



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

υπό

ΔΡ. ΚΑΛΛΙΑΝΟΥ ΧΡΗΣΤΟΥ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ-ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΟΥ

**<<ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ
ΕΛΕΓΧΟΥ>>**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Αύγουστος 2024



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR MYOCARDITIS

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Κωτσάκης Αθανάσιος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Κωτσάκης Αθανάσιος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων),
2. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α Καρδιολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας,
3. Τσαρούχας Κωνσταντίνος, Επιμελητής Α Καρδιολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας,

Αναπληρωματικό μέλος:

Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους Καθηγητές Κυρίους Γιαμούζη για την αποδοχή σε αυτό το ΜΔΕ, και Κύριο Χωτσάκη για την επίβλεψη αυτής της συγγραφής, καθώς και την οικογένειά μου για την υπομονή που επέδειξε σε μία πολύ δύσκολη περίοδο της ζωής μου.

ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

Περίληψη

Η μυοκαρδίτιδα από αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου είναι μια σχετικά καινούρια νοσολογική οντότητα, που διαρκώς αυξάνεται η επίπτωση της σε ογκολογικούς ασθενείς, ένεκα της ραγδαίας αύξησης της χρήσης αυτών των παραγόντων από τους ογκολόγους αλλά και της ολοένα αυξημένης συχνότητας εμφάνισης νεοπλασιών, που η παθοφυσιολογία τους στηρίζεται σε εκτροπή του ανοσοποιητικού συστήματος.

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας, που ουσιαστικά αποτελεί μια συστηματική ανασκόπηση, αποτελεί η παράθεση των νέων δεδομένων που αφορούν στους μηχανισμούς πρόκλησης, στη διάγνωση και θεραπεία της μυοκαρδίτιδας από τους αναστολείς σημείων του ανοσιακού ελέγχου, καθώς και τις προτάσεις-συστάσεις από μέρους του συγγραφέα για ενδεχόμενη δημιουργία-παράθεση τυποποιημένων προτύπων και εργαλείων διάγνωσης και θεραπείας αυτών των ασθενών, που αφορά σε μια νέα νοσολογική κατάσταση, όπου η κλινική της έκφανση ποικίλει σημαντικά από μία ήπια ασυμπτωματική έκπτωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας έως και κάποιες φορές το θάνατο.

Λέξεις - κλειδιά: Μυοκαρδίτιδα, Αναστολέας, Ανοσοποιητικό, Έλεγχος.

Abstract

Immune checkpoint inhibitor induced-myocarditis (ICI) is one of the most serious complications of cancer treatment. Although the incidence is uncommon, physicians should be aware of this potentially life-threatening immune-related adverse event (IRAE) because of a potential case-fatality rate that can, in the most severe cases, approach 50%. The prevalence of disease may also occur as a result of the exponential rise in the indication and prescription of ICI'S.

The purpose of this study, that in fact, consist of a systematic review include the search and clarification of the possible pathophysiological mechanisms that they can eventually trigger this kind of related-immune myocarditis, and the entry of new diagnostic and therapeutic algorithms-tools in order to front this new entity. Knowledge of the cardiovascular toxicity associated with cancer immune therapies is increasing, but many uncertainties remain. Cardiologists and oncologists urgently need practical management protocols, which need to be updated regularly as research and our understanding evolves.

Key Words: Immune, checkpoint, Myocarditis, Inhibitor

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1.ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

2.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

3.ABSTRACT

4.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΓΕΝΙΚΑ.....9-10

5.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....10-11

6.ΛΟΙΠΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΥΣ ΠΛΗΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.....11-14

7.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ.....14-17

8.ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΙCΙ'S ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ.....17-20

9.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΤΕΣΤ.....20-26

α.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....20

β.ΗΚΓΦΗΜΑ-ΤΗΛΕΜΕΤΡΙΑ.....21-22

γ.ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ.....22-23

δ.ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΡΔΙΑΣ.....23-24

ε.ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ.....25-26

10.ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΙCΙ'S ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ.....26-29

11.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΙCΙ'S.....29-35

12.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....36-37

13.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....37-42

4.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΓΕΝΙΚΑ

Η κλασσική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία καθώς και οι νεότεροι παράγοντες έναντι των νεοπλασιών εμφανίζουν ένα ευρύτατο φάσμα καρδιοτοξικότητας που εκτείνεται από τις συνηθισμένες αρρυθμίες, την ήπια αύξηση τροπονίνης, την ελαφρά έκπτωση της συσπαστικότητας της αριστεράς κοιλίας, έως και τη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και τον επικείμενο θάνατο. (1)

Οι πολλά υποσχόμενοι νεότεροι αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου (ICI'S-IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS) είναι μονοκλωνικά αντισώματα, που στόχο έχουν την αναστολή υποδοχέων νεοπλασματικών κυττάρων, όπως του CTLA-4 (Πρωτεΐνης 4 -T λεμφοκυττάρου), του PD-1 (υποδοχέα 1 του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου), του PDL-1 (του συνδετικού 1 του υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου).

Από τον FDA έχουν εγκριθεί 7 ICI'S , συμπεριλαμβανομένων των ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab (anti-PD-1), avelumab, atezolizumab, και durvalumab (anti-PD-L1). Η χρήση των ανωτέρω παραγόντων διαρκώς επεκτείνεται, στις μέρες μας, ακόμα και ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά συνάμα αυξάνονται και τα μείζονα συμβάματα ανοσοτροποποίησης (IRAEs-immune related adverse events) , όπου το συχνότερο θνησιγενές όλων είναι η εντερίτις , με χαμηλή όμως θνητότητα, 2-5%. (2).

Από την άλλη πλευρά η ICI'S μυοκαρδίτιδα είναι ασυνήθης μεταξύ των ασθενών, που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες, όμως εμφανίζει υψηλή θνητότητα σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της, και απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση για την υποψία, διάγνωση και θεραπεία αυτής. (3-7).

Δεν υπάρχουν πολλές σειρές ασθενών με διάγνωση καρδιοτοξικότητας από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ωστόσο κλινικές δοκιμές βοηθούν στη δημιουργία διαγνωστικών προτύπων τυποποίησης της τοξικότητας ως ανεπιθύμητο συμβάν. Παρόλο που η μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνεται στα μείζονα συμβάματα χρήσης των ICI'S, τα κριτήρια ορισμού της, διαγνώσεως αυτής καθώς και θεραπείας της παραμένουν ασαφή. Σκοπός αυτής της σύντομης και συνάμα περιεκτικής συστηματικής ανασκόπησης είναι να ενισχύσει την υποψία της διάγνωσης της μυοκαρδίτιδας από ICI'S, να εμπλουτίσει τη φαρέτρα των

ογκολόγων και καρδιολόγων με διαγνωστικά και θεραπευτικά εργαλεία αντιμετώπισης της και να προκαλέσει-εγείρει την ιατρική κοινότητα των ογκολόγων/καρδιολόγων στην οργάνωση σειρών ασθενών με αυτήν τη νοσολογική οντότητα.

5.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η επίπτωση της ICI'S μυοκαρδίτιδας ποικίλλει από 0.004-1,14%, όμως εμφανίζει υψηλή θνησιμότητα της τάξης του 25-50%.(3-7). Δεν πρέπει να λησμονούμε και το γεγονός ότι πολλές φορές οι ογκολόγοι σε αρκετές περιπτώσεις καρκίνων συνδυάζουν δύο διαφορετικούς παράγοντες ICIS'S , συνεπώς η επίπτωση μυοκαρδίτιδος και η θνητότητα ενδεχομένως να αυξάνονται περαιτέρω, χωρίς όμως να υπάρχουν καταγραφές για αυτό. (2-6).

Οι Salem και συνεργάτες, από την παγκόσμια βάση δεδομένων ασθενών VigiBase ομιλούν για ραγδαία αύξηση (11 φορές μεγαλύτερη) περιστατικών μυοκαρδίτιδας από ICI'S από το 2013 έως το 2018 (ODDS-RATIO 11,2), γεγονός που οφείλεται στη ευρύτητα και γενικευμένα διαδεδομένη αύξηση της χρήσης τους. (6).

Οι Al-Kindi και Oliveira λαμβάνουν δεδομένα από 250 περιστατικά μυοκαρδίτιδας από τη βάση δεδομένων ασθενών του FDA και καταγράφουν την ίδια αυξητική τάση περιστατικών μυοκαρδίτιδος από ICI'S για τα ίδια έτη και επιπροσθέτως εμφάνιση 6-πλάσιας επίπτωσης μυοκαρδίτιδος από ICI'S σε σχέση με τους άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες διαφορετικής κατηγορίας (ODDS-RATIO 5.94). (7). Στις λοιπές καρδιαγγειακές τοξικότητες των ICI'S περιλαμβάνονται επίσης οι νόσοι του περικαρδίου, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι αγγειίτιδες, οι διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής. (6-9).

Σε μία μεταανάλυση 22 κλινικών δοκιμών χρήσης των ICIS'S και ιδιαιτέρως των αναστολέων PD-1 , PD-L 1, για καρκίνο του πνεύμονος, η επίπτωση μυοκαρδίτιδος ήταν 0.5%, όμως η επίπτωση των λοιπών καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένων του καρδιακού επιποματισμού, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της καρδιακής ανεπάρκειας, και της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής, κυμαίνεται από 0,7-2,0%.(9).

Όσον αφορά στην έναρξη σημείων και συμπτωμάτων μυοκαρδίτιδας από ICI'S παρουσιάζεται έντονη ετερογένεια, όμως όλοι οι ερευνητές (Mahmood και άλλοι, Escudier και άλλοι) συνηγορούν στο γεγονός , ότι τα 2/3 των ασθενών εμφανίζουν μυοκαρδίτιδα τις 6 πρώτες εβδομάδες, μετά τη δεύτερη χορήγηση των παραγόντων αυτών. (4,5,10).

6.ΛΟΙΠΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΥΣ

Οι αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου μπορεί να προκαλέσουν τοξικότητα σε πολλά όργανα στόχους, εξαιρουμένου του μυοκαρδίου (53,55), οι συχνότερες των οποίων είναι οι παρακάτω.

ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η κολίτιδα εμφανίζεται περίπου στο 25% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με ipilimumab και σε λιγότερο από το 5% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1 και anti-CTLA4. Μπορεί να είναι ακόμα και απειλητική για τη ζωή. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν υδαρή διάρροια, η οποία εμφανίζεται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών, κοιλιακό άλγος και αιμορραγία από το κατώτερο γαστρεντερικό (20%). Η καθυστέρηση στη χορήγηση θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αφυδάτωση ή διάτρηση εντέρου.

Η ήπια ή μέτρια κολίτιδα μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φάρμακα, όπως η λοπερμαΐδη. Η σοβαρή διάρροια απαιτεί υψηλές δόσεις στεροειδών. Ενδοφλέβια στεροειδή και νοσηλεία πρέπει να γίνεται στους ασθενείς που παρουσιάζουν περιτοναϊκά συμπτώματα, αφυδάτωση, διαταραχές των ηλεκτρολυτών ή υψηλή συχνότητα κενώσεων. Η κολονοσκόπηση με βιοψία επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να χορηγούνται άμεσα υψηλές δόσεις στεροειδών μέχρι να γίνει η κολονοσκόπηση. Το infliximab και το vedolizumab είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά αν οι ασθενείς δεν

παρουσιάσουν βελτίωση με τη χορήγηση στεροειδών μέσα σε 3-5 ημέρες. Η ανοσο-μεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα δεν πρέπει να συγχέεται με τη διάρροια που προκαλείται από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιδιαρροϊκά φάρμακα, υγρά και ηλεκτρολύτες. Η θεραπεία με στεροειδή είναι απαραίτητη για τους ασθενείς που παρουσίασαν κολίτιδα εξαιτίας των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. (55).

