

МИОКАРДИТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО С ИМУННИ ЧЕКПОЙНТ ИНХИБИТОРИ

К. Разложка^{1, 2}, К. Господинов^{1, 2}, В. Гицов^{1, 2}, С. Тишева-Господинова^{1, 2}

¹Клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, Медицински университет – Плевен

MYOCARDITIS IN TREATMENT WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICI)

K. Razlozhka^{1, 2}, K. Gospodinov^{1, 2}, V. Gitsov^{1, 2}, S. Tisheva-Gospodinova^{1, 2}

¹Clinic of Cardiology of UMHAT ‘Dr Georgi Stranski’ – Pleven

²Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology of MU – Pleven

Резюме. Пациентите с карцином имат множество етиологични фактори за развитие на миокардит. Класическата или конвенционална химиотерапия, лъчетерапията и по-скоро имунотерапията са описани като възможни етиологични причини за миокардит. Освен това пациентите с рак са имunosupресирани и по-податливи на бактериални и вирусни инфекции, които могат да причинят миокардит. Целта на този обзор е да се разгледат множеството възможни причини за миокардит при раково болни. Специален акцент е поставен върху миокардита, индуциран от имунни чекпойнт инхибитори (ICI). ICI миокардитът обикновено засяга пациенти мъже над 50-годишна възраст, които се лекуват за рак на белия дроб, меланом или бъбречно-клетъчен карцином и имат редица съпътстващи заболявания. Клиничните прояви се проявяват рано с повишен тропонин и промени в електрокардиограмата. Процентът на смъртност е висок. Лечението се състои в прекъсване на причиняващия ICI и кортикостероидна терапия. Разгледан е миокардит, причинен от циклофосфамид, антрациклини, 5-флуороурацил, цисплатин, карбоплатин, протеазомни инхибитори, имуномодулатори, тирозин киназни инхибитори и лъчетерапия.

Ключови думи: миокардит; химиотерапия; имунотерапия

Адрес за кореспонденция: д-р Калина Разложка, e-mail: krazlozhka@gmail.com

Abstract. Patients with cancer have multiple etiological factors for the development of myocarditis. Classical or conventional chemotherapy, radiotherapy and, more recently, immunotherapy have been described as possible etiological causes of myocarditis. In addition, patients with cancer are immunosuppressed and more susceptible to bacterial and viral infections that can cause myocarditis. This review discusses the many possible causes of myocarditis in patients with cancer. Special emphasis is placed on myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors (ICI). ICI myocarditis usually affects male patients over 50 years of age who are being treated for lung cancer, melanoma or renal cell carcinoma and have multiple comorbidities. Clinical manifestations occur early, with elevated troponin and electrocardiogram changes. The mortality rate is high. Treatment consists of discontinuation of the causative ICI and corticosteroid therapy. Myocarditis caused by cyclophosphamide, anthracyclines, 5-fluorouracil, cisplatin, carboplatin, proteasome inhibitors, immunomodulators, tyrosine kinase inhibitors, and radiotherapy was also reviewed.

Key words: myocarditis; chemotherapy; immunotherapy

Address for correspondence: Kalina Razlozhka, e-mail: krazlozhka@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Методите за лечение в онкологията най-общо се делят на химио- и лъчетерапия, таргетна, имунна и хормонална терапия, трансплантация на стволови клетки, както и хирургично лечение. Всички видове противотуморна медикаментозна терапия имат кардиотоксични ефекти, които могат да се групират в 5 основни групи [1]:

1. Сърдечна дисфункция, свързана с терапията на рака (CTRCD)

• Симптомна CTRCD (сърдечна недостатъчност)

– много тежка – сърдечна недостатъчност, изискваща инотропна поддръжка, механична циркулаторна подкрепа или обмисляне на сърдечна трансплантация;

– тежка – хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност;

– умерена – необходимост от амбулаторна интензификация на необходимата терапия;

– лека – леки симптоми на сърдечна недостатъчност, без необходимост от интензификация на терапията.

• Асимптомна CTRCD

– тежка – нова редукция във фракцията на изтласкване на лявата камера до > 40%;

– умерена – нова редукция във фракцията на изтласкване на лявата камера с поне 10 процентни пункта до фракция 40-49% **или** нова редукция във фракцията на изтласкване на лявата камера под 10 процентни пункта до фракция 40-49% **и** едно от следните: нов относителен спад на глобалния лонгитудинален стрейн с поне 15% в сравнение с изходните стойности или ново покачване на сърдечните биомаркери;

– лека – фракция на изтласкване на лявата камера поне 50% **и** нов относителен спад на глобалния лонгитудинален стрейн с поне 15% от изходните стойности и/или ново покачване на сърдечните биомаркери.

2. ICI-индуциран миокардит

3. Съдова токсичност – асимптомна и симптоматична

4. Артериална хипертония

5. Сърдечни аритмии – удължаване на QT-сегмента, брадикардия, надкамерна тахикардия, камерни аритмии, предсърдно мъждене.

Лъчелечението също може да доведе до изява на сърдечносъдова патология, вкл. коронарна болест, фиброзни изменения на перикарда, миокарда, клапния апарат, кардиомиопатии, аритмии [1].

Сърдечносъдова токсичност (cancer treatment related-cardiovascular toxicity – CTR-CVT) може да причини сърдечна недостатъчност и кардиомиопа-

INTRODUCTION

Treatment methods in oncology are generally divided into chemotherapy and radiotherapy, targeted, immune and hormonal therapy, stem cell transplantation, and surgical treatment. All types of antitumor drug therapy have cardiotoxic effects, which can be grouped into 5 main groups [1]:

1. Cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD)

• Symptomatic CTRCD (heart failure)

– Very severe – heart failure requiring inotropic support, mechanical circulatory support, or consideration of heart transplantation

– Severe – hospitalization for heart failure

– Moderate – need for outpatient intensification of necessary therapy

– Mild – mild symptoms of heart failure, no need for intensification of therapy

• Asymptomatic CTRCD

– Severe – new reduction in left ventricular ejection fraction to below 40%

– Moderate – new reduction in left ventricular ejection fraction by at least 10 percentage points to a fraction of 40-49% or new reduction in left ventricular ejection fraction below 10 percentage points to a fraction of 40-49% and one of the following: new relative decrease in global longitudinal strain by at least 15% compared to baseline or new elevation in cardiac biomarkers

– Mild – left ventricular ejection fraction at least 50% and a new relative decrease in global longitudinal strain of at least 15% from baseline and/or a new increase in cardiac biomarkers.

2. ICI-induced myocarditis

3. Vascular toxicity

– asymptomatic vascular toxicity

– symptomatic vascular toxicity

4. Arterial hypertension

5. Cardiac arrhythmias – QT prolongation, bradycardia, supraventricular tachycardia, ventricular arrhythmias, atrial fibrillation

Radiation therapy can also lead to the manifestation of cardiovascular pathology, including coronary disease, fibrotic changes in the pericardium, myocardium, valvular apparatus, cardiomyopathies, arrhythmias [1].

