

Tossicità cardiaca indotta da immunoterapia

Chiara Scafati,
Maria Francesca Currà

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Una grande varietà di eventi avversi cardiaci è stata descritta in corso di immunoterapia con inibitori dei check point immunitari. La miocardite rappresenta il fenomeno più frequente con un'incidenza globale inferiore all'1%. Pur essendo forme molto rare e spesso segnalate in casi isolati, la loro precoce seppur atipica modalità di presentazione e la loro rapida evolutività ne impongono una pronta individuazione ed una tempestiva gestione. I meccanismi patogenetici alla base della cardiotoxicità sono stati solo in parte elucidati e non sono stati finora individuati marcatori clinici e biomorali predittivi. Non vi sono dati che supportino l'esecuzione di uno screening cardiologico completo ed uno stretto monitoraggio clinico è da riservarsi ai soli pazienti con patologie cardiovascolari preesistenti ed a maggior rischio di deterioramento della funzionalità cardiaca.

Parole chiave. Immunoterapia, cardiotoxicità, miocardite, biopsia miocardica, metilprednisolone.

SUMMARY

Cardiotoxicity generated by immunotherapy

A large spectrum of cardiac adverse events has been described with immune checkpoints inhibitors. Myocarditis is the most common event and it has an overall incidence of less than 1%. Although they are very rare and often observed in isolated cases, their early and atypical presentation and their rapid development require a prompt detection and timely management. The cardiotoxicity pathogenesis has been only partially elucidated and have not been identified so far clinical and biochemical predictive markers. There are no data to support the implementation of a comprehensive cardiac screening and close clinical monitoring is to be reserved only for patients with pre-existing cardiovascular disease and an increased risk of deterioration of heart function.

Key words. Immunotherapy, cardiotoxicity, myocarditis, myocardial biopsy, methylprednisolone.

Introduzione

Anticorpi immunomodulanti diretti contro recettori espressi sui linfociti T (CTLA-4 e PD1/PD-L1), e coinvolti nell'evasione immunitaria cancro-correlata, sono stati introdotti con successo nell'armamentario terapeutico di diversi tipi di neoplasie, ottenendo un miglioramento del tasso di risposte obiettive ed un prolungamento della sopravvivenza globale. Sebbene, quindi, l'introduzione degli inibitori di punti chiave di controllo della risposta immunitaria antitumorale abbia finora rivoluzionato l'outcome clinico di melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), carcinoma renale ed uroteliale, l'utilizzo di tali farmaci è spesso associato ad un vasto spettro di eventi avversi immuno-correlati, più frequenti con trattamenti di combinazione rispetto a monoterapie e sostenuti da un'aberrante attivazione linfocitaria. Eventi avversi si verificano nel 64-80% (23% di grado 3/4) dei pazienti trattati con ipilimumab^{1,2}, nel 79% (13% di grado 3/4) di quelli sottoposti a terapia con pembrolizumab³ e nel 96% (55% di grado 3/4) di quelli che ricevono ipilimumab e nivolumab in combinazione⁴. Colite, epatite, rash ed endocrinopatie sono i fenomeni descritti più comunemente, ma pressoché tutti gli organi ed apparati fungono da potenziale bersaglio di tossicità da inibitori dei *checkpoint* immunitari^{3,5}. Per quanto concerne gli eventi cardiaci, rari e poliedrici nella loro presentazione clinica, sono state descritte miocarditi in meno dell'1% dei pazienti ed ancor più rari casi di pericarditi⁶, fibrosi miocardica⁷, sindrome Takotsubo-like⁸ e scompenso cardiaco⁹. Da non trascurare in tale contesto, il potenziale danno cardiaco secondario ad altre forme di tossicità immuno-correlata, come ad esempio la tachicardia che si presenta in corso di ipertiroidismo o le aritmie relate agli squilibri idroelettrolitici indotti dalla diarrea.