ΠΝΕΥΜΟΝΙΤΙΔΑ

Η πνευμονίτιδα είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, και επηρεάζει το 2-5% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ασθενείς με πνευμονίτιδα παρουσιάζουν συνήθως ξηρό βήχα, δύσπνοια και υποξία, η οποία χρήζει άμεση νοσηλεία. Ο πυρετός και ο παραγωγικός βήχας είναι σχετικά σπάνιοι και συνήθως αποδίδονται σε λοιμώδη αίτια. Η θεραπεία απαιτεί συνήθως υψηλές δόσεις στεροειδών. (55).

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αυτές εμφανίζονται στο 30% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος και περιλαμβάνουν κνησμό, εξάνθημα που ομοιάζει με ακμή και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Η ήπια φλεγμονή μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με τοπικά στεροειδή, όπως υδροκορτιζόνη ή τριαμκινολόνη, και αντισταμινικά, όπως κετιριζίνη ή διφαινυδραμίνη.

Τα σοβαρότερα περιστατικά μπορεί να απαιτούν χορήγηση υψηλών δόσεων συστηματικών στεροειδών. Το βλεννογόνο επηρεάζεται σπάνια, ωστόσο όταν συμβαίνει αυτό αποδίδεται συνήθως σε σύνδρομο Stevens-Johnson και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση και εισαγωγή

στο νοσοκομείο άμεσα καθώς η τοξική επιδερμονεκρόλυση εμφανίζει πολύ υψηλά ποσοστά θνητότητας, μεγαλύτερα του 50%. (55).

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Η υποφυσίτιδα εμφανίζεται στο 10% των περιστατικών που έγινε θεραπεία με αντι-CTLA-4, αλλά σε καμία άλλη θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ασθενείς με υποφυσίτιδα παρουσιάζονται με σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας, όπως υπόταση και εύκολη κόπωση, αδυναμία, καταβολή. Μπορεί να εμφανιστούν επίσης κεφαλαλγίες οι οποίες πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω με απεικονιστικές εξετάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται υδροκορτιζόνη, ωστόσο στις σοβαρότερες κεφαλαλγίες μπορεί να χορηγηθεί υψηλή δόση πρεδνιζόνης

Υποθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί στο 20% περίπου των ασθενών, του οποίου συνήθως προηγείται ασυμπτωματική φλεγμονώδης θυρεοειδίτιδα. Σπανιότερα, μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματικός υπερθυρεοειδισμός για τον οποίο χορηγούνται συμπτωματικές αγωγές, όπως προπρανολόλη, η οποία θεραπεύει και τις υποκείμενες αρρυθμίες, που ενδεχομένως συνυπάρχουν. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι πάντοτε παροδικός και ακολουθείται από υποθυρεοειδισμό. Οι ενδοκρινικές διαταραχές σπάνια είναι μη αναστρέψιμες, αλλά και σε αυτές τις περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με ορμονική υποκατάσταση. (55).

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η ηπατίτιδα εμφανίζεται στο 1% των ασθενών που λαμβάνουν αντι-PD1/PD-L1 και στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν αντι-CTLA-4. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως ασυμπτωματικές διαταραχές στις εργαστηριακές εξετάσεις ή σπανιότερα κόπωση, ναυτία, οίδημα και ίκτερο. Οι υψηλές δόσεις στεροειδών είναι συνήθως αποτελεσματικές. Mycophenolate mofetil μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αποφρακτικά περιστατικά των

χολαγγείων, που δεν παρουσιάζουν βελτίωση μέσα σε 5-7 ημέρες. Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια είναι σχετικά σπάνια (1%), με πολύ υψηλή θνητότητα. (55).

ΛΟΙΠΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΑ

Σε χαμηλές συχνότητες εμφάνισης έχουν παρατηρηθεί από το νευρικό σύστημα, Guillain Barre σύνδρομο, μυασθένεια Gravis, εγκεφαλίτιδα-μυοσίτιδα, νευροπάθεια, απομυελίνωση, από το αναπνευστικό εκτός από πνευμονίτιδα και πλευρίτιδα, τρανσαμινασαιμία, μυοσίτιδα, γαστρίτιδα, πλέον της κολίτιδας, μυοσίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, οξεία παγκρεατίτιδα. Από τους νεφρούς μπορούν να εμφανιστούν σπειραματική νόσος και οξεία διάμεσος νεφρίτιδα. Από το αιμοποιητικό σύστημα, είναι ένα ενδεχόμενο η αυτοάνοσου τύπου αιμολυτική αναιμία, η θρομβοπενία, η ουδετεροπενία. Από το δέρμα και τους βλενογόνους συχνότερα είναι η αλωπεκία, η λεύκη, η ψωρίαση, η δερματίτιδα, ενώ από τους οφθαλμούς συχνές είναι οι περιπτώσεις αμφιβληστροειδίτιδας, σκληρίτιδας, ραγοειδίτιδας. Στις ρευματικές εκδηλώσεις κυριαρχούν οι αγγειίτιδες, οι αρθρίτιδες, η σαρκοείδωση, το σκληρόδερμα, η ρευματική πολυμυαλγία. (55).

7.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου (ICI'S) δεν είναι τίποτα άλλο παρά μεταβολίτες των μοριακών μονοπατιών ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων, όπου αναστέλλουν την ενεργοποίηση αυτών των T κυττάρων, λόγω ενεργοποίησης τους από τα νεοπλασματικά αντισώματα. Οι πιο γνωστοί υποδοχείς που θα μελετηθούν σε αυτήν την ανασκόπηση και οι οποίοι αναστέλλονται είναι όπως προείπαμε οι CTLA-4, PD-1, PD-L1. (11,12).

Το καρκινικό μικροπεριβάλλον περιλαμβάνει εκτός από τα νεοπλασματικά κύτταρα και τα Τ λεμφοκύτταρα, όπου αναγνωρίζοντας τα νεοπλασματικά αντιγόνα, ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και στοχοποιούν τα καρκινικά κύτταρα για περαιτέρω πολλαπλασιασμό. Αυτή η σύζευξη αντιγόνου-υποδοχέα Τ κυττάρου περιλαμβάνει πολλούς μοριακούς παράγοντες και ενδοκυτταρικά μονοπάτια βιοχημικών αντιδράσεων, όμως πρωταρχική σημασία διαδραματίζουν οι CD-28 υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων, όπου δημιουργούν σύμπλοκα με B7 μόρια στην αντιγονική επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων.

Αυτοί οι διαφορετικοί υποδοχείς εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια και ποικίλη ιστική συμβατότητα με τα σύμπλοκα B7 πρωτεϊνικά μόρια. (11,12). Έτσι εμφανίζεται η δυναμική μετακίνηση των CTLA-4 πρωτεϊνικών υποδοχέων από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική επιφάνεια (upregulation) , και επαγωγικά αυξάνεται κατά πολύ η συνάφεια με τα B7 μόρια στην αντιγονική επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων σε σχέση με τον συνδιεγερτικό υποδοχέα CD28. (13). Αρχικά θεωρούνταν ότι οι CTLA-4 υποδοχείς είναι συνδιεγερτικοί, όμως αποδείχθηκε ότι είναι κατασταλτικοί στην απάντηση των Τ λεμφοκυττάρων.(14).

Επιπλέον οι CTLA-4 υποδοχείς διαδραματίζουν ρόλο κλειδί στις ανασταλτικές οδούς, μπλοκάροντας την διαμεσολαβούμενη των Τ κυττάρων ενεργοποίηση από τα καρκινικά αντιγόνα. Το πρώτο ICI'S που εγκρίθηκε και μελετήθηκε ήταν η ipilimumab, ένα αντίσωμα έναντι του CTLA-4 υποδοχέα, γεγονός που αναιρεί την ανασταλτική οδό ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων, και συνεπώς και των νεοπλασματικών κυττάρων.

Οι PD-1 αναστολείς έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης και δεν αναστέλλουν την διέγερση των Τ λεμφοκυττάρων αλλά επηρεάζουν τη σύζευξη του συμπλόκου αντιγόνο καρκινικό-αντίσωμα Τ λεμφοκυττάρου. Οι PD-1 αναστολείς nivolumab και pembrolizumab συνδυάζονται με τους αναστολείς CTLA-4 σε ολοκληρωμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα από τους ογκολόγους. Οι PD-1 υποδοχείς εμφανίζουν δύο διαφορετικά συνδεσμικά μόρια τα PD-L1/L2 αντίστοιχα. Οι PD-L1 είναι στόχος των ICI'S .

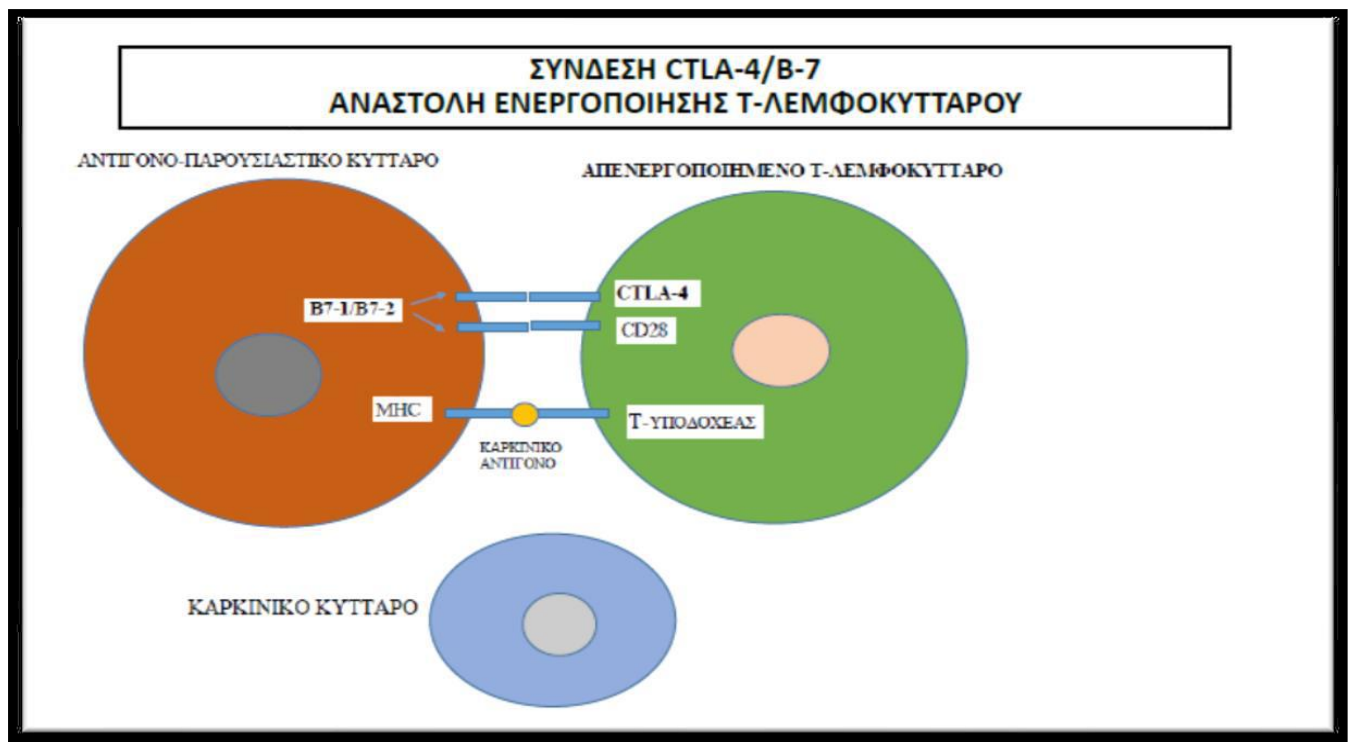
Πολλοί διαφορετικοί τύποι κυττάρων όπως νεοπλασματικά, επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, Τ λεμφοκύτταρα , έχουν στην επιφάνεια τους τέτοια PD-L1 συνδετικά μόρια. Η ιντερφερόνη γ (IFN-γ), που εκκρίνεται από τα προαναφερθέντα κύτταρα, διαδραματίζει κομβικό ρόλο σε αυτό το βιοχημικό μονοπάτι, έχοντας προστατευτική δράση στα ανωτέρω κύτταρα από την προσβολή των Τ λεμφοκυττάρων (15).