тии – CTRCD, както и миокардит, перикардит, ритъм-проводна патология, удължаване на QTc-интервала, артериална хипертония, съдова токсичност и клапни сърдечни заболявания. Рискът от развитие на CTR-CVT е динамична променлива, влияеща се от фактори като вид, доза, честота и продължителност на противотуморната терапия, както и от индивидуални характеристики, напр. възраст, анамнеза за предходна сърдечносъдова патология или рискови фактори, провеждано в миналото кардиотоксично лечение. Известно е, че абсолютният риск от CTR-CVT при конкретния пациент зависи от базалния такъв и се променя с времето под влияние на прилаганите кардиотоксични терапии. Всички тези факти категорично демонстрират трудната оценки и проследяването на усложненията и терапевтичните ефекти при тези болни [1].

Най-сериозните прояви на кардиотоксичност в резултат на прилагането на химиотерапевтици се свързва с комбинираната терапия с ICI.

Те блокират нормалната супресия на контрарегулаторните T-клетки и водят до потенциално фатално мултиорганно възпаление, включително засягащо сърцето и кръвоносните съдове [1, 2].

Имунните чекпойнт-инхибитори (ICI) са вид противотуморна терапия, целяща блокирането на различни чекпойнт-белтъци, сред които:

- PD-1 (programmed cell death protein 1) – техни инхибитори са Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab
- CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) – Ipilimumab;
- PD-L1 (programmed cell death ligand 1) – Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab;
- LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) – Relatlimab [3-5].

Основни индикации за употребата на ICI са:

- **Меланом**
 - при нерезектабилна или метастатична меланом - anti-PD-1 или комбинация от anti-PD-1+anti-CTLA-4
 - адювантна терапия след резекция
- **Недобрноклетъчен белодробен карцином (NSCLC)**
 - Първа линия при метастатичен NSCLC – PD-L1
 - Трети стадий нерезектабилен карцином – Durvalumab след химиотерапия
 - Втора линия след неуспех на лечение с платина
 - Бъбречен карцином - първа линия при напреднал бъбречен карцином – комбинирана терапия Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib
- **Уротелен карцином**

Cancer treatment-related cardiovascular toxicity (CTR-CVT) can cause heart failure and cardiomyopathies – CTRCD, as well as myocarditis, pericarditis, conduction abnormalities, QTc prolongation, hypertension, vascular toxicity and valvular heart disease. The risk of developing CTR-CVT is a dynamic variable, influenced by factors such as type, dose, frequency and duration of anticancer therapy, as well as individual characteristics, e.g. age, history of previous cardiovascular pathology or risk factors, and previous cardiotoxic treatment. It is known that the absolute risk of CTR-CVT in a particular patient depends on the baseline risk and changes over time under the influence of the applied cardiotoxic therapies. All these facts categorically demonstrate the difficulty of assessing and monitoring complications and therapeutic effects in these patients [1].

The most serious manifestations of cardiotoxicity resulting from the use of chemotherapeutic agents are associated with combination therapy with ICI.

They block the normal suppression of counterregulatory T cells and lead to potentially fatal multi-organ inflammation, including affecting the heart and blood vessels [1, 2].

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are a type of antitumor therapy that aims to block various checkpoint proteins, including:

- PD-1 (programmed cell death protein 1) – their inhibitors are Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab
- CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) - Ipilimumab
- PD-L1 (programmed cell death ligand 1) – Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab
- LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) – Relatlimab [3-5].

Main indications for the use of ICI are:

- **Melanoma**
 - in unresectable or metastatic melanoma – anti-PD-1 or a combination of anti-PD-1+anti-CTLA-4
 - adjuvant therapy after resection
- **Non-small cell lung cancer (NSCLC)**
 - First-line in metastatic NSCLC – PD-L1
 - Stage 3 unresectable carcinoma – Durvalumab after chemotherapy
 - Second line after failure of platinum treatment
 - Renal carcinoma – first line in advanced renal cell carcinoma – combination therapy Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib.
- **Urothelial carcinoma**

– Метастатична болест
– Адювантна терапия след цистектомия – Nivolumab

• **Сквамозно-клетъчен карцином на главата и шията**

• **Гастроинтестинални неоплазми**
– Колоректален карцином – Pembrolizumab като първа линия

– Езофагеален и стомашен карцином – PD-1 инхибитори се използват в случаи на напреднал карцином или метастатична болест или като адювантна терапия след химиотерапия

• **Хепатоцелуларен карцином**
Първа линия е комбинация от Atezolizumab + Bevacizumab

Втора линия – Nivolumab, Pembrolizumab

• **Карцином на млечната жлеза**
– При тройно негативен карцином на млечната жлеза

+ PD-L1 позитивен -> Pembrolizumab + химиотерапия

+ неoadювантна + адювантна терапия с Pembrolizumab

• **Гинекологични злокачествени заболявания**
– Рак на маточната шийка – Pembrolizumab

– Ендометриален рак

• **Хематологични неоплазми**
– Класически Ходжкинов лимфом – Nivolumab или Pembrolizumab

– Първична медиастинална В-клетъчна лимфома

• **Неоплазми на кожата**

– Меркел клетъчен карцином

– Сквамозен карцином

– Базалноклетъчен карцином

Противопоказания за прилагането на ICI включват активно аутоимунно заболяване, трансплантация на орган, анамнеза за тежки имуно-медиирани странични реакции, предшестваш миокардит или тежка интерстициална белодробна болест [6-10].

Миокардитът е тежко усложнение, наблюдаващо се най-често в резултат на прилагането на инхибитори на имунната контролна точка (immune checkpoint inhibitors, ICI), но освен това, може да бъде последица на лечението с всяка една терапия, модулираща имунната система [11-13]. Инхибиторните рецептори върху Т-лимфоцитите (CTLA4, PD-1) и лигандите на програмираната клетъчна смърт (PD-L1) върху таргетните тъкани си взаимодействат с цел изключване на имунната активация – това е процес на нормална авторегулация [14]. Туморните клетки водят до up-регулация на тези лиганди с цел да се „скрият“ от разпознаване от страна на имунната система. Антитела към инхибиторните рецептори или лиганди могат да предизвикат отговор в организма, но също така и имунна атака

– Metastatic disease

– Adjuvant therapy after cystectomy – Nivolumab

• **Squamous cell carcinoma of the head and neck**

• **Gastrointestinal neoplasms**
– Colorectal carcinoma – Pembrolizumab as first line

– Oesophageal and gastric carcinoma – PD-1 inhibitors are used in cases of advanced carcinoma or metastatic disease or as adjuvant therapy after chemotherapy

• **Hepatocellular carcinoma**
First line is a combination of Atezolizumab + Bevacizumab

Second line – Nivolumab, Pembrolizumab

• **Breast cancer**
– In triple negative breast cancer
+ PD-L1 positive -> Pembrolizumab + chemotherapy

+ neoadjuvant + adjuvant therapy with Pembrolizumab

• **Gynecological malignancies**
– Cervical cancer – Pembrolizumab
– Endometrial cancer

• **Haematological neoplasms**
– Classical Hodgkin's Lymphoma – Nivolumab or Pembrolizumab

– Primary mediastinal B-cell lymphoma

• **Skin neoplasms**
– Merkel cell carcinoma
– Squamous cell carcinoma
– Basal cell carcinoma

Contraindications to the use of ICI include active autoimmune disease, organ transplantation, history of severe immune-mediated adverse reactions, prior myocarditis, or severe interstitial lung disease [6-10].