Incidenza

Gli eventi avversi cardiaci rimangono del tutto eccezionali nei trial di fase III finora condotti con inibitori di PD1/PD-L1 e CTLA-4 anche se diversi fattori potrebbero contribuire alla mistificazione della loro reale incidenza. Una limitazione intrinseca agli studi clinici oncologici riguarda ad esempio l'inclusione di una popolazione selezionata di pazienti che, in assenza di una pregressa storia di cardiopatia, risulta esposta ad un minor rischio di complicanze cardiovascolari. In secondo luogo, la non pianificata esecuzione di un monitoraggio cardiologico attivo è un elemento che inficia sulla rilevazione di effetti caratterizzati da una proteiforme modalità di presentazione e da caratteristiche cliniche atipiche; infine, è molto probabile che il ricco spettro di eventi avversi immuno-relati rappresenti un fattore confondente nell'am-

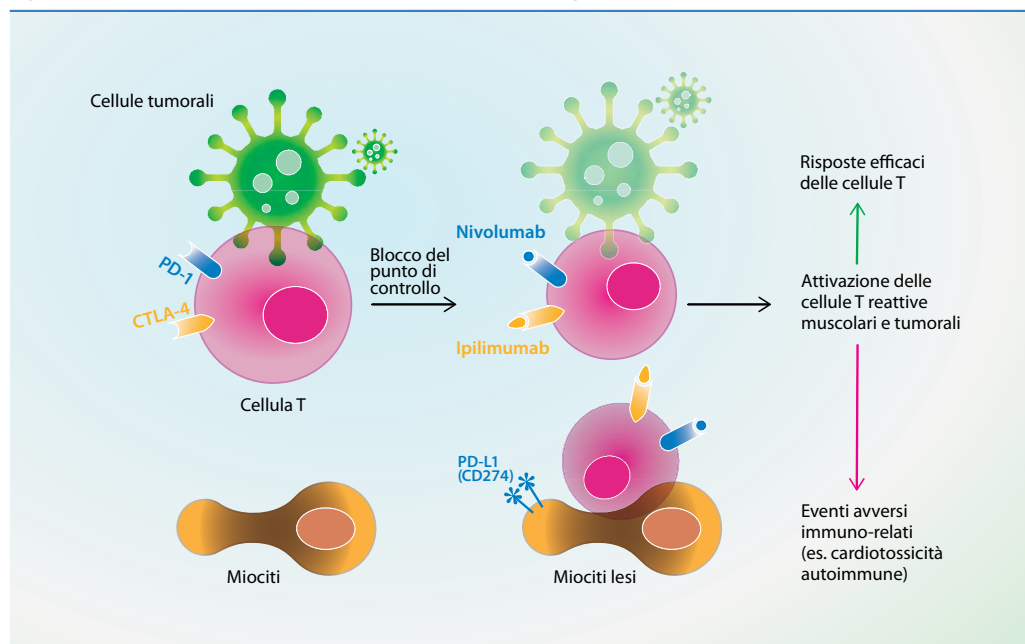
bito del corretto inquadramento diagnostico di casi poco frequenti e raramente fatali. La miocardite rappresenta il fenomeno descritto con maggiore frequenza: l'incidenza si aggira intorno allo 0,06% nei pazienti sottoposti a terapia con anti PD1 ed arriva fino allo 0,27% con un trattamento di combinazione anti PD1/anti CTLA4. Tali dati fanno riferimento a studi di farmacovigilanza in cui sono stati individuati 18 casi di miocardite severa in un'ampia casistica di 20.594 pazienti (incidenza globale 0,09%) trattati con ipilimumab e nivolumab. L'evento, contraddistinto da una rapida evolutività clinica, risulta abbastanza precoce nella sua presentazione, essendo caratterizzato da un tempo mediano di insorgenza di 17 giorni con range compreso tra i 13 e i 64 giorni. Due casi di miocardite fatale associata a miosite e rbdomiolisi sono stati segnalati durante trattamento con nivolumab ed ipilimumab in pazienti affetti da melanoma. Un massivo infiltrato T-linfocitario è stato evidenziato autopicamente nel contesto della muscolatura scheletrica e in quella miocardica con un secondario coinvolgimento del sistema di conduzione cardiaco¹⁰. Per quanto concerne le rimanenti forme di tossicità, contraddistinte come già anticipato, da maggiore rarità, in uno studio retrospettivo in cui è stata valutata una vasta casistica proveniente da sei centri oncologici americani e tedeschi, sono stati individuati otto pazienti con eventi avversi attribuibili all'utilizzo di inibitori dei *checkpoint* immunitari. Escludendo i casi di miocardite, di cui uno risultato fatale, sono state descritte due cardiomiopatie con riduzione della cinési miocardica e quindi della frazione di eiezione ventricolare (rispettivamente in corso di trattamento con ipilimumab ed ipilimumab/nivolumab), un arresto cardiaco con pembrolizumab, un caso di fibrosi miocardica ed uno di scompenso cardiaco regredito con diuretici, indotti da ipilimumab¹¹. Nel contesto degli studi di fase III al momento disponibili, ritroviamo un caso di versamento pericardico e di tamponamento