Ο ακριβής μηχανισμός της μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης απο ICI'S παραμένει άγνωστος. Οι πιθανοί μηχανισμοί παραπέμπουν σε αυτούς της ιογενούς μυοκαρδίτιδος με προεξάρχουσα την παθογένεση αυτής τη διαδικασία του μοριακού μιμιτισμού. (16). Οι Johnson και συνεργάτες μιλούν για απευθείας διήθηση του μυοκαρδίου από κλωνική απάντηση T λεμφοκυττάρων σε λεία και γραμμωτά μυικά κύτταρα. (3).

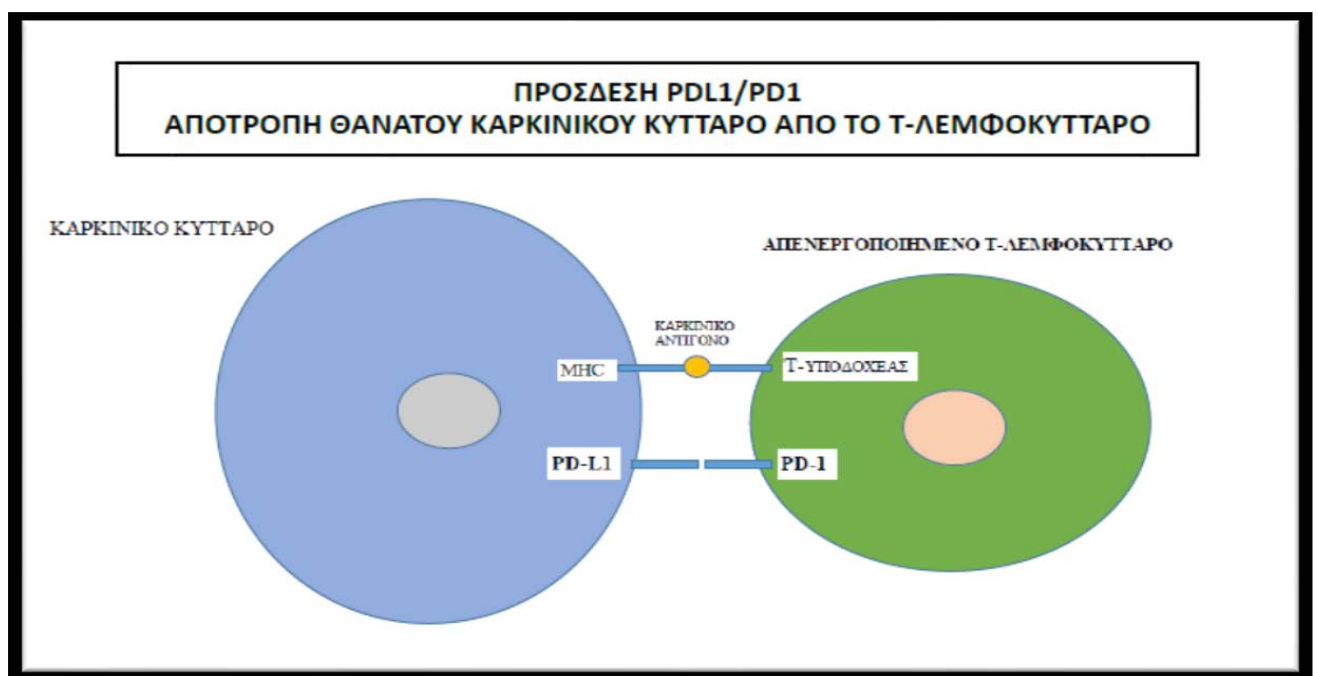
Επιπλέον έχουμε υπερέκφραση των PD-L1 συνδετικών μορίων στο μυοκάρδιο ασθενών με μυοκαρδίτιδα , όπου μπορεί να είναι το αποτέλεσμα προστατευτικής δράσης από την εκλύση IFN-γ. (17). Σε ποντικούς χωρίς το αλληλόμορφο PD-1 είχαμε την εμφάνιση αυτοανόσου διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και στις δύο κοιλίες του μυοκαρδίου, συστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας και λέπτυνση των τοιχωμάτων αυτής καθώς και αυξημένη θνητότητα (18).

Επίσης παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgG ανοσοσφαιρινών στα μυοκαρδιακά κύτταρα καθώς και αυτοαντισωμάτων έναντι αυτών σε κυτταροπλασματικές δομές, όπως μιτοχόνδρια, συσκευή Golgi, και άλλα. (18). Όλα τα ανώτερω συνεπικουρούν στον κομβικό ρόλο του PD-1 υποδοχέα στο μηχανισμό όπου επάγουν μυοκαρδίτιδα οι αναστολές των σημείων του ανοσιακού ελέγχου.(18).

Ολοκληρώνοντας να αναφέρουμε ότι σε ζωικά μοντέλα πιθήκων, που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία ipilimumab και nivolumab είχαμε αυξημένη διήθηση CD-4, CD-8 λεμφοκυττάρων, όχι όμως και μακροφάγων και B λεμφοκυττάρων (19). Την ίδια μυοκαρδιακή διήθηση από τα εν λόγω κύτταρα έχουμε και σε ζωικά μοντέλα, όπου σε ανοσοϊστοχημικές χρώσεις είχαμε την υπερέκφραση των PD-1 , PDL-1 υποδοχέων, ένεκα της προστατευτικής δράσης των, επαγόμενης από την IFN-γ (19).(FIG1-2).



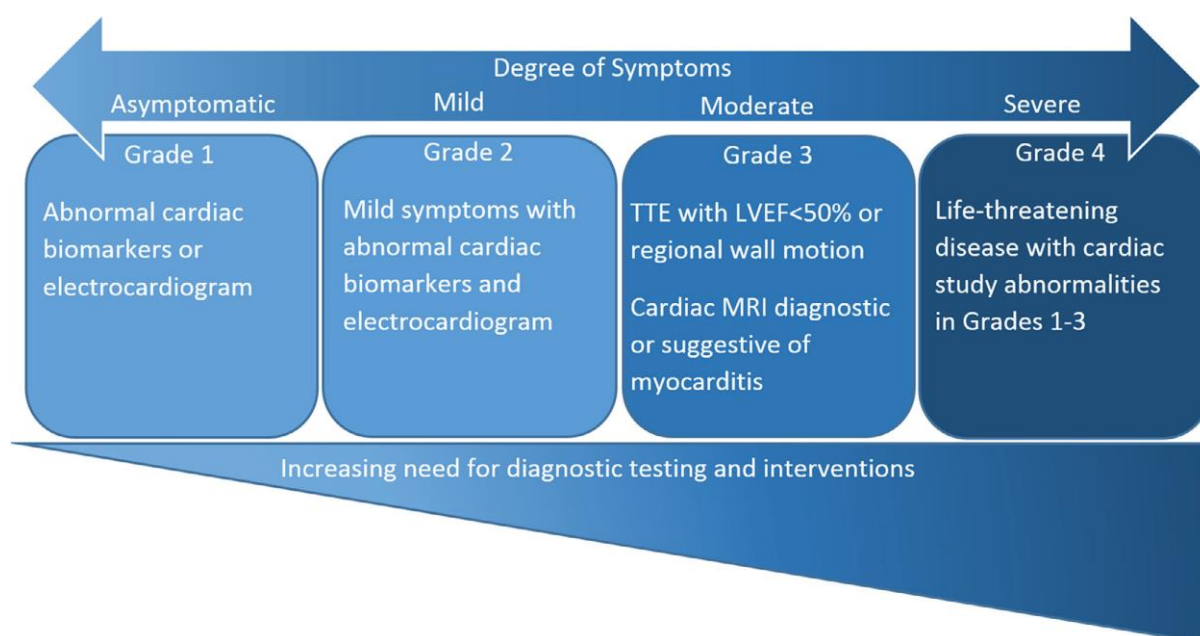
ΣΧΗΜΑ1. Απενεργοποίηση των Τ- λεμφοκυττάρων από την σύνδεση των CTLA4 υποδοχέων της επιφάνειάς τους με τους υποδοχείς B7 στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.



ΣΧΗΜΑ2. Απενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων από την σύνδεση των PD-1 υποδοχέων της επιφάνειάς τους στους PD-L1 υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων (MHC: Major Histocompatibility Complex Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας)

8.ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ICI'S-ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

Το κλινικό εύρος αυτής της μυοκαρδίτιδας είναι ευρύ και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων που ποικίλουν από τα ήπια συμπτώματα έως και το θάνατο. Η αμερικανική ένωση κλινικής ογκολογίας (ASCO-American Society Of Clinical Oncology) έχει εξάγει κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των μείζονων ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενα με την ανοσοτροποποίηση των ογκολογικών αρρώστων (IRAE'S-Immune Related Adverse Events) (fig3)(20-23).



ΣΧΗΜΑ3.Φάσμα εμφάνισης μυοκαρδίτιδος από ICI'S. Η διάγνωση τίθεται κατόπιν αποκλεισμού μυοκαρδιακής ισχαιμίας από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είτε λόγω απόφραξης στεφανιαίων, είτε λόγω δυσαναλογίας παραγωγής-κατανάλωσης οξυγόνου. Η κλινική παρουσίαση αυτής της άγνωστης μέχρι πρότεινος νοσολογικής οντότητας βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO-Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας.(23, Brahmer et al).

Συνεπώς το φάσμα της μυοκαρδίτιδος επαγόμενη από τους αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου κυμαίνεται από μία ήπια αύξηση των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης με προεξέχουσα την αύξηση της τροπονίνης μέχρι και τη θορυβώδη εικόνα της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας με βλάβη οργάνου στόχου, με εικόνα καρδιογενούς καταπληξίας και συνοδές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, όπως υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή κοιλιακή ταχυκαρδία, όπου ευτυχώς εμφανίζουν χαμηλή επίπτωση, αλλά αυξημένη θνητότητα (3,4,24).

Στις ενδιάμεσης βαρύτητας καταστάσεις τα συμπτώματα ποικίλλουν από την εμφάνιση μίας εικόνας που ομοιάζει με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως δηλαδή μια οξεία ιογενής μυοκαρδίτιδα, μία αιφνίδια έναρξη νεοδιαγνωσθείσας καρδιακής ανεπάρκειας ή απορρύθμιση μιας προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας (25-27). Άρα και τα συμπτώματα ποικίλλουν και μπορεί να εμγανιστούν τα κάτωθι, όπως θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, αίσθημα παλμών, αδυναμία και καταβολή.

Επιπροσθέτως ως μην λησμονούμε και την επίπτωση της περικαρδιακής νόσου με συνοδό περικαρδιακή συλλογή με ή χωρίς φλεγμονή στο περικάρδιο (28). Περιγράφεται η ύπαρξη πλευριτικών ή και περικαρδιακών συλλογών επαγόμενη από τα ICI'S (8,29), χωρίς να είναι σαφές αν η περικαρδίτιδα αυτή συνοδεύεται και από φλεγμονή στο μυοκάρδιο. Από την άλλη πλευρά πολλές κακοήθειες κυρίως του πνεύμονος εμφανίζουν συνοδές μυοπερικαρδίτιδες.