Myocarditis is a serious complication most commonly seen with immune checkpoint inhibitors (ICI), but can also be a consequence of treatment with any immune-modulating therapy [11-13]. Inhibitory receptors on T lymphocytes (CTLA4, PD-1) and programmed cell death ligands (PD-L1) on target tissues interact to shut down immune activation, a process of normal autoregulation [14]. Tumor cells up-regulate these ligands to “hide” from recognition by the immune system. Antibodies to inhibitory receptors or ligands can trigger

срещу собствени тъкани, експресиращи PD-L1, вкл. миоцити, ендотелни клетки, черен дроб, щитовидна жлеза, панкреас, скелетни мускули, кожа. Честотата на ICI-свързания миокардит в литературата се оценява < 0.5% и се среща по-често при моноклонална терапия, насочена срещу PD-1 в сравнение с CTLA-4 [15]. Важно е да подчертаем че миокардитът, свързан с приложението на ICI може да се развие скоро след приложението на ICI [11, 16, 17]. Развива се предимно през първите 12 седмици от лечението, но е възможна и изява след 20-ата седмица. Освен прилагане на комбинирана ICI терапия, други състояния и предпоставки за развитие на ICI-асоцииран миокардит са комбинирането на ICI с други кардиотоксични терапии, анамнеза за други ICI-свързани несърдечни прояви или анамнеза за предшестваща CTRCD или CVD [18, 19]. При всички пациенти, започващи лечение с ICI, трябва да се проведат ЕКГ и изследване на тропонин преди началото на терапията [20-24]. При високорисковите пациенти се препоръчва и начално двуразмерно ехокардиографско изследване. След като веднъж е започната терапията с ICI, следва да се проследяват ЕКГ, както и стойностите на тропонин и натриуретичните пептидни [11, 24-26].

Наличните към момента данни в литературата съобщават, че само тежки случаи на ICI-миокардит са докладвани и съобщавани [11, 27]. Ранни литературни данни също така предполагат, че ICIs може да са свързани с други сърдечносъдови имунно-медиирани състояния, вкл. перикардит и васкулит [11, 28]. Такоцубо-синдром, който може да наподобява миокардит, също е съобщаван като последица от лечението с ICI [11, 29]. Проявата на други придружаващи имунно-медиирани странични ефекти на терапията (особено миозит и миастения гравис) заедно с ICI-асоцииран миокардит допълнително повишава suspectията за ICI-асоцииран миокардит [11, 30].

Диагнозата на ICI-асоцииран миокардит в началото се основава на наличието на симптоми, новоизявено повишаване на тропонин, както и новопоявили се ЕКГ аномалии (атриовентрикуларни или вътрекамерни проводни нарушения, брадикардия, тахикардии) [17, 31]. При всички пациенти със съмнение за ICI-индуциран миокардит се препоръчва провеждането на трансторакална ехокардиография (ТТЕ), сърдечен ядреномагнитен резонанс – ЯМР (CMR) или позитронно-емисионна КТ томография (PET-CT).

Клинична симптоматика

Клиничният синдром, свързан с миокардит, е широк и може да обхваща спектър от симптоми, включително палпитации, болка в гърдите, остра или хронична сърдечна недостатъчност, както и на-

a response in the body, but also an immune attack against self-tissues expressing PD-L1, including myocytes, endothelial cells, liver, thyroid gland, pancreas, skeletal muscle, and skin. The incidence of ICI-associated myocarditis in the literature is estimated to be < 0.5% and occurs more frequently with monoclonal therapy targeting PD-1 than CTLA-4 [15]. It is important to emphasize that myocarditis associated with ICI administration can develop soon after ICI administration [11, 16, 17]. It develops predominantly during the first 12 weeks of treatment, but it is also possible to occur after week 20. In addition to the use of combination ICI therapy, other conditions and prerequisites for the development of ICI-associated myocarditis are the combination of ICI with other cardiotoxic therapies, a history of other ICI-associated noncardiac events, or a history of prior CTRCD or CVD [18, 19]. All patients starting ICI therapy should have an ECG and troponin test performed before starting therapy [20-24]. In high-risk patients, an initial two-dimensional echocardiographic examination is also recommended. Once ICI therapy is initiated, ECG monitoring, as well as troponin and natriuretic peptide levels, should be performed [11, 24-26].

Current literature data suggest that only severe cases of ICI-associated myocarditis have been reported [11, 27]. Early literature data also suggest that ICIs may be associated with other cardiovascular immune-mediated conditions, including pericarditis and vasculitis [11, 28]. Takotsubo syndrome, which may mimic myocarditis, has also been reported as a consequence of ICI treatment [11, 29]. The occurrence of other concomitant immune-mediated side effects of therapy (particularly myositis and myasthenia gravis) in conjunction with ICI-associated myocarditis further raises the suspicion of ICI-associated myocarditis [11, 30].

The diagnosis of ICI-associated myocarditis is initially based on the presence of symptoms, new-onset troponin elevations, and new-onset ECG abnormalities (atrioventricular or intraventricular conduction abnormalities, bradycardia, tachyarrhythmias) [17, 31]. Transthoracic echocardiography (TTE), cardiac magnetic resonance imaging (CMR), or positron emission tomography (PET) is recommended for all patients with suspected ICI-induced myocarditis.

CLINICAL SYMPTOMS

The clinical syndrome associated with myocarditis is broad and can encompass a spectrum of symptoms, including palpitations, chest pain, acute or chronic heart failure, and findings including pericarditis and pericardi-

ходки, включващи перикардит и перикарден излив. Освен това, миокардитът може да се прояви бавно с лека степен на камерна дисфункция.

Повишения на биомаркерите

Биомаркерите, които могат да бъдат полезни за диагностицирането на миокардит, включват маркери за миокардна некроза – сърдечен тропонин, креатинин киназа МВ (СК-МВ) или обща креатинин киназа (СК).

Тропонинът е предпочитаният биомаркер, особено при придружаващи състояния, където съпътстващ миозит може да доведе до значително повишаване на СК, изоформите ѝ и дори на тропонин Т. В този случай тропонин I би бил най-специфичният биомаркер за миокардно увреждане. Като цяло сърдечните тропонини са предпочитаните биомаркери за миокардна увреда. Важно е да се подчертае, че повишаването на този маркер може да се обуслови от широк спектър патологични състояния, голям брой екстракардиални! СК-МВ трябва да се използва, ако те не са налични, а общата СК може да се използва при липса на СК-МВ и тропонин [11].

