

Novi antikancerski lekovi koji pojačavaju imuni odgovor na tumorske ćelije i miokarditis

(rad napisan na osnovu: Bonaca MP i saradnici, *Circulation* 2019;140:80-91)

Priredili: Slobodan Obradović¹, Arsen Ristić²

¹Klinika za kardiologiju, VMA Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, ²Klinika za kardiologiju, UKC Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

U poslednjoj deceniji pojavili su se novi antikancerski lekovi, takozvani *immune check point inhibitors* (ICI), koji pojačavaju imuni odgovor na tumor i značajno popravljaju lečenje nekih malignih bolesti. Od 2017 opisan je veći broj bolesnika koji su razvili miokarditis tokom terapije sa ICI¹. Od ovih lekova su najpoznatija antitela na protein inhibitor programirane ćelijske smrti (anti PD1 inhibitori nivolumab, pembrolizumab i cemiplimab), zatim anti-tela na ligand za PD1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) i antitela na antigen na citotoksičnim T limfocitima – 4 (CTLA-4) (ipilimumab). Nivolumab se koristi kod lečenja uznapredovalog melanoma, nemikrocelularnog carcinoma pluća i carcinoma bubrega. Pembrolizumab se koristi kod melanoma. Cemiplimab je registrovan za lečenje uznapredovalog kutanog planocelularnog carcinoma. Atezolizumab se primenjuje kod uznapredovalih urotelnih carcinoma, nemikrocelularnog carcinoma i kod carcinoma dojke u posebnim slučajevima. Avelumab se primenjuje kod Merkelovog carcinoma (redak tumor kože), urotelnih i bubrežnih uznapredovalih carcinoma. Durvalumab se koristi kod ne-sitnoćelijskog carcinoma pluća. Iplimumab se koristi u lečenju melanoma, carcinoma pluća i urotelnih carcinoma. 2017 su Johnson i saradnici (2) opisali dva slučaja fulminantnog miokarditisa kod bolesnika koji su primali kombinaciju ICI.

Najveća serija ovih bolesnika, njih 35 je prikazano kroz multicentrični registar 8 centara³ tokom perioda 2013-2017. Miokarditis je dijagnostikovao u proseku 30 dana nakon uvođenja ICI a MACE (definisan kao kardiovaskularni smrtni ishod, srčani zastoj, kardiogeni šok ili AV blok visokog stepena) se desio kod 16 bolesnika (46%). Kombinovana terapija sa dva ICI i dijabetes su bili povezani sa većom učestalošću značajnih kardioloških neželjenih događaja (Mahmood i saradnici).

Miokarditis se može manifestovati kod bolesnika sa malignom bolešću vrlo nespecifično, dispnejom, palpitacijama, bolom u grudima, simptomima i znacima srčane slabosti, sve do kardiogenog šoka. Bolesnici mogu imati povišen troponin, i merenje troponina se predlaže u slučaju sumnje na miokarditis, a u slučaju da je to nedostupno može poslužiti CK-MB ili natriuretični peptidi. Treba znati da bolesnici sa malignim bolestima mogu imati više razloga i za simptome i za porast biomarkera. U

EKG-u se sreću često vrlo nespecifične promene, PR segmenta, ST segmenta, aritmije, poremećaji sprovođenja, i generalno promene u EKG-u. Ukoliko su nove, govore u prilog miokarditisa.

Ehokardiografski pregled je obično prvi i najjednostavniji, i na njemu se mogu zapaziti globalni i segmentni poremećaji kontraktlnosti, a kod dužeg trajanja simptoma i dilatacija srčanih šupljina. Magnetna rezonanca srca je pregled izbora za postavljanje dijagnoze akutnog miokarditisa. Na MR srca se može videti edem tkiva, hiperemija, perikarditis, fibroza, poremećena funkcija miokarda. Ponekad je potrebno uraditi i pozitronsku emisiju tomografiju da bi se dokazala inflamacija u miokardu.

Definitivna dijagnoza miokarditisa podrazumeva 3 mogućnosti:

- prva je patohistološka dijagnoza dobijena uzorkom tkiva miokarda bilo autopsijom ili endomiokardnom biopsijom,
- druga mogućnost je nalaz na MR srca uz pozitivnu kliničku sumnju i povišen troponin ili EKG promene,
- treća mogućnost je ehokardiografski utvrđen poremećaj kontraktlnosti uz isključenje akutnog koronarnog sindroma, stress kardiomiopatije i sepse.

Uz ehokardiografske promene moraju biti prisutni i simptomi bolesti, porast troponina, promene u EKG-u i koronarografski nalaz koji isključuje koronarnu bolest kao uzrok promena na ehokardiografiji. Nepotpuni kriterijumi za definitivni miokarditis su ili verovatni, ili mogući miokarditis. Po svom toku ovi miokarditisi mogu biti fulminantni u smislu hemodinamske ili električne nestabilnosti, klinički značajni i subklinički. Kod dijagnostičkog algoritma za miokarditise, treba imati u vidu da je dijagnoza miokarditisa na neki način dijagnoza isključenja drugih mogućih uzroka, pa u toj hijerarhiji je potrebno prvo isključiti ishemijsku bolest srca.

U smislu boljeg otkrivanja miokardita vezanog za antikancerske lekove, jako je važno pre uključenja u studiju imati objektivne preglede, EKG, ehokardiografski pregled i biomarkere, i oni se mogu periodično meriti tokom studije da bi se uočile subkliničke forme miokarditisa kao i evolucija bolesti. U slučaju primene lekova za koje se zna da mogu izazvati miokarditis, potrebno je imati algoritme za primenu MR srca i endomiokardne biopsije, kao i holter-monitoring tih pacijenata.

Literatura

1. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem J-E, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140:81-90.
2. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-1755.
3. Mahmood SS, Fradlay MG, Cohen VJ, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-1764.