Επιπλέον μια υποτροπή υπάρχουσας περικαρδιακής συλλογής ή μία νεοδιάγνωση σε ασθενείς που λαμβάνουν ICI'S πρέπει να μας βάλει σε ισχυρή υποψία για τη διάγνωση μυοκαρδίτιδας. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC-European Society Of Cardiology) η περικαρδιακή συλλογή αποτελεί ισχυρά υποστηρικτικό διαγνωστικό κριτήριο για τη διάγνωση μυοκαρδίτιδος. (27).

Ολοκληρώνοντας να αναφέρουμε ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν ICI'S και εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα εκ του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ έχουν μείζονα συμβάματα ανοσοτροποποίησης έχουν αυξημένη πιθανότητα να διαγνωσθούν και με μυοκαρδίτιδα.(22), ενώ η μυοκαρδίτιδα παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς όπου εμφανίζουν μυασθένεια Gravis ή μυοσίτιδα σχετιζόμενη με τη λήψη των ICI'S (2).

Συμπερασματικά λοιπόν μπορεί να λεχθεί ότι η μυοκαρδίτιδα επαγόμενη από τα ICI'S παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από ήπια έως θανατηφόρα, πολλές φορές μιμείται άλλες καταστάσεις νοσηρότητας, και κάποιες φορές συνυπάρχει με συνοδές και σύμπλοκες συνοσηρότητες, γεγονότα που κάποιες φορές καθιστούν δύσκολη τη διάγνωση της.

9.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΤΕΣΤ

Τα διαγνωστικά τεστ δε βοηθούν μόνο στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας επαγόμενης από τα ICI'S, αλλά μπορούν να αποκλείσουν άλλες καρδιακές αιτίες με παρόμοια κλινική εικόνα, όπως τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η χρόνια ισχαιμική νόσος με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, ή άλλες αιτίες μη ισχαιμικών μυοκαρδιοπαθειών, αλλά και να δώσουν πληροφορίες για την έκβαση-πρόγνωση των ασθενών αυτών.

A.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι πιο γνωστοί βιοχημικοί δείκτες που η αύξησή τους συνηγορεί υπέρ μυοκαρδιακής βλάβης και μυοκαρδίτιδας επαγόμενης από ICI'S είναι η τροπονίνη I, η CPK, η CPK-MB, και το νατριουρητικό πεπτιδίο BNP. (30). Οι CPK,CPK-MB, τροπονίνη T αυξάνονται πιο συχνά σε κλινικές οντότητες όπου συνυπάρχει μυοσίτιδα επαγόμενη από IAC's.(30).

Τροπονίνη I αυξημένη ανευρίσκεται στο 95% των διαγνωσθέντων μυοκαρδίτιδων (4), ενώ επίσης χρησιμοποιείται και για τη διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE-Major Adverse Cardiac Events), όπως θάνατος, καταπληξία, ανακοπή, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, όπως αυτή μετρίεται κατά την εισαγωγή στην κορύφωση της και πριν το εξιτήριο. Επίπεδα τροπονίνης >1.5 ng/ml προ εξιτηρίου σχετίζονται με τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης MACE και χειρότερη πρόγνωση.(4).

Οι Lee Chuy και συνεργάτες προτείνουν τη μέτρηση τροπονίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπου λαμβάνουν συνδυασμό αναστολέων σημείων του ανοσιακού ελέγχου, όπως για παράδειγμα ipilimumab και nivolumab, όμως οι σειρές των ασθενών αυτών είναι μικρές και πολλές φορές καθίσταται δύσκολος ο διαχωρισμός μιάς οξείας από μια υποκλινική εικόνα μυοκαρδίτιδος. (23,31).

Τα νατριουρητικά πεπτίδια BNP (B-Type natriuretic peptide) και NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) έχουν εδραιωθεί ως βιοδείκτες στη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας και συχνά τα επίπεδά τους ανευρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδες από ICI'S.

Οι Mahmood και συνεργάτες πιστοποιούν ότι στο 66% των ασθενών της σειράς τους με ICI'S μυοκαρδίτιδα έχουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα BNP ή NT-proBNP.(4). Σε αντίθεση με την τροπονίνη τα αυξημένα επίπεδα BNP/NT-proBNP δε διαστρωματώνουν κίνδυνο για MACE, αλλά είναι και μη ειδικά για τη μυοκαρδίτιδα από ICI'S , όπως και η τροπονίνη άλλωστε. Όμως υπάρχουν και άλλα εργαλεία στη φαρέτρα της διάγνωσης και αυτά θα πραγματευτούμε στη συνέχεια.

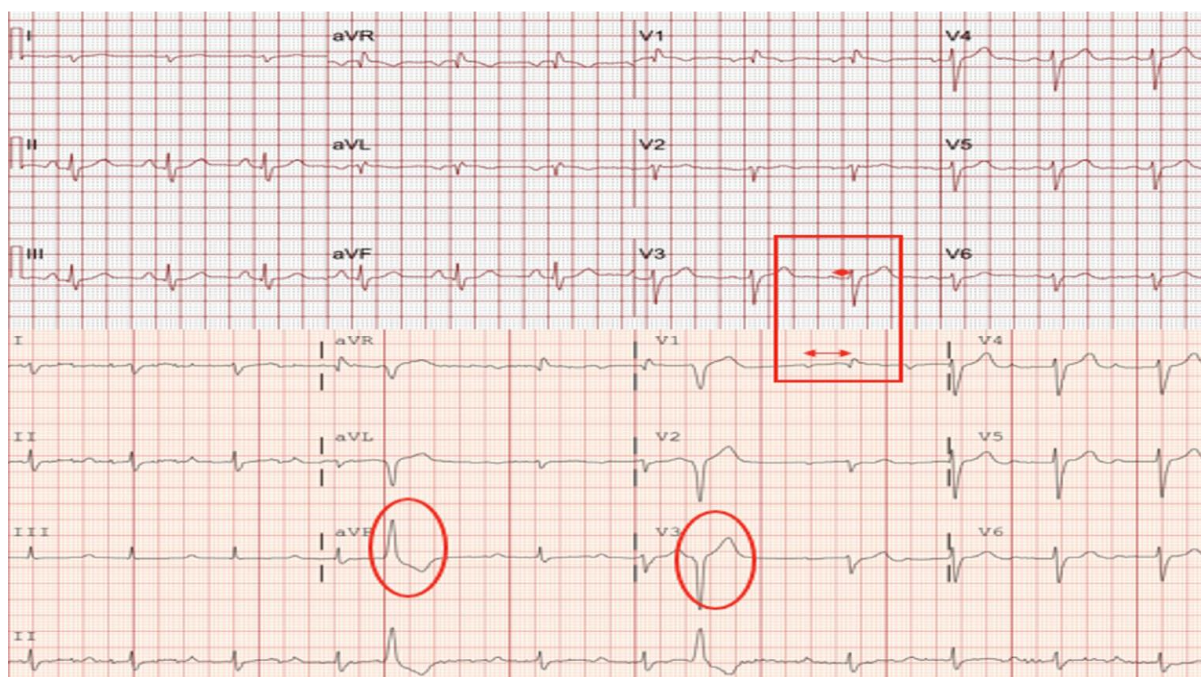
B.ΗΚΓΦΗΜΑ-ΤΗΛΕΜΕΤΡΙΑ

Το ΗΚΓφημα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση μυοκαρδίτιδας, αλλά τα ευρήματα του είναι μη ειδικά. Αν ένα από τα κάτωθι εμφανιστούν στο ηκγφημα ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς σημείων ανοσιακού ελέγχου πρέπει να σκεφτούμε τη μυοκαρδίτιδα, όπως : παράταση του PR διαστήματος, διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής, αυξημένη κοιλιακή εκτοπία, κοιλιακές αρρυθμίες, κατασπάσεις του ST-T διαστήματος, ή διάχυτη αναστροφή των κυμάτων T (fig4). Ασφαλώς και πρέπει να αποκλειστούν όλες οι άλλες νοσολογικές οντότητες που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοιες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις.

Με την υποψία μυοκαρδίτιδος και την εισαγωγή του ασθενούς επιβάλλεται η τοποθέτηση τηλεμετρίας για ενδεχόμενη διερεύνηση αρρυθμιών δυνητικά απειλητικών για τη ζωή, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκρδία, καθώς και αυξημένης συχνότητας

εμφάνισης πρώιμων εκτάκτων κοιλιακών συστολών, όπου μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή έκπτωση της συσπαστικότητας της αριστεράς κοιλίας και ταχυμυοκαρδιοπάθεια.

Οι Escudier και συνεργάτες ομιλούν και για αυξημένη επίπτωση >30% κολπικών αρρυθμιών στις σειρές αυτών των ασθενών με μυοκαρδίτιδα από ICI'S, όπως κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, κολπικές ταχycαρδίες (10). Κατά τους Lee Chuy και συνεργάτες το ηκγφημα από μόνο του δεν ταυτοποιεί μυοκαρδίτιδα, ούτε και στρωματοποιεί κίνδυνο εμφάνισης μυοκαρδίτιδας, ούτε και αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα επιβίωσης από μυοκαρδίτιδα (4,23,31).



ΣΧΗΜΑ4. Στην κορυφή φαίνεται το ηκγφημα ασθενούς προ χορηγήσεως των ICI'S. Έπειτα μετά τη χορήγηση 4 δόσεων nivolumab, όπου ο ίδιος ασθενής προσήλθε με δύσπνοια, απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, και όπου όπως διαφαίνεται έχει μεγάλη παράταση του PR διαστήματος, διεύρυνση επίσης του QRS, strain αριστεράς κοιλίας. Ο ασθενής αυτός ενεφάνισε στην πορεία πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, για τον οποίο ετέθη προσωρινός βηματοδότης και η ηκγφική εικόνα υπεστράφη πλήρως με τη χορήγηση στεροειδών, infliximab και τη διενέργεια πλασμαφαίρεσης.

Γ.ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

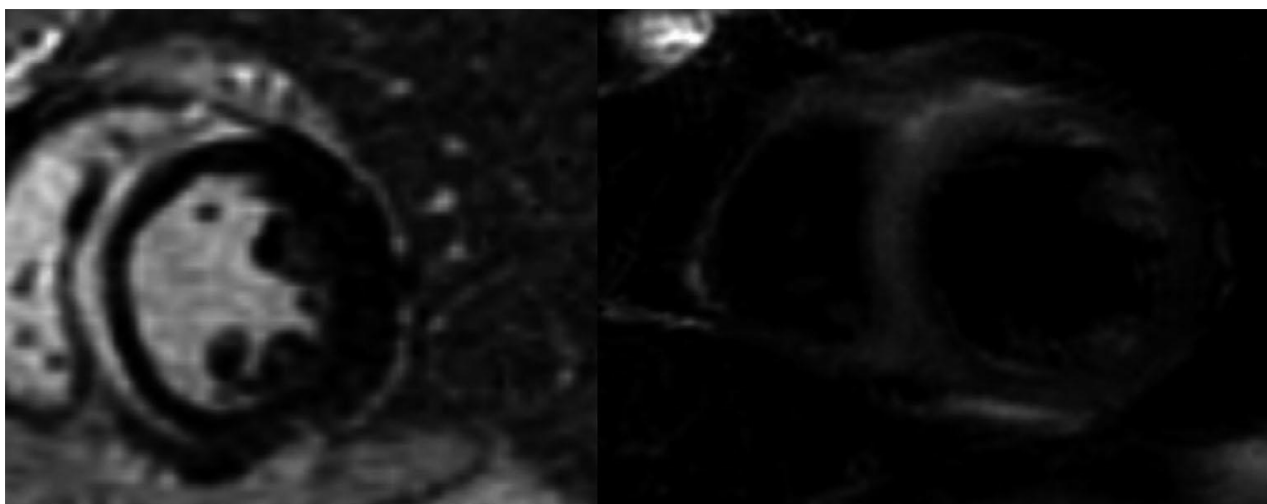
Η κλασσική διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση αλλά και την ανταπόκριση της θεραπείας.(4). Τα ευρήματα ποικίλλουν από σοβαρά επηρεασμένη τη συσπαστικότητα της αριστεράς κοιλίας, σε ασθενείς με οξεία κεραυνοβόλο μορφή μυοκαρδίτιδος δυνητικά απειλητική για τη ζωή, μέχρι και πιο ήπιες εικόνες με τμηματικές υποκινησίες αριστεράς κοιλίας (27), και μικρές ή μέτριες περικαρδικές συλλογές.

