bridge (29-30 November, 2017, Naples, Italy). *J Immunother Cancer*. 2018;6:1–14.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:1–28.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, Activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443–2454.
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16:563–580.
- Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017; Oct 26;2:e000247.1–12.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749–1755.
- 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.
- Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation*. 2017;136:2085–2087.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391:933.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755–1764.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19:e447–458.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391:933.

29. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:21.
30. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:11.
31. Yun S, Vincelette 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.
32. Lichtman AH. The heart of the matter: Protection of the myocardium from T cells. *J Autoimmun*. 2013;45:90–96.
33. Gröschel C, Sasse A, Röhrborn C, et al. T helper cells with specificity for an antigen in cardiomyocytes promote pressure overload-induced progression from hypertrophy to heart failure. *Sci Rep*. 2017;7:1–17.
34. Tarrio ML, Grabie N, Bu DX, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol* 2012;188:4876–4884.
35. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. 2001;291:319–322.
36. Wang J, Okazaki IM, Yoshida T, et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int Immunol*. 2010;22:443–452.
37. Baban B, Liu JY, Qin X, et al. Upregulation of programmed death-1 and its ligand in cardiac injury models: interaction with GADD153. *PLoS One*. 2015;10:e0124059.
38. Love VA, Grabie N, Duramad P, et al. CTLA-4 ablation and interleukin-12 driven differentiation synergistically augment cardiac pathogenicity of cytotoxic T lymphocytes. *Circ Res*. 2007;101:248–257.
39. 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;140:809–891.
40. Champion SM, Stone JR. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms. *Mod Pathol*. 2019 Sep 18. doi: 10.1038/s41379-019-0363-0.
41. 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.
42. Garon EB. Cancer immunotherapy trials not immune from imprecise selection of patients. *N Engl J Med* 2017;376:2483–2485.
43. Atkins MB, Larkin J. Immunotherapy combined or sequenced with targeted therapy in the treatment of solid tumors: current perspectives. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:414.
44. Smyth MJ, Ngiew SF, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:143–158.
45. Pennock GK, Chow LQ. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. *Oncologist*. 2015;20:812–822.
46. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348:56–61.
47. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50.