cardiaco in 287 pazienti con NSCLC sottoposti a terapia di seconda linea con nivolumab¹², un caso di infarto miocardico in corso di trattamento con pembrolizumab su un totale di circa 700 pazienti con NSCLC¹³ trattati con pembrolizumab, un caso di ipotensione indotto da nivolumab¹⁴, un arresto cardiaco provocato da alterazioni metaboliche con ipilimumab e 4 casi di ipertensione¹⁵ in pazienti affetti da melanoma.

Patogenesi

Il pathway connesso ai *checkpoint* immunitari ha un ruolo peculiare nella preservazione dell'integrità tessutale e nella protezione dal danno d'organo indotto da un'eccessiva risposta infiammatoria. Dati preclinici provenienti da studi condotti in modelli murini, hanno confermato come la deplezione genica di PD-1/PDL1 e CTLA-4 si associ allo sviluppo di miocardite e cardiomiopatia dilatativa sostenute, in alcuni casi, da elevati livelli di immunoglobuline di tipo G dirette contro la troponina I miocitaria e la miosina cardiaca¹⁶⁻²⁰. È molto probabile, inoltre, che l'ampio spettro di eventi tossici sia relato alla produzione di cellule T specifiche dirette contro auto-antigeni miocardici e del sistema di conduzione cardiaco, anche se nessun autoanticorpo è stato finora rilevato in vivo in pazienti affetti da miocardite o da altre forme di tossicità cardiaca. L'attivazione T linfocitaria potrebbe essere innescata da antigeni comuni ossia condivisi da cellule tumorali e cellule dei tessuti muscolari e cardiaci, o sostenuta da antigeni diversi ma strutturalmente omologhi (figura 1) come suggerito dagli elevati valori di desmina e troponina rilevati in corso di miocardite immuno-relata. È stato infine ipotizzato un ruolo delle infezioni virali nella stimolazione linfocitaria anche se tale dato non ha ancora trovato conferme nei casi analizzati²¹.

Figura 1. Meccanismo della tossicità cardiaca da immunocheckpoint inhibitor.



Clinica

L'espressione clinica della tossicità immuno-relata è ricca e variegata, sia per quello che riguarda la modalità di presentazione sia per quanto concerne l'entità e l'evoluitività del quadro sintomatologico. Dolore toracico atipico, dispnea, segni di congestione venosa come edemi ed ascite, aritmie e shock cardiogeno sono solo tra i più tipici esempi che rientrano nella più complessa fenomenologia clinica del danno cardiaco immuno-mediato. Dall'analisi dei pochi casi descritti in letteratura è emersa spesso la segnalazione di un evento avverso in pazienti con comorbidità cardiovascolari preesistenti (cardiopatía ischemica, arteriopatia obliterante periferica, cardiomiopatia dilatativa, fibrillazione atriale anamnestica) indicando, forse, una maggiore suscettibilità al danno immunitario in tale contesto. Tale dato necessita tuttavia di solide conferme considerando l'asintomaticità e il buon compenso clinico di tutti i pazienti arruolati negli studi e non giustifica, al momento, l'esecuzione di uno screening cardiologico antecedente l'inizio dell'immunoterapia. È importante sottolineare come la tossicità cardiaca si presenti solo raramente in forma isolata, associandosi nella maggior parte dei casi a tiroidite, uveite, colite, epatite ed ipofisite. Il coinvolgimento di due o più organi è stato riportato nel 7% dei pazienti trattati con ipilimumab e nel 31% di quelli sottoposti a terapia di combinazione ipilimumab/nivolumab²². Dati preliminari sembrano suggerire una correlazione tra l'insorgenza di eventi avversi immuno-mediati ed una migliore e più duratura risposta terapeutica agli inibitori dei *checkpoint* immunitari anche se la fondatezza di tale ipotesi dovrà essere confermata in futuro su casistiche numericamente più ampie.