Αξιοσημείωτο το εύρημα των Mahmood και συνεργατών οι οποίοι σε μία σειρά 35 ασθενών με μυοκαρδίτιδα από ICI'S βρίσκουν στο 51% αυτών φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας καθώς επίσης και στο 38% των ασθενών με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE) το κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας να είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια (4).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO συστήνουν την εκτέλεση υπερήχου καρδιάς πριν από κάθε έναρξη θεραπείας με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες , όχι όμως και πριν την έναρξη με αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου. Πάντως θεωρούμε δόκιμη την εκτέλεση υπερήχου καρδιάς πριν την έναρξη αγωγής με ICI'S, γιατί κάθε μεταβολή στη συσπαστικότητα της αριστεράς κοιλίας , κάθε νέα υποκινησία των τοιχωμάτων αυτής, πρωτοεμφανιζόμενη διαστολική δυσλειτουργία ή περικαρδική συλλογή θα μπορούσαν να στοιχειοθετήσουν μυοκαρδίτιδα επαγόμενη από ICI'S.(23,32)

Δ.ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η μαγνητική καρδιάς αποτελεί τον θεμέλιο λίθο μη επεμβατικής διάγνωσης της μυοκαρδίτιδος. (33) Έχουν αναπτυχθεί πολλές τεχνικές, όπως οι T2 ενισχυμένες ακολουθίες, η καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο (LGE), το ποσοστό εξωκυττάριου όγκου, οι T1 και T2 ακολουθίες.(34-39). Όλες οι παραπάνω τεχνικές μπορούν να καταδείξουν μυοκαρδιακή φλεγμονή, οίδημα, ίνωση/ουλή. (fig5).



ΣΧΗΜΑ5 .Εδώ συναντούμε ακριβώς τα Lake-Louise κριτήρια διάγνωσης μυοκαρδίτιδας.

Αριστερά βλέπουμε ίνωση και οίδημα στη μέση μυοκαρδιακή στοιβάδα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που συνηγορεί υπέρ οξείας μυοκαρδίτιδας.

Δεξιά στην εικόνα βλέπουμε στην T2 ακολουθία καθυστερημένη ενίσχυση του γαδολινίου που είχε χορηγηθεί στην ίδια ανατομική περιοχή, χωρίς να εμφανίζει κατανομή αιμάτωσης του προσθίου κατιόντα.

Τα κριτήρια Lake Louise (33) για τη διάγνωση μυοκαρδίτιδας είναι τα κάτωθι:

Μυοκαρδιακό οίδημα : μη φυσιολογικά ευρήματα σε T2 ή ενισχυμένη T2 ακολουθία.

Μη ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη : παθολογικά ευρήματα σε T1 ακολουθίες, καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου, ή παθολικό κλάσμα εξωκυττάριου όγκου.

Αν έχουμε 2/2 κριτήρια η διάγνωση είναι σίγουρη, αν όμως υπάρχει μόνο ένα από τα δύο τότε οφείλουμε να καταφύγουμε στα υποστηρικτικά κριτήρια όπου δεν είναι παθογνωμονικά , αλλά συνεπικουρούν στη διάγνωση, και είναι τα κάτωθι :

Περικαρδίτις : περικαρδιακή συλλογή ή παθολογικά ευρήματα σε LGE/T2 ή T1 ευρήματα στο περικάρδιο όπου συνηγορούν υπέρ φλεγμονής

Συστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας : τμηματική ή διάχυτη έκπτωση συσπαστικότητας αριστεράς κοιλίας.

Κατά τον Mahmood και τους συνεργάτες του υπάρχει μια τάση , όχι όμως στατιστικά σημαντική σε ασθενείς με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και μυοκαρδίτιδα από ICI'S να έχουν καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου (LGE) στη μέση μυοκαρδιακή στοιβάδα, ενώ στο 26% των ασθενών με εγκατεστημένη διάγνωση μυοκαρδίτιδας δεν είχαμε LGE.(4).

Και σε άλλη μικρή σειρά 13 ασθενών με εγκατεστημένη νόσο φλεγμονώδη του μυοκαρδίου μόνο οι 3 είχαν LGE.(10). Αυτό το φαινόμενο αρνητικής LGE μυοκαρδίτιδος μπορεί να οφείλεται είτε σε πρόωγη επιτέλεση της μαγνητικής είτε σε λανθασμένη διάγνωση της μυοκαρδίτιδος. Για αυτό σε κέντρα που δε δύναται να γίνει βιοψία μυοκαρδίου συστήνεται η επανάληψη της μαγνητικής καρδιάς 2-3 ημέρες μετά την εγκατάσταση του κλινικού συνδρόμου.

Ε.ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι η θεμελιώδης τεχνική για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Βασίζεται στα ιστολογικά κριτήρια του Dallas, όπου απαιτούνται ταυτόχρονα 2 συνιστώσες : η διήθηση του μυοκαρδίου (τμηματική ή διάχυτη) από φλεγμονώδη κύτταρα και η μυοκαρδιακή νέκρωση.(40). Η ίδια διήθηση παρατηρείται και στις μεταμοσχευμένες καρδιές. (3). Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις εντοπίζουν κυριαρχία των CD8 T λεμφοκυττάρων στο μυοκάρδιο με μικρότερες διασπορές CD4 T λεμφοκυττάρων και μακροφάγων.(fig6).

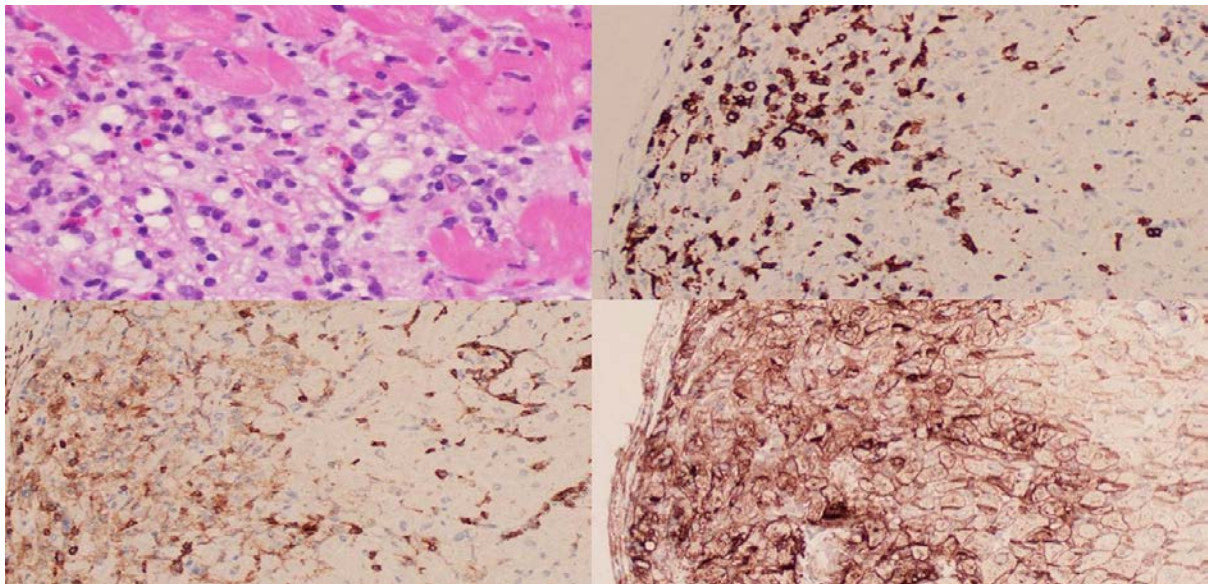
Οι Johnson και συνεργάτες αποδεικνύουν με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος και μυοκαρδίτιδα από ICI'S, ότι οι ίδιοι κλώνοι T λεμφοκυττάρων ανευρίσκονται σε πνεύμονα, μυοκάρδιο, σκελετικούς μύες και ότι ταυτόχρονα υπάρχει υπερέκφραση των συνδετικών μορίων PD-L1 στις κυτταρικές μεμβράνες των καρδιομυοκυττάρων. (fig6). Υπάρχουν όμως και περιορισμοί της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας (της κλασσικής με λήψη 4-6 ιστοτεμαχιδίων από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα από την πλευρά της δεξιάς κοιλίας), καθώς και μειονεκτήματα:

1) Σε ανομοιογενείς ή τμηματικές από ICI'S μυοκαρδίτιδες

2) Σε έλλειψη έμπειρου παθολογοανατόμου με τριβή σε περιστατικά μυοκαρδίτιδας ή μεταμόσχευσης καρδιάς

Να μην ξεχνούμε και τον καρδιακό επιποματισμό λόγω διάτρησης ή ρήξης μυοκαρδίου που μπορεί να συμβεί στο 1% των βιοψιών μυοκαρδίου.

Τέλος σε κάποιους ασθενείς γίνεται στεφανιογραφία για να αποκλειστεί σοβαρή στεφανιαία νόσος, αφού από μόνη της δεν έχει διαγνωστικό ρόλο στη διάγνωση μυοκαρδίτιδος.



ΣΧΗΜΑ6. Αριστερή άνω εικόνα: Χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης που καταδεικνύει λεμφοκυτταρική διήθηση μυοκαρδίου.

Δεξιά άνω εικόνα: Ανοσοιστοχημεία που δείχνει κλώνο ενεργό B (CD8+)T λεμφοκυττάρων σε πλήρη διαφοροποίηση.

Αριστερή κάτω εικόνα: Ανοσοιστοχημεία που δείχνει κλώνο ενεργό (CD4+)T λεμφοκυττάρων σε πλήρη διαφοροποίηση.

Δεξιά κάτω εικόνα: Ανοσοιστοχημεία που δείχνει τη χρώση του του συνδετικού μορίου 1 της πρωτεΐνης του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.

10.ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICI'S ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των μείζονων ανεπιθύμητων συμβαμάτων σχετιζόμενων με την ανοσοτροποποίηση - IRAE'S (Immune Related Adverse Events), από την Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας-ASCO διαστρωματώνει την επαγόμενη από ICI'S μυοκαρδίτιδα σε τέσσερις βαθμούς με βάση την κλινική βαρύτητα των σημείων και συμπτωμάτων αυτής (Grade 1-4: ήπια έως δυνητικά απειλητική για τη ζωή οξεία μυοκαρδίτιδα) (fig 1 ,grade 1-4) (23).

Οι κατευθυντήριες γραμμές είναι σαφείς και καθορίζουν ευκρινώς την αναγκαιότητα, για τη μετάβαση από το ένα στάδιο βαρύτητας στο άλλο, την πραγματοποίηση κάθε φορά παρακλινικών εξετάσεων και βιοχημικών δεικτών, όπως τροπονίνης, BNP, ακτινογραφίας θώρακα, ηκγφήματος, καρδιολογική εξέταση για ενδεχόμενη εκτέλεση μαγνητικής καρδιάς, στεφανιογραφίας, ενδομυοκαρδικής βιοψίας. (23).