Натриуретичните пептиди могат да бъдат полезни по отношение на оценка на стреса върху камерната стена. Те, обаче, трябва да се интерпретират с повишено внимание при миокардит, причинен от ICI, тъй като могат да бъдат повишени директно чрез възпалителни пътища дори при нормално налягане на пълнене [11, 32-34].

Електрокардиографски промени

Електрокардиографските (ЕКГ) промени могат да се използват за подкрепа или потвърждаване на диагнозата миокардит. ЕКГ промените трябва да са динамични във времето в съответствие с началото на миокардита. Възможните промени са разнообразни, вкл. аритмия, ST-T аномалии, промени в PR сегмента или новоизявени аритмии (напр. нов сърдечен блок или ектопия). ЕКГ находките, диагностични за алтернативна диагноза (напр. елевация на ST-сегмента в контекста на известен остър коронарен синдром), не трябва да се считат за промени, съответстващи на миокардит, без подходящо изследване. Пациентите могат проявят редица аритмии, вкл. предсърдна тахиаритмия, камерни екстрасистоли и камерна тахикардия. Брадиаритмия и сърдечен блок са описани и при инфекциозен (напр. Лаймска болест), и при имунно-медиран миокардит [11, 35, 36].

Образна диагностика

Ехокардиографията е образно изследване от първа линия за оценка на сърдечната функция. Ехокардиографската находка може да включва ди-

al effusion. In addition, myocarditis may present slowly with mild ventricular dysfunction.

Biomarker elevations

Biomarkers that may be useful for diagnosing myocarditis include markers of myocardial necrosis – cardiac troponin, creatine kinase MB (CK-MB) or total creatine kinase (CK).

Troponin is the preferred biomarker, especially in concomitant conditions where concomitant myositis can lead to significant elevations of CK, its isoforms and even troponin T. In this case, troponin I would be the most specific biomarker for myocardial injury. In general, cardiac troponins are the preferred biomarkers for myocardial injury. It is important to emphasize that elevation of this marker can be caused by a wide range of pathological conditions, many extracardiac! CK-MB should be used if these are not available, and total CK can be used in the absence of CK-MB and troponin [11].

Natriuretic peptides may be useful in assessing ventricular wall stress. However, they should be interpreted with caution in ICI-induced myocarditis, as they may be directly elevated by inflammatory pathways even in the presence of normal filling pressures [11, 32-34].

Electrocardiographic changes

Electrocardiographic (ECG) changes can be used to support or confirm the diagnosis of myocarditis. ECG changes should be dynamic over time consistent with the onset of myocarditis. Possible changes are diverse, including arrhythmia, ST-T abnormalities, PR segment changes, or new-onset arrhythmias (e.g., new heart block or ectopy). ECG findings diagnostic of an alternative diagnosis (e.g., ST segment elevation in the context of a known acute coronary syndrome) should not be considered as changes consistent with myocarditis without appropriate investigation. Patients may present with a variety of arrhythmias, including atrial tachyarrhythmias, ventricular extrasystoles, and ventricular tachycardia. Bradyarrhythmias and heart block have been described in both infectious (e.g., Lyme disease) and immune-mediated myocarditis [11, 35, 36].

Imaging diagnostics

Echocardiography is the first-line imaging test for assessing cardiac function. Echocardiographic findings may include diffusely impaired left ventricular systolic

фузно нарушена систолна функция на лявата камера, аномалии в сегментната кинетика на стените и промяна в сферичността на камерата [11, 37]. Пациентите, представящи се остро, може да имат нормални сърдечни размери; неблагоприятното ремоделиране и дилатация са присъщи за по-хроничен процес [11, 38]. В острата фаза са описани също увеличена дебелина на стената, перикарден излив и аномалии в стреса на стената. Ехокардиографията не е специфична за миокардит и не е чувствителна в случаите, когато систолната функция е относително запазена [11, 39, 40].

Ехокардиографията може да покаже миокарден едем, без да се наблюдава камерна дилатация. В началото може да не се наблюдава сигнификантно намаление на LVEF (фракция на изтласкване на лявата камера).

До момента провеждани проучвания на ранно настъпващите миокардни промени при провеждане на химиотерапия показват, че промени в миокардната деформация предшестват значими промени в LVEF. Използвайки тъканен доплер strain методиката, пиковият лонгитудинален стрейн най-достоверно показва ранни миокардни промени при прилагане на кардиотоксична терапия, а при използване на speckle tracking ехокардиография, пиковият систолен глобален лонгитудинален стрейн (GLS) е най-добрият показател. Установяване на 10-15% ранна редукция на GLS при speckle tracking ехокардиография е най-полезният и достоверен параметър за предсказване прояви на кардиотоксичност, дефинирана като спад във фракцията на изтласкване на лявата камера или сърдечна недостатъчност [41].