Diagnosi e terapia

La diagnosi è spesso difficile da effettuare alla luce della mancanza di aspetti clinici, laboratoristici o strumentali peculiari e patognomonici di un danno immuno-mediato. Nei più frequenti casi di miocardite sono state descritte alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche e, in presenza di coinvolgimento del sistema di conduzione, disturbi della ripolarizzazione come allungamento del tratto PR, alterazioni del tratto ST (sovra-sottoslivellamento) ed aritmie. I valori della troponina risultano spesso nei limiti della norma e l'ecocardiogramma può rilevare reperti compatibili con cardiomiopatia dilatativa o deficit più o meno significativi della funzione contrattile ventricolare. Non è stato finora descritto alcun danno coronarico nei casi in cui sia stata eseguita una coronarografia. La diagnosi differenziale deve essere posta con cause infettive (enterovirus, adenovirus, CMV, virus respiratorio sinciziale, parvovirus B19, virus H1N1, HSV6) e tossiche (es. farmaci, alcool)²³⁻²⁶. Il gold standard diagnostico rimane la biopsia endomiocardica che consente di identificare, in accordo con i criteri di Dallas, il tipico infiltrato linfocitario associato o meno a necrosi dei miocardiociti. L'utilizzo sempre crescente dell'immunoistochimica e della PCR ha permesso di migliorare di gran lunga l'accuratezza diagnostica della miocardite superando i limiti intrinseci alla variabilità di interpretazione biotipica interindividuale^{27,28}. Tenendo conto della potenziale evoluzione fatale degli eventi cardiaci è fon-

damentale la collaborazione con uno specialista cardiologo che consenta di instaurare, accanto al trattamento immunosoppressivo, una terapia di supporto adeguata (diuretici, ACE inibitori, beta bloccanti). La gestione iniziale prevede l'utilizzo di terapia corticosteroidica ad alte dosi (metilprednisolone 1-2 mg/Kg/die) riservando l'utilizzo di infliximab o micofenolato ai casi che non presentino un miglioramento clinico nell'arco di 3-4 giorni. •

Bibliografia

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
- Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacol Res* 2012; 65: 9-22.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-44.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109-1.
- Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015; 2015: 794-842.
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8: e53745.
- Geisler BP, Raad RA, Esaian D, Sharon E, Schwartz DR. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 4.
- Laubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 11.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749-55.
- Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 50.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-32.

16. Lucas JA, Menke J, Rabacal WA, Schoen FJ, Sharpe AH, Kelley VR. Programmed death ligand 1 regulates a critical checkpoint for autoimmune myocarditis and pneumonitis in MRL mice. *J Immunol* 2008; 181: 2513-21.
17. 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: 443-52.
18. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291: 319-22.
19. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003; 9: 1477-83.
20. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995; 3: 541-7.
21. Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, Sharpe AH, Lichtman AH. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol* 2012; 188: 4876-84.
22. Hodi SF, Postow MA, Chesney JA, et al. Clinical response, progression-free survival (PFS), and safety in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) vs IPI monotherapy in CheckMate 069 study. *ASCO* 2015; Abstract 9004.
23. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-92.
24. Sagar S, Liu PP, Cooper LTJ. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379: 738.
25. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2073-82.
26. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis: diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 670-80.
27. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526-38.
28. Griffin LD, Kearney D, Ni J, et al. Analysis of formalin-fixed and frozen myocardial autopsy samples for viral genome in childhood myocarditis and dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis using polymerase chain reaction (PCR). *Cardiovasc Pathol* 1995; 4: 3-11.