Τα προβλήματα για τους κλινικούς ήσαν δύο, πρώτον ότι τα δεδομένα για τις παρενέργειες των αναστολέων των σημείων του σημείων του ανοσιακού ελέγχου-ICI'S ήταν περιορισμένα και δεύτερον ότι τις περισσότερες φορές δεν γνώριζαν πότε τίθεται σίγουρα η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Για παράδειγμα μία αύξηση τροπονίνης σε ασυμπτωματικό ασθενή που λαμβάνει ICI'S προτείνεται από τα προαναφερθέντα ως πιθανή μυοκαρδίτιδα. Όμως γνωρίζουμε ότι μια αύξηση στην τροπονίνη αποτελεί μη ειδική διάγνωση μυοκαρδικής βλάβης ή απώλειας, και πως υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση αυτής, όπως είναι και η ίδια αυτή καθαυτή η νεοπλασία. (41).

Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν ευκρινώς περισσότερα τροποποιημένα πρότυπα διάγνωσης της μυοκαρδίτιδας και διαιρέθηκαν σε 3 υποομάδες με βάση την πιθανότητα σίγουρης διάγνωσης, συμπεριλαμβανομένης της βέβαιης μυοκαρδίτιδας, της ενδεχόμενης και της πιθανής, ως ακολούθως (30):

ΒΕΒΑΙΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Παρουσία τουλάχιστον ενός από τα κάτωθι:

- 1.Κλινική παρουσίαση ως μυοκαρδίτιδα.
- 2.Διαγνωστική μαγνητική καρδιάς, κλινική εμφάνιση μυοκαρδίτιδος, και θετικοί βιοδείκτες ή διαγνωστικό Ηλεκτροκαρδιογράφημα.
- 3.Υπερηχοκαρδιογράφημα με διαταραχές κινητικότητας αριστεράς κοιλίας, κλινικό σύνδρομο μυοκαρδίτιδας, θετικοί βιοδείκτες τροπονίνης, BNP, θετικό ηκγφημα, και αρνητική στεφανιογραφία για ενδεχόμενη στεφανιαία νόσο.

ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

- 1.Διαγνωστική μαγνητική καρδιάς χωρίς κλινικό σύνδρομο μυοκαρδίτιδας, με θετικό ηκγφημα, ή θετικοί βιοδείκτες ή
- 2.Ενδεικτική για μυοκαρδίτιδα μαγνητική καρδιάς με ένα από τα ακόλουθα:
 - a.Κλινικό σύνδρομο.
 - b.Θετικό ηκγφημα.
 - c.Θετικοί βιοδείκτες ή
- 3.Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα διαταραχές κινητικότητας και κλινικό σύνδρομο με είτε θετικό ηκγφημα, είτε θετικούς βιοδείκτες, ή
- 4.Κλινικό σύνδρομο μυοκαρδίτιδας με διάγνωση από τη τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-PET SCAN EMISSION TOMMOGRAPHY, απουσία εναλλακτικής διάγνωσης.

ΠΙΘΑΝΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

1. Διαγνωστική μαγνητική καρδιάς χωρίς κλινικό σύνδρομο μυοκαρδίτιδας, θετικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ή θετικοί βιοχημικοί δείκτες ή
2. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και κλινικό σύνδρομο μυοκαρδίτιδας ή θετικό ηκγφημα ή
3. Αυξημένοι βιοδείκτες με συνοδό κλινικό σύνδρομο μυοκαρδίτιδας, ή θετικό ηκγφημα, που να συνηγορεί υπέρ μυοκαρδίτιδας, και μη υπάρχουσα εναλλακτική διάγνωση.

Να μην λησμονούμε τη διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς για την ταυτοποίηση μυοκαρδίτιδας, η οποία σε πολλές αν όχι σε όλες τις περιπτώσεις παρακάμπτει το ενδεχόμενο διενέργειας ενδομυοκαρδικής βιοψίας.(41).

Η ανασκόπηση μας προτείνει ότι θα ήταν ιδανικό κατά την υποψία εμφάνισης περιστατικού μυοκαρδίτιδας επαγόμενη από αναστολές σημείων του ανοσιακού ελέγχου να πραγματοποιηθεί όλη η σειρά των παρακλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων που έχουν περιγραφεί έως τώρα, όπως ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, τηλεμετρία, κλινική εξέταση, διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, μέτρηση τροπονίνης και νατριουρητικού πολυπεπτιδίου, μαγνητική τομογραφία καρδιάς, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων αν δεν υπάρχει μαγνητικός τομογράφος.

Υπάρχουν και τεχνικές δυσκολίες και αντενδείξεις, όσον αφορά την επιτέλεση κάποιων από τις προαναφερθείσες εξετάσεις, όπως η αστάθεια του ασθενούς, η θρομβοπενία, η κλειστοφοβία, η απουσία τεχνικών σε περιφερειακά νοσοκομεία, κτλ. Η κλινική παρουσίαση του ασθενούς και η ισχυρή υποψία των καρδιολόγου-ογκολόγου είναι οι δύο πιο σημαντικοί και αδιαμφισβήτητοι παράγοντες όπου θα οδηγήσουν στη βέβαιη διάγνωση και θα κατευθύνουν τη θεραπεία.

11.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ICI'S

Η θεραπεία της ICI'S επαγώμενης μυοκαρδίτιδας είναι παγιωμένη και αφορά στην ευρεία χρήση γλυκοκορτικοειδών συμπεριλαμβανομένων πρεδνιζολόνης από του στόματος, και μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως. (4,23). Οι Mahmood και συνεργάτες (4) περιγράφουν μείωση στα επίπεδα μέγιστης συγκέντρωσης (peak) και προ εξιτηρίου (discharge) στο 86% των ασθενών, όταν χρησιμοποιήθηκαν υψηλές δόσεις ενδοφλεβίως, 1-2 mg/kg, γλυκοκορτικοστεροειδών.

Επιπροσθέτως τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν ολιγότερο συχνά σε ασθενείς με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν χαμηλότερες δόσεις. Βέβαια η υψηλή δόση κορτικοστεροειδών είναι μια έννοια σχετική. Πολλοί συγγραφείς καθορίζουν την υψηλή δόση ως τη δόση εφόδου 1000 mg ακολουθούμενη από δόση 1 mg/kg ημερησίως είτε από του στόματος είτε ενδοφλέβια.(4).

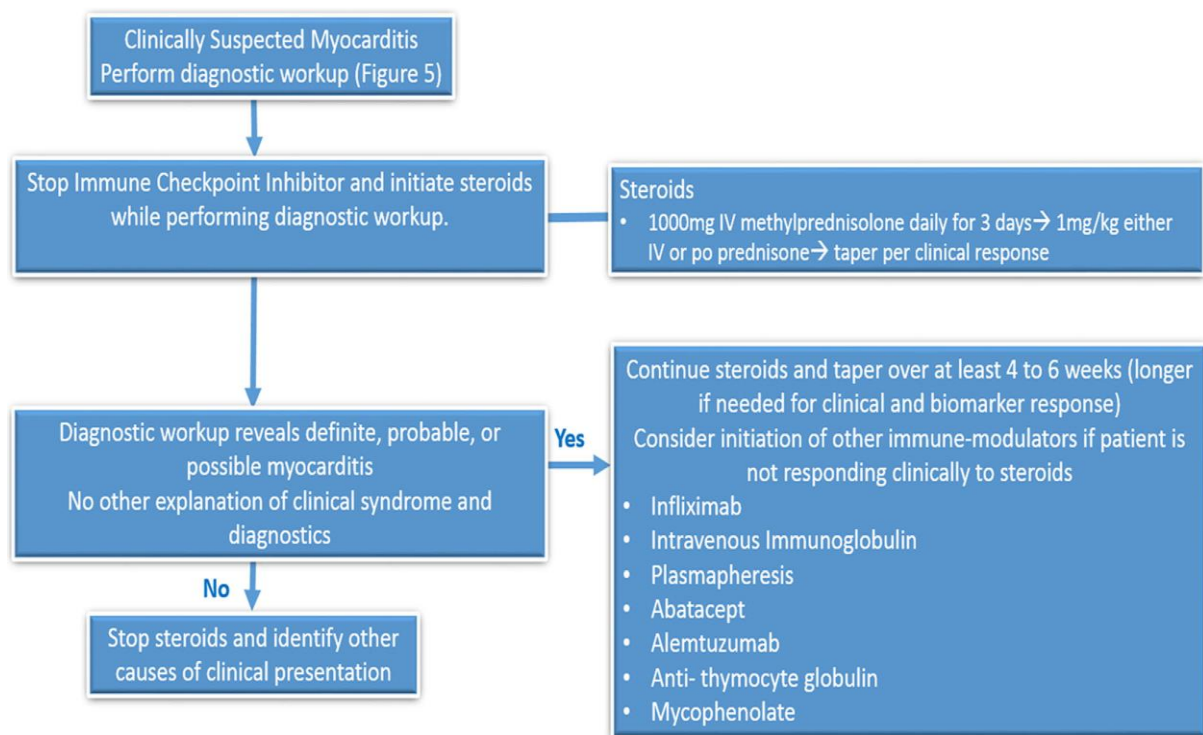
Η Αμερικάνικη Ογκολογική Εταιρεία ASCO προτείνει δόση έναρξης 1 mg/kg/ημέρα είτε από του στόματος, είτε ενδοφλεβίως σε περιστατικά με ανεπιθύμητα συμβάματα ανοσοτροποποιητικών ουσιών IRAE (Immuno-Related Adverse Events) (23). Δεν είναι σαφής η διάρκεια και η σταδιακή μείωση θεραπείας, η ASCO προτείνει διάρκεια σταδιακής μείωσης 4-6 εβδομάδες, διάστημα μικρότερο σε σχέση με τις ιογενείς μυοκαρδίτιδες, όπου η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να φτάσει και τον ένα χρόνο (27).

Για τις ICI'S επαγώμενες μυοκαρδίτιδες η απόκριση στα στεροειδή εκτιμάται από την κινητική της τροπονίνης. Αν κατά τη θεραπεία με στεροειδή έχουμε μείωση της τροπονιναιμίας και κλινική ύφεση συνεπάγεται θετική απόκριση του ασθενούς και άρα προγραμματισμός για σταδιακή μείωση, που εξατομικεύεται. Αν υπάρξει αύξηση της τροπονίνης, το γεγονός αυτό σημαίνει ενδεχομένως, αν αποκλείσουμε τα άλλα αίτια, αρνητική απόκριση στα στεροειδή και άρα είτε αύξηση της δόσης, της διάρκειας είτε αλλαγή ανοσοτροποποιητικού. Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας- ASCO προτείνει υψηλή δόση εφόδου και διάρκεια θεραπείας που θα βασίζεται στην κλινική ύφεση και στην μείωση της κινητικής της τροπονιναιμίας.

Υπάρχουν μικρές σειρές ασθενών και κλινικές περιπτώσεις θεραπείας μυοκαρδίτιδας από αναστολείς σημείων ανοσιακού ελέγχου με ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες (20,42),

μυοφαινόλες (42), ινφλιξιμάμπη (43), αντι-θύμου σφαιρίνες (44), πλασμαφαίρεση (43), αλεμπουζουμάμπη (45), και αμπατασεπτάμη (46).

Η αποτελεσματικότητα των ανωτέρω θεραπειών κρίνεται ασαφής και ουσιαστικά φυλάσσεται για τις περιπτώσεις μη απόκρισης σε γλυκοκορτικοστεροειδή. Ακόμα και σε περιπτώσεις ιογενούς μυοκαρδίτιδος αυτές οι θεραπείες έχουν μεικτά αποτελέσματα με καταληκτικά σημεία την επιβίωση και τη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Σε ασθενείς που δεν αποκρίνονται κλινικά σε υψηλές δόσεις στεροειδών, είτε η κινητική τροπονίνης είναι παθολογική και δεν μειώνεται, προτείνεται η χρήση πέραν του ενός από τους ποαναφερθέντες παράγοντες σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις στεροειδών.(fig7).