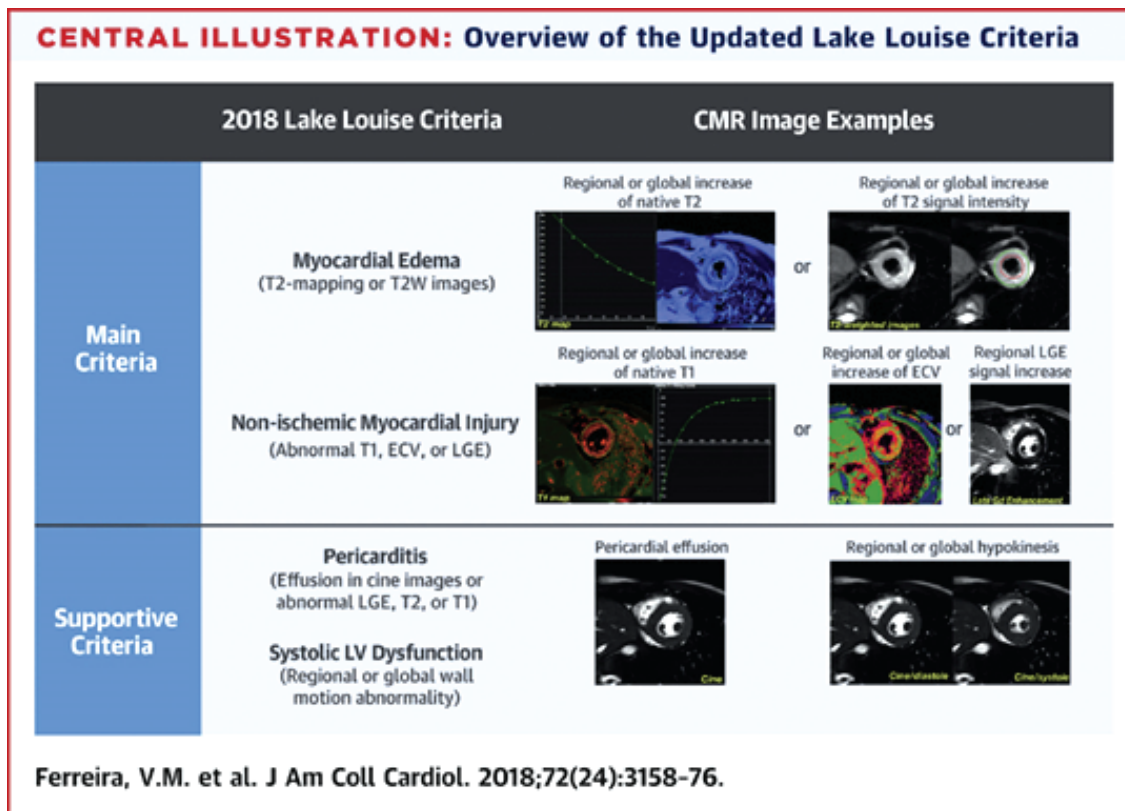
Сърдечният ядреномагнитен резонанс (ЯМР) е предпочитаният метод за образна диагностика на миокардит, предлагащ няколко различни предимства пред ехокардиографията. Основната сила на ЯМР е в техниките за характеризирание на тъканите, които могат да се използват като показател за миокардно увреждане [11, 42, 43]. Комбинацията показатели от ЯМР е наречена *Критерии от Lake Louise за диагностика на остър миокардит* (фиг. 1) [11, 44]. Като главни критерии те приемат миокардния оток и неischemичната миокардна увреда. Като допълнителни критерии са изведени наличието на придружаващ перикардит, систолната левокамерна дисфункция. След публикуването на тези критерии е постигнат значителен напредък в използването на количествени техники за характеризирание на тъканите, като T1 и T2 картографиране и изчисляване на извънклетъчната обемна фракция. Други методи за образна диагностика могат да бъдат полезни при преценка дали даден случай представлява миокардит – напр. някои методи на ядрена медицина, в т.ч. радионуклидна вентрикулография, могат да потвърдят систолна дисфункция на лявата камера.

function, abnormalities in segmental wall kinetics, and changes in ventricular sphericity [11, 37]. Patients presenting acutely may have normal cardiac dimensions; adverse remodeling and dilatation are characteristic of a more chronic process [11, 38]. Increased wall thickness, pericardial effusion, and wall stress abnormalities have also been described in the acute phase. Echocardiography is not specific for myocarditis and is not sensitive in cases of, when systolic function is relatively preserved [11, 39, 40].

Echocardiography may show myocardial edema without ventricular dilatation. Initially, there may not be a significant decrease in LVEF (left ventricular ejection fraction).

Studies of early myocardial changes during chemotherapy have shown that changes in myocardial deformation precede significant changes in LVEF. Using tissue Doppler strain, peak longitudinal strain is the most reliable indicator of early myocardial changes during cardiotoxic therapy, and using speckle tracking echocardiography, peak systolic global longitudinal strain (GLS) is the best indicator. Detection of a 10-15% early reduction in GLS on speckle tracking echocardiography is the most useful and reliable parameter for predicting cardiotoxicity, defined as a decrease in left ventricular ejection fraction or heart failure [41].

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is the preferred imaging modality for myocarditis, offering several distinct advantages over echocardiography. The main strength of MRI lies in its tissue characterization techniques, which can be used as an indicator of myocardial damage [11, 42, 43]. The combination of MRI findings is called the *Lake Louise Criteria for the Diagnosis of Acute Myocarditis* (Fig. 1) [11, 44]. They include myocardial edema and nonischemic myocardial injury as primary criteria. Additional criteria include the presence of accompanying pericarditis and left ventricular systolic dysfunction. Since the publication of these criteria, significant progress has been made in the use of quantitative techniques for tissue characterization, such as T1 and T2 mapping and calculation of extracellular volume fraction. Other imaging modalities may be useful in assessing whether a case is myocarditis – e.g., some nuclear medicine modalities, including radionuclide ventriculography, can confirm left ventricular systolic dysfunction.



Фиг. 1. Модифицирани критерии на Lake Louise за поставяне на диагноза миокардит при ЯМР изследване [45]

Fig. 1. Modified Lake Louise criteria for diagnosing myocarditis on MRI [45]

Позитрон-емисионната томография, използваща традиционната 18-флуорозехозиглюкоза, се прилага при определени обстоятелства, за да се предоставят данни в подкрепа на възпалението особено при пациенти, неподходящи за ЯМР, или когато резултатите от ЯМР са съмнителни [11, 46]. Изключително важно е да се използват подходящи протоколи за установяване на сърдечно възпаление с 18-часово гладуване, без прием на въглехидрати, за да се избегнат фалшивоположителни резултати. В момента се оценяват по-нови маркери за възпаление. ЯМР показва широко разпространено възпаление [47].

Ендомиокардна биопсия може да се проведе при подозирана диагноза, без да може същата да се потвърди от проведените неинвазивните образни изследвания. При биопсия се наблюдава обилна инфилтрация с лимфоцити (CD4+ и CD8+ Т-лимфоцити), както и CD68+ макрофаги. Диагнозата за настъпил миокардит в резултат на лечение с ICI трябва да се подозира винаги при данни за остро настъпила сърдечна увреда при тези пациенти [15].

За поставяне на клинична диагноза (след изключване на остър коронарен синдром – ОКС, и остър инфекциозен миокардит) е необходимо отчитане на сигнификантно ново нарастване на сърдечния тропонин, в сравнение с изходните изследвани

Positron emission tomography using conventional 18-fluorodeoxyglucose is used in certain circumstances to provide data supporting inflammation, particularly in patients who are not suitable for MRI or when MRI findings are equivocal [11, 46]. It is essential to use appropriate protocols to detect cardiac inflammation with an 18-hour fast, without carbohydrate intake, to avoid false positive results. Newer markers of inflammation are currently being evaluated. MRI shows widespread inflammation [47].

Endomyocardial biopsy may be performed if the diagnosis is suspected but not confirmed by noninvasive imaging. Biopsy shows extensive lymphocyte infiltration (CD4+ and CD8+ T lymphocytes) and CD68+ macrophages. The diagnosis of ICI-induced myocarditis should always be suspected in these patients with evidence of acute cardiac injury [15].

For a clinical diagnosis (after excluding acute coronary syndrome (ACS) and acute infectious myocarditis), a significant new increase in cardiac troponin is required, compared to baseline values, as well as meeting 1 major or 2 minor criteria:

стойности, както и покриване на 1 голям или 2 малки критерия:

– Голям критерий – CMR диагностика за остър миокардит (модифицирани критерии на Lake-Louise).

• Малки критерии:

– клинични признаци (вкл. умора, миалгии, гръдна болка, диплопия, птоза, задух, ортопнея, оток по долните крайници, сърцебиене, световъртеж, синкоп, мускулна слабост, кардиогенен шок);

– камерна аритмия и/или ново проводно нарушение;

– редукция на систолната функция на лявата камера със или без регионални аномалии в движението на стената;

– други имуносвързани нежелани събития – напр. миозит, миопатия, миастения гравис;

– CMR, отговарящ на някои, но не на всички модифицирани критерии на Lake-Louise.

Категории миокардит [2, 34]

– Major criterion – CMR diagnosis for acute myocarditis (modified Lake-Louise criteria).

• Minor criteria:

– clinical signs (including fatigue, myalgias, chest pain, diplopia, ptosis, shortness of breath, orthopnoea, lower extremity edema, palpitations, dizziness, syncope, muscle weakness, cardiogenic shock);

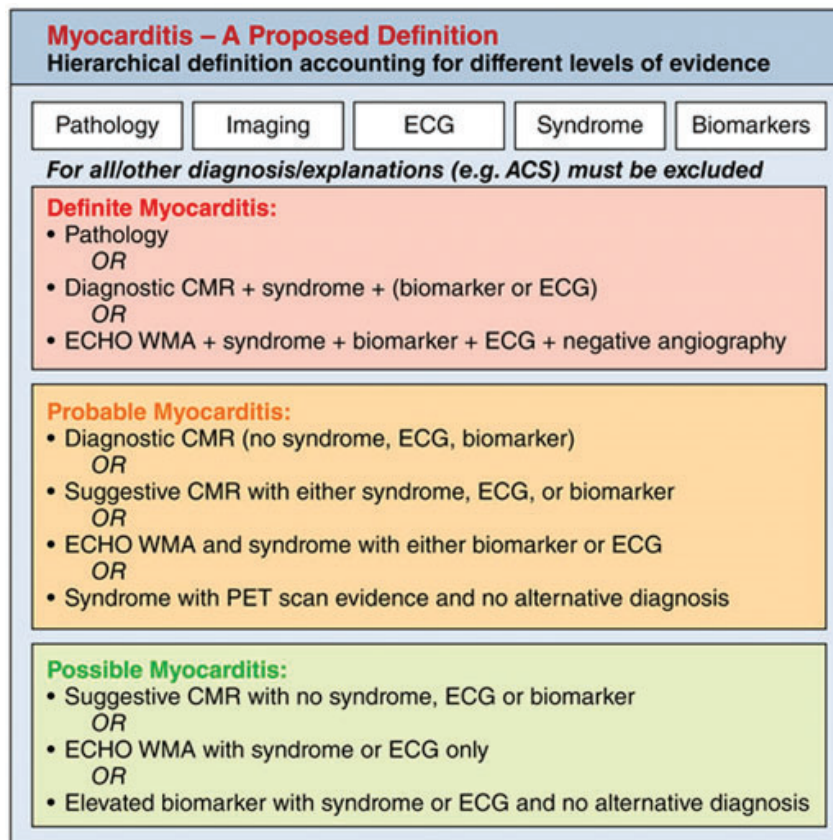
– ventricular arrhythmia and/or new conduction disorder;

– reduction of left ventricular systolic function with/without regional wall motion abnormalities

– other immune-related adverse events – e.g. myositis, myopathy, myasthenia gravis

– CMR meeting some but not all of the modified Lake-Louise criteria.

Categories of myocarditis [2, 34]



Съкращения // Abbreviations: ACS – остър коронарен синдром/acute coronary syndrome; AMICI – остър миокардит, свързан с ICI/acute myocarditis associated with ICI; AHF – остра сърдечна недостатъчност/acute heart failure; AV – атриовентрикуларна/atrioventricular; AF – предсърдно мъждене/atrial fibrillation; Bm – биомаркери/biomarkers; CMR – сърдечно-магнитен резонанс/cardiac magnetic resonance imaging; EKG/ECG – електрокардиограма/electrocardiogram; EMB – ендомиокардна биопсия/endomyocardial biopsy; ICI – имунен контролен инхибитор/immune checkpoint inhibitor; LVEF – фракция на изтласкване на лявата камера/left ventricular ejection fraction; MI – миокарден инфаркт/myocardial infarction; NIMI – неischemичен MI/non-ischemic MI; Sd – синдром/syndrome; TTE – трансторакална ехокардиография/transsthoracic echocardiography; TTS – такоубо/takotsubo; WMA – аномалия в движението на стената/wall motion abnormality

Фиг. 2. Предложен подход за диагностициране на миокардит при използване на ICI [34]

Fig. 2. Proposed approach for diagnosing myocarditis using ICI [34]

Сигурен миокардит – всяко едно от следните:

- Тъканна патология, диагностична за миокардит (напр. при биопсия или аутопсия)
- ЯМР, диагностичен за миокардит и клиничен синдром, както и едно от следните: завишени биомаркери за миокардна некроза или ЕКГ данни за миоперикардит;
- новоизявен абнормалитет в движение на стена на сърцето на ТТЕ, който не може да бъде обяснен от друга диагноза и клинични симптоми, суспектни за миокардит, повишени сърдечни биомаркери, негативна ангиография (или други изследвания с цел изключване на обструктивна КАБ).

Вероятен миокардит – всяко едно от следните, което не се обяснява от друга възможна диагноза [11]:

- ЯМР с данни, които са диагностични за миокардит, но без никое от следните: клинични симптоми, суспектни за миокардит, повишени биомаркери за миокардна некроза или ЕКГ данни за миоперикардит.
- Резултат от ЯМР, суспектен за миокардит с поне едно от следните: клинични симптоми, суспектни за миокардит, повишени биомаркери за сърдечна мионекроза, ЕКГ данни за миоперикардит;
- новоизявен абнормалитет в движението на стена на сърцето на ТТЕ и клинични симптоми, суспектни за миокардит, както и едно от следните: повишени биомаркери за сърдечна мионекроза, ЕКГ данни за миоперикардит;
- състояние, покриващо критериите за **възможен миокардит** (по-долу) с 18-FDG PET данни за огнищно поемане на 18-FDG без друго обяснение за това.

Възможен миокардит – всяко от следните, което не се обяснява от друга диагноза [11]:

- неспецифични находки от ЯМР, суспектни за миокардит без никое от следните: клинични симптоми, суспектни за миокардит, повишени биомаркери за сърдечна мионекроза, ЕКГ данни за миоперикардит;
- новоизявен абнормалитет в движението на стена на сърцето на ТТЕ и едно от следните: клинични симптоми, суспектни за миокардит, ЕКГ данни за миоперикардит;
- новоизявено повишаване на биомаркери и едно от следните: клинични симптоми, суспектни за миокардит, ЕКГ данни за миоперикардит [11].

Според тежестта на протичане миокардитът може да бъде:

- **фулминантен**, протичащ с хемодинамична нестабилност, високостепенен блок, значителни камерни аритмии и/или сърдечна недостатъчност;
- **нефулминантен** (хемодинамично и електрически стабилни пациенти и инцидентни случаи).