ΣΧΗΜΑ7. Θεραπευτικός αλγόριθμος επί υποψίας διάγνωσης οξείας μυοκαρδίτιδας από ICPS.

Απαιτείται προσοχή στη χρήση της ινφλιξιμάμπης σε ασθενείς με συνοδό απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας λόγω αυξημένου κινδύνου επιδείνωσης αυτής με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg/kg, άρα επιβάλλεται μείωση της δόσης αυτής σε 5 mg/kg αντίστοιχα, δόση πολύ πιο ασφαλής σε περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας και συνοδού μυοκαρδίτιδας. (47).

Η αλεμπουζουμάμπη είναι ένα CD 52 μονοκλωνικό αντίσωμα, που χρησιμοποιείται στη μείωση της πιθανότητας απόρριψης σε καρδιακά μοσχεύματα.

Σε κλινικό περιστατικό (45) μυοκαρδίτιδος από πεμπρολιζουμάμπη, όπου δεν υπήρξε απόκριση στη χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών, πλασμαφαίρεσης και ριτουξιμάμπης, η χορήγηση αλεμπουζουμάμπης εμφάνισε καλά αποτελέσματα. Η αμπατασεπτάμη (46) – CLTA-4 (κυτταροτοξική T λεμφοκυττάρων δεσμευτική πρωτεΐνη 4) αγωνιστής, ίσως να αποτελεί μια εναλλακτική σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα από θεραπεία με PD-1/PD-L1 αναστολείς. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα και επιπλέον μελέτες για αυτήν την θεραπευτική εναλλακτική.

Υπάρχουν ακόμα πολλά αμφιλεγόμενα θέματα και ερωτήματα που θα προσπαθήσουμε να διευκρινήσουμε σχετικά με τη θεραπεία στην ICI'S επαγόμενη μυοκαρδίτιδα. Οι συστάσεις σε ήπιες μορφές καρδιοτοξικότητας είναι να διατηρούμε τη θεραπεία με τους ICI'S, όπως αυτή η σύσταση βρίσκει εντελώς αντίθετο τον υποφαινόμενο συγγραφέα αυτής της διπλωματικής, καθώς η έκβαση μιας καρδιοτοξικής μυοκαρδίτιδας είναι απρόβλεπτη, και η συνέχιση χορήγησης αυτών των παραγόντων κρίνεται επισφαλής σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η τοξικότητα με βάση την ASCO βαθμονομεί τα ανοσοτροποιοτικά-σχετιζόμενα μείζονα ανεπιθύμητα, με βάση τη βαρύτητα, συμβάματα IRAE, σε τέσσερις βαθμούς (1-4). Όταν υπάρχει βλάβη σε όργανο-στόχο, εκτός του μυοκαρδίου, δε συστήνεται η διατήρηση των ICI σε ήπιους (grade 1) βαθμούς τοξικότητας, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με την grade 1 τοξικότητα, όπου συστήνεται η διατήρηση των ICI'S.(23)

Στο ερώτημα αν επιτρέπεται η επαναχορήγηση των ICI'S μετά από ιαθείσες μυοκαρδίτιδες η απάντηση, παρότι δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα, είναι αρνητική.(48). Σε κλινική περίπτωση μυοκαρδίτιδος από νιβολουμάμπη, δύο εβδομάδες μετά την έναρξη χορήγησης ενός άλλου αναστολέα ICI, της πεμπρολιζουμάμπης, είχαμε την επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που οδήγησε στην πρόωμη διακοπή της και στην απόφαση να μην ξαναδοθούν στο συγκεκριμένο ασθενή τέτοιας κατηγορίας σκευάσματα.(48).

Επιπροσθέτως της ανοσοκαταστολής, το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας και η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας προτείνουν την ταυτόχρονη συντηρητική και ενδεχομένως επεμβατική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας όπου αυτό απαιτείται, και με βάση

τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι σε περιπτώσεις οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, συστήνεται η χορήγηση ενδοφλεβίως διουρητικών, ινотρόπων, ενδοαορτικής αντλίας, δακτυλίτιδος, σπιρονολακτόνης, αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου-αγγειοτασίνης/αλδοστερόνης ,κτλ.

Η διαχείριση των αρρυθμιών στους ασθενείς αυτούς συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες και δε θα πρέπει να παρεκκλίνει από αυτές. Οι βραδυκαρδίες και ιδιαιτέρως ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή ο υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, λόγω της κρισιμότητας της κατάστασης των πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη δέουσα προσοχή και κλινική επαγρύπνηση. Πολλές φορές ίσως χρειαστεί η εμφύτευση προσωρινού βηματοδότη, ενώ δε θα πρέπει να αποκλείεται και η τοποθέτηση μόνιμου διαφλέβιου βηματοδότη σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει αντιστρεψιμότητα αυτής της σοβαρής καταστάσεως κολποκοιλιακής διαταραχής, από τις ανωτέρω θεραπείες με στεροειδή και άλλους παράγοντες.

Και ολοκληρώνοντας να μην παραλείψουμε και το γεγονός ότι σε πολλές των περιπτώσεων η έκπτωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας παραμένει για μεγάλο διάστημα ή και εφ'όρου ζωής, άρα οι εν λόγω ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν και τις αντίστοιχες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας ή ακόμα και να είναι υποψήφιοι για εμφύτευση απινιδωτών ή/και αμφικοιλιακών συστημάτων (49-52).

Σε μία προσπάθεια κατανόησης και εναρμονισμού με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες η Γαλλική Ομάδα Εργασίας (54) Καρδιο-Ογκολογίας (Fig 8) προτείνει μια διαφορετική προσέγγιση κατά την οποία καρδιολόγοι, ογκολόγοι, αιματολόγοι, φαρμακολόγοι και άλλοι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται καθημερινά με περιστατικά καρδιο-ογκολογίας συγκεντρώθηκαν με σκοπό την προσαρμογή στην καθημερινή πράξη των αμερικανικών κατευθυντήριων γραμμών αλλά και των ευρωπαϊκών ογκολογίας και καρδιολογίας.

Όλα αυτά βέβαια πρέπει να στηριχθούν σε μελλοντικές μελέτες και μεγάλες κλινικές δοκιμές σε χημειοθεραπευμένους ασθενείς με αναστολείς σημείων ανοσιακού ελέγχου, ή και συνδυασμένη χορήγηση αυτών, αφού τα υπάρχοντα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα μέχρι και τούτη την ώρα της συγγραφής αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Με βάση τα ανωτέρω σαν παρακολούθηση των ασθενών με ICI'S θεραπεία προτείνεται η μέτρηση τροπονίνης, νατριουρητικού πεπτιδίου και επιτέλεση ηλεκτροκαρδιογραφήματος

πριν την έναρξη αγωγής με ICI'S, ως καταγραφές/μετρήσεις αναφοράς. Έπειτα προτείνονται δύο στρατηγικές.

Κατά την προτεινόμενη στρατηγική συστήνονται το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η τροπονίνη πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, καθώς και κλινική συνεκτίμηση για νέα σημεία και συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου. Αν υπάρχουν ή εναλλακτικά αν εμφανιστούν άλλα ανεπιθύμητα σχετικά με ανοσοτροποποίηση συμβάντα με βλάβη σε άλλα όργανα-στόχους προτείνεται εκ νέου η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος, και μέτρηση βιοχημικών δεικτών (τροπονίνη, νατριουρητικό πεπτίδιο). Σε νέα κλινική επιδείνωση ή παθολογική κινητική τροπονίνης ή νεοεμφανιζόμενες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις μπαίνει η υποψία μυοκαρδίτιδος επαγόμενης από τα ICI'S (ICI's grade 1 toxicity) και πρέπει να μπει στη θεώρηση μας η απόσυρση του εν λόγω φαρμακευτικού παράγοντα και η παραπομπή του ασθενούς σε καρδιο-ογκολογικό κέντρο, κατά προτίμηση.

Η εναλλακτική στρατηγική είναι παρόμοια απλά το κέντρο των αποφάσεων μας είναι η κλινική επιδείνωση όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα ή η εμφάνιση ανεπιθύμητων ανοσοεπαγόμενων συμβάντων σε άλλα όργανα-στόχους, και όχι σε πρώτη φάση η τροπονίνη ή το καρδιογράφημα.

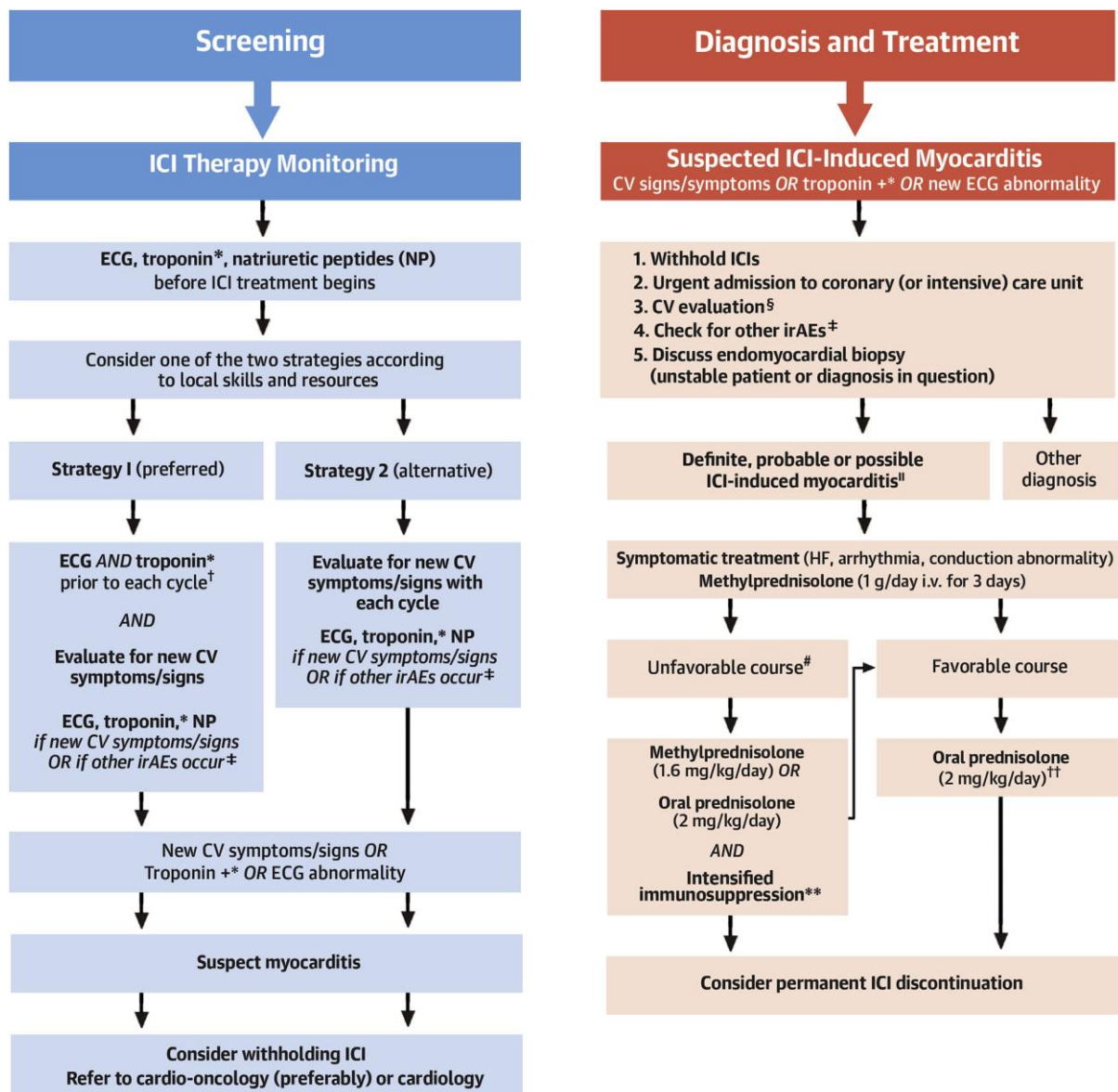
Όσον αφορά στη διάγνωση/θεραπεία όταν δημιουργείται ισχυρή υποψία ενδεχόμενης διάγνωσης μυοκαρδίτιδας από αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου, είτε λόγω συμπτωμάτων, είτε λόγω αύξησης τροπονίνης είτε λόγω νέων ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών, τότε προτείνονται τα ακόλουθα:

1. Απόσυρση του ύποπτου φαρμακευτικού παράγοντα.
2. Επείγουσα εισαγωγή στη ΜΕΘ/Μονάδα Στεφανιαίων.
3. Διερεύνηση άλλων βλαβών σε όργανα-στόχους.
4. Καρδιολογική συνεκτίμηση.
5. Ενδεχόμενη διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, εάν υπάρχει αυτή η διαγνωστική επιλογή σε ασταθείς ασθενείς ή όταν η διάγνωση είναι ασαφής.