Definite myocarditis – any of the following:

- Tissue pathology diagnostic for myocarditis (e.g., biopsy or autopsy)
- MRI diagnostic for myocarditis and clinical syndrome, as well as one of the following: elevated biomarkers of myocardial necrosis or ECG evidence of myopericarditis
- Newly manifested abnormality in the motion of the heart wall of the TTE, which cannot be explained by another diagnosis and clinical symptoms suspicious for myocarditis, elevated cardiac biomarkers, negative angiography (or other studies to exclude obstructive CAD).

Probable myocarditis – any of the following, not explained by another possible diagnosis [11]:

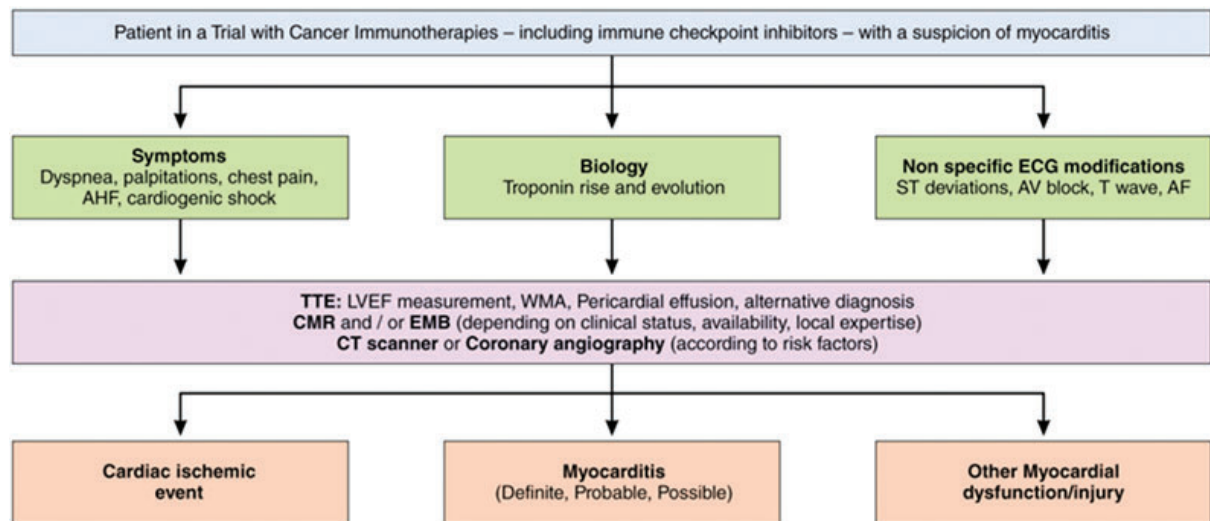
- MRI findings that are diagnostic of myocarditis but without any of the following: clinical symptoms suspicious of myocarditis, elevated biomarkers of myocardial necrosis, or ECG findings of myopericarditis;
- MRI findings suggestive of myocarditis with at least one of the following: clinical symptoms suggestive of myocarditis, elevated biomarkers of cardiac myonecrosis, ECG findings suggestive of myopericarditis;
- Newly evident abnormality in the motion of the heart wall on TTE and clinical symptoms suspicious for myocarditis, as well as one of the following: elevated biomarkers for cardiac myonecrosis, ECG findings of myopericarditis;
- a condition meeting the criteria for **possible myocarditis** (below) with 18-FDG PET evidence of focal 18-FDG uptake without another explanation.

Possible myocarditis – any of the following, not explained by another diagnosis [11]:

- nonspecific MRI findings suspicious for myocarditis without any of the following: clinical symptoms suspicious for myocarditis, elevated biomarkers for cardiac myonecrosis, ECG findings of myopericarditis;
- Newly diagnosed wall motion abnormality on TTE and one of the following: clinical symptoms suspicious for myocarditis, ECG findings suggestive of myopericarditis;
- new-onset elevation of biomarkers and one of the following: clinical symptoms suspicious for myocarditis, ECG findings suggestive of myopericarditis [11].

Depending on the severity of the course, myocarditis can be:

- **fulminant**, occurring with hemodynamic instability, high-degree block, significant ventricular arrhythmias and/or heart failure;
- **non-fulminant** (hemodynamically and electrically stable patients and incidental cases).



Съкращения: ACS – остър коронарен синдром / acute coronary syndrome; CMR – сърдечна магнитно-резонансна томография/cardiac magnetic resonance imaging; PET – позитронно-емисионна томография/positron emission tomography; WMA – аномалия в движението на стената / wall motion abnormality

Фиг. 3. Предложено определение за миокардит, което да се прилага в клинични изпитвания [11]

Fig. 3. Proposed definition of myocarditis to be used in clinical trials. . stands for CMR [11]

Установяване на потенциален миокардит

Миокардит като проява на токсичност може да се изяви при популация с повишен риск от сърдечно-съдови събития, както и в контекста на предишни и настоящи онкологични терапии, свързани с редица сърдечно-съдови усложнения (неконтролирана хипертония, кардиомиопатия, аритмии, съдови усложнения [1], венозен тромбоемболизъм и повишен тромботичен риск) [2, 21]. Потенциалните разнообразни усложнения са особено важни за концепцията за установяване и преценка на миокардита, тъй като клиничните прояви (болка в гърдите, диспнея, повишен сърдечен тропонин) могат да се припокриват с други сърдечно-съдови състояния и следователно е необходима широка преценка на сърдечно-съдовата токсичност, за да се диференцират истинските случаи. Чувствителните сърдечни биомаркери също могат да бъдат повишени в много контексти или да бъдат фалшиво повишени при възпалителни увреждания [33, 36].

Предложен е йерархичен подход за преценка, като първо се изключат други причини (напр. миокардна исхемия) и след това се категоризира събитието по отношение на нивото на сигурност, с което може да се дефинира миокардит.

При всички случаи със съмнение за свързан с ICI миокардит се препоръчва преустановяване на лечението с ICI, хоспитализация на пациента и непрекъснато ЕКГ мониториране.

Detection of potential myocarditis

Myocarditis as a manifestation of toxicity may occur in a population at increased risk of cardiovascular events, as well as in the context of previous and current oncological therapies associated with a number of cardiovascular complications (uncontrolled hypertension, cardiomyopathy, arrhythmias, vascular complications) [1], venous thromboembolism and increased thrombotic risk) [2, 21]. The potential for a variety of complications is particularly important in the concept of myocarditis detection and assessment, as the clinical manifestations (chest pain, dyspnea, elevated cardiac troponin) may overlap with other cardiovascular conditions and therefore a broad assessment of cardiovascular toxicity is necessary to differentiate true cases. Sensitive cardiac biomarkers may also be elevated in many contexts or be falsely elevated in inflammatory lesions [33, 36].

A hierarchical approach to assessment has been proposed, first excluding other causes (e.g. myocardial ischemia) and then categorizing the event in terms of the level of certainty with which myocarditis can be defined.