Οπότε είτε αποκλείεται η διάγνωση μυοκαρδίτιδας επαγόμενης από ICI'S , είτε τίθεται η διάγνωση αυτής και προχωρούμε στην κατάλληλη θεραπεία, όπου αυτή περιλαμβάνει:

1.Συμπτωματική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών, διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγής.

2.Έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης με δόση 1 gr/ημερησίως ενδοφλέβια για τρεις μέρες, και έπειτα αναλόγως εξέλιξεως κλινικής, αν αυτή είναι ευνοϊκή συνέχιση από του στόματος πρεδνιζολόνης 2 mg/kg/ημερησίως, είτε εάν η κλινική εξέλιξη μετά τις τρεις μέρες ενδοφλέβιας αγωγής δεν είναι θετική, προτείνεται η αύξηση της μεθυλπρεδνιζολόνης σε 1.6 mg/kg/ημέρα ενδοφλέβια ή από του στόματος πρεδνιζολόνης 2 mg/kg/ημερησίως και συνδυαστική θεραπεία με τα υπόλοιπα ανοσοκατασταλτικά (ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες, μυκοφαινόλες, ινφλιξιμάμπη , αντι-θύμου σφαιρίνες, πλασμαφαίρεση, αλεμπτουζουμάμπη, και αμπατασεπτάμη). Και στις δύο περιπτώσεις προτείνεται η διακοπή των ICI'S. (54).



ΣΧΗΜΑ8. Διαγνωστική/Θεραπευτική προσέγγιση μυοκαρδίτιδος από ICI'S κατά τη Γαλλική Ομάδα Εργασίας Καρδιο-ογκολογίας.

12.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ICI'S επαγόμενη μυοκαρδίτιδα αποτελεί μία σύμπλοκη νοσολογική οντότητα, όπου εμφανίζει ομοιότητες με πολλά οξέα καρδιολογικά συμβάματα. Αυτή η επικάλυψη που εμφανίζει αυτή η νόσος καθώς και τα πολλά άγνωστα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που οδηγούν στην εμφάνισή της, καθιστούν στις περισσότερες των περιπτώσεων δύσκολη τη διάγνωση και θεραπεία αυτής. Σαν παθολογία παραμένει στις μέρες μας ακόμα άγνωστη και η μελέτη της μέσω τυχαιοποιημένων μελετών είναι περιορισμένη καθώς μέχρι και σήμερα όλα τα δεδομένα προέρχονται από μεμονωμένες κλινικές περιπτώσεις και μικρές σειρές ασθενών.

Στις σειρές αυτές όλο και λιγότεροι είναι οι ασθενείς, που έχουν υποβληθεί σε τεχνικές μυοκαρδιακής απεικόνισης καθώς και ενδομυρδιακής βιοψίας και το γεγονός αυτό καθιστά δυσχερή και ευμετάβλητη την ποικιλία χρήσης διαγνωστικών εργαλείων για μία κλινική οντότητα όπου είναι πρόσφατη , άγνωστη σε ογκολόγους και καρδιολόγους, μέχρι πρότινος, και όπου το θεραπευτικό εύρος ανοσοτροποποίησης αυτών των παραγόντων, καθώς και κυτταροτοξικότητας των ICI'S ποικίλλει θεαματικά.

Η αυξημένη χρήση των σημείων του ανοσιακού ελέγχου καθιστά επιτακτική την ανάγκη εισαγωγής και προσδιορισμού νέων δεδομένων αφού μέχρι και σήμερα τα αναπάντητα ερωτήματα είναι πάμπολλα και αφορούν στα εξής:

- 1)Ποιοι είναι οι κλινικοί, βιολογικοί και απεικονιστικοί προγνωστικοί παράγοντες αυτής της επιπλοκής-κλινικής κατάστασης;
- 2)Υπάρχουν γενετικά καθορισμένοι προγνωστικοί παράγοντες;
- 3)Είναι δυνατή η στοιχειοθετημένη δημιουργία μιας προληπτικής στρατηγικής;
- 4)Ποιοι είναι οι παράγοντες πτωχής προγνώσεως;
- 5)Ποια είναι η κατάλληλη θεραπευτική επιλογή όσον αφορά τη χρήση των ανοσοκατασταλτικών;
- 6)Είναι δυνατή η επαναχορήγηση των ICI'S μετά από ένα επεισόδιο μυοκαρδίτιδας;

Κρίνεται επιτακτική η ανάγκη ατέρμονης και συστηματικής συνεργασίας καρδιολόγων και ογκολόγων καθώς και ο υψηλός δείκτης υποψίας για αυτή τη νοσολογική οντότητα. Χρειάζονται και δεδομένα από διαγνωστικά τεστ όπως η ενδομυοκαρδιακή βιοψία για να ενσωματωθούν στους διαγνωστικούς αλγόριθμους αυτής της νοσολογικής οντότητας.

Στη θεραπευτική φαρέτρα μας τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν πρώτη επιλογή, ενώ ο ρόλος των νεότερων στοχευμένων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος για συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών. Καθώς οι ενδείξεις χρήσης των ICI'S ολοένα και εκτείνονται επαγωγικά θα έχουμε όλο και περισσότερες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας. Επιβάλλεται όλο και βαθύτερη μελέτη/ έρευνα για την κατανόηση επιπλέον παθοφυσιολογικών μηχανισμών, διαγνωστικών στρατηγικών που θα καθοδηγήσουν τη θεραπεία αυτής της νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Postow MA et al. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J Clin Oncol.2015;33:1974-1982.
- 2.Wang DY et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2018;4:1721-1728.
- 3.Johnson DB, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. N Engl J Med. 2016;375:1749-1755.
4. Mahmood SS et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1755-1764.
5. Moslehi JJ et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet.2018;391:933.
6. Salem JE et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol. 2018;19:1579-1589.

7. Al-Kindi SG et al. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;392:382-383.
8. Palaskas N et al. Targeted cancer therapies with pericardiac effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019;123:1351-1357.
9. Hu YB et al. Evaluation of rare but severe immune adverse events in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:S8-S20.
10. Escudier M et al. Clinical features, management, and outcomes of immune check-point inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136:2085-2087.
11. Schumacher TN et al. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015;348:69-74.
12. Greenwald RJ et al. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:515-548.
13. Linsley PS et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes.
14. Krummel MF et al. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* 1995;182:459-465.
15. Sharma P et al. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015; 348:56-61.
16. Liu Peter P et al. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation.* 2001;104:1076-1082.
17. Grabie N et al. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates CD8+ T-cell mediated injury in the heart. *Circulation.* 2007;116:2062-2071.
18. Nishimura H et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 2001; 291: 319-322.
19. Ji C et al. Myocarditis in cynomolgus monkeys following treatment with immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4735-4748.

20. Norwood TG et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5:91.
21. Matson DR et al. Fatal Myocarditis following treatment with the OD-1 inhibitor nivolumab. *J Forensic Sci*. 2018;63:954-957.
22. Koelzer VH et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors -an autopsy study. *J Immunother Cancer*. 2016;4:13.
23. Behmer JR 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*. 2018;36:1714-1768.
24. Berg DD et al. Immune-related fulminant myocarditis in a patient receiving ipilimumab therapy for relapsed chronic myelomonocytic leukaemia. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:682-685.
25. Tadokoro T et al, Acute lymphocytic myocarditis with anti- PD-1 antibody nivolumab. *Circ. Heart Fail* 2016;9:e003514.
26. Laubli H et al. Acute Heart Failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:11.
27. Cforio AL et al. Current state of knowledge in 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;34:2636-2648,2648a-2648d.
28. Amiri-Kordestani L et al. Cardiovascular adverse events in immune checkpoint inhibitor clinical trials: a U.S. Food and Drug Administration pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36.
29. Kolla BC et al. Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy- a report of two cases. *J Immunother Cancer*. 2016;4:80.
30. Bonaca Marc P et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics. *Circulation*. 2019;140:80-91.

31. Lee Chuy K et al. Myocarditis surveillance in patients with advanced melanoma on combination immune checkpoint inhibitor therapy: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *Oncologist*. 2019;24:e196-e197.
32. Armenian SH et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin.Oncol*.2017;35:893-911.
33. Ferreira VM et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*.2018;72:3158-3176.
34. Fernandez-Jimenez R et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc. Magn Reson*. 2015,17:92.
35. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F et al. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*.2017; 10:e005242.
36. Abdel-Aty H et al. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*.2005;45:1815-1822.
37. Lurz P et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis the Myo-Racer Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1800-1811.
- 38.Ferreira VM et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc. Magn Rson*, 2014;16:36.
39. Spieker M et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovascular Magn Reson*.2017;19:38.
40. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18:619-624.

41. Spallarossa P et al. Identification and Management of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: use troponine wisely. *J Clin Oncol*.2019;37:2201-2205. DOI: 10.1200/JCO.18.02464.
42. Arancalage D et al. Survival after fulminant myocarditis induced by immune-checkpoint inhibitors. *Ann Intern Med*. 2017;167:683-684.
43. Frigeri M et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists. *Can J Cardiol*.2018;34:92.e1-92.e3.
44. Tay Ry et al.Successful use of equine anti-thymocyte globulin (ATGAM) for fulmimant myocarditis secondary to nivolumab therapy. *Br J Cancer*. 2017;117:921-924.
45. Esfahani K et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:2375-2376.
46. Salem J-E et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:2377-2379.
- 47.Chung ES et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133-3140.
48. Tajmir-Riahi A et al. Life-threatening autoimmune cardiomyopathy reproducibly induced in a patient by checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother*. 2018;41:35-38.
49. Yancy Clyde W et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
50. Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused uptade of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-e161.

51. Al-Khatib Sana M et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2018;138:e272-e391.
52. Behling J et al. New onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Res*. 2017;27:155-158.
53. Nicolas Palaskas et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: Mini-Review. Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Heart Association* DOI: 10.1161/JAHA.119.013757.
54. Frank Thuny et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. The French Working Group's Plea for a Pragmatic Approach. *JACC CARDIOONCOLOGY*. DOI 10.1016/2020.12.001.
55. Μασδράκης και συνεργάτες. Η μυοκαρδίτιδα ως παρενέργεια αντινεοπλασματικής θεραπείας με αναστολείς των σημείων του ανοσιακού ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. *Ελληνική καρδιολογική επιθεώρηση*. Vol. 61 no 5(2020), 339-356.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>