In all cases of suspected ICI-related myocarditis, discontinuation of ICI treatment, hospitalization of the patient, and continuous ECG monitoring are recommended.

Предвид важността на проблема за ICI-индуциран миокардит, Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) е публикувало препоръки, съгласно които:

- Диагноза ICI-индуциран миокардит трябва да се обмисли при всеки пациент, който развива нови симптоми от страна на сърдечно-съдовата система, новоизявени аритмии, проводни нарушения или лабораторни изследвания (напр: асимптомно повишаване на тропонин), който пациент е получавал терапия с ICI през последните 12 седмици. Подозрение за такъв миокардит налага хоспитализация и кардиологична консултация.

- Пациенти със заподозрян ICI-индуциран миокардит трябва да се подложат на CMR, ако такъв е на разположение (с или без дясна сърдечна катетеризация и миокардна биопсия), ЕКГ, изследване на нивата на серумния тропонин [48].

- Съгласно Bonaca MP et al. Миокардна увреда, която не отговаря на официалната дефиниция за миокардит, но при наличие на промяна в сърдечната функция или данни за миокардна увреда, може да бъде определена в 2 категории, както следва [48].

- Новоизявена камерна систолна дисфункция без доказателства за исхемия или миокардит – дисфункция се дефинира като ФИ под 50% или промяна с повече от 10% в сравнение с изходната. Тук спадат стрес-индуцирана кардиомиопатия, суспектна сепсис-свързана сърдечна дисфункция или други катехоламин-медиранни синдроми, суспектна директна сърдечна токсичност, суспектна генетична кардиомиопатия, суспектна тахиаритмии-индуцирана кардиомиопатия, суспектна хипертензивна кардиомиопатия, други/идиопатична кардиомиопатия [11].

- Неспецифични биохимични данни за миокардна уреда – повишени биомаркери за миокардна увреда без данни за миокардит, исхемия или травма, при нормална ЛК и ДК систолна функция [11].

По време на противотуморната терапията значение за мониториране на пациентите имат сърдечните биомаркери (напр: тропонин), изобразителните методики (speckle tracking – лонгитудинален стрейн) и други. Най-тежки прояви на кардиотоксичност се наблюдават при пациенти с ранно до 72-часово повишаване на нивото на тропонин (над 0,08 ng/ml), което персистира до 1 месец след лечението. Повишени стойности на тропонин се свързват също така и с липса на възстановяване на LVEF, въпреки прилагана оптимална терапия за лечение на СН. В процес на изучаване са потенциални биомаркери за предвиждане на риска – напр. миелопероксидаза, асиметричен диметиларгинин, имуноглобулин Е (проучване на токсичността при лечение с антрациклини и транстузумаб) [11].

Given the importance of the problem of ICI-induced myocarditis, the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) has published recommendations according to which:

- The diagnosis of ICI-induced myocarditis should be considered in any patient who develops new cardiovascular symptoms, new-onset arrhythmias, conduction abnormalities, or laboratory abnormalities (e.g., asymptomatic troponin elevations) who has received ICI therapy within the past 12 weeks. Suspicion of such myocarditis warrants hospitalization and cardiology consultation.

- Patients with suspected ICI-induced myocarditis should undergo CMR, if available (with or without right heart catheterization and myocardial biopsy), ECG, and serum troponin levels [48].

- According to Bonaca MP et al. Myocardial injury that does not meet the official definition of myocarditis, but in the presence of a change in cardiac function or evidence of myocardial injury, can be defined in 2 categories, as follows [48].

- New-onset ventricular systolic dysfunction without evidence of ischemia or myocarditis – dysfunction is defined as an EF less than 50% or a change of more than 10% from baseline. These include stress-induced cardiomyopathy, suspected sepsis-related cardiac dysfunction or other catecholamine-mediated syndromes, suspected direct cardiac toxicity, suspected genetic cardiomyopathy, suspected tachyarrhythmia-induced cardiomyopathy, suspected hypertensive cardiomyopathy, other/idiopathic cardiomyopathy [11].

- Nonspecific biochemical evidence of myocardial damage – elevated biomarkers of myocardial injury without evidence of myocarditis, ischemia, or trauma, with normal LV and RV systolic function [11].

During antitumor therapy, cardiac biomarkers (e.g. troponin), imaging techniques (spectral tracking – longitudinal strain) and others are important for monitoring patients. The most severe manifestations of cardiotoxicity are observed in patients with an early increase in troponin levels (above 0.08 ng/ml) within 72 hours, which persists up to one month after treatment. Elevated troponin values are also associated with a lack of recovery of LVEF, despite optimal therapy for the treatment of HF. Potential biomarkers for predicting risk are under study – e.g. myeloperoxidase, asymmetric dimethylarginine, immunoglobulin E (study of toxicity during treatment with anthracyclines and Trastuzumab) [11].

Лечението се осъществява с интравенозен кортикостероид по схема (първа линия терапия) с последващо преминаване на перорален такъв при редовно проследяване в динамика на ЕКГ, маркерите за миокардна увреда и ЛК функция. При не-тежки случаи – Метилпреднизолон 500-1000 mg на ден за 3 дни, след което преминаване към перорален кортикостероид. При тежки случаи – интравенозен метилпреднизолон за 3 дни в доза 7-14 mg/kg на ден, след което по 1 mg/kg на дневно.

В случаи на стероид-резистентен миокардит, при липса на отговор към терапията от първа линия в рамките на 24-48 часа, следва да се обмисли приложение на имunosупресия от втора линия (Mycophenolate mofetil 500-1000 mg перорален прием двукратно дневно; Abatacept 500 mg i.v. на всеки 2 седмици по 5 дози – приблизително 10 седмици; Alemtuzumab 30 mg i.v. еднократно).

При неуспех, може да се приложи трета линия терапия – Инфликсимаб 5 mg/kg i.v. през нулева, втора, шеста седмица, след което поддържаща доза на всеки 8 седмици; Адалимуаб 40 mg s.c. всяка седмица; Ритуксимаб 375 mg/m² i.v. седмично, прилаган в продължение на 1 месец [49].

При фулминантен миокардит в резултат на лечение с ICI смъртността е около 50%, по-висока при приложение на комбинирана терапия с ICI [15].

Сърдечносъдовата токсичност е сериозен проблем при лечението на онкологичните заболявания, налагаща близка колаборация между специалисти онколози, химио- и лъчетерапевти, кардиолози и онкокардиолози. Освен преди започване и по време на лечението онкоболните, лекувани с кардиотоксични агенти, подлежат на дългосрочно проследяване от кардиолог с цел навременна диагностика и лечение на хроничните сърдечносъдови усложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на онкологичните заболявания с имунни чекпойнт инхибитори разкрива нови възможности за лечение и промяна на прогнозата на тези заболяванията. Наред с това специфичните механизми на повлияване създава предпоставки за прояви на различни форми на поражение на сърцето. Една от значимите клинични прояви със значителна тежест за прогнозата и смъртността са миокардитите.

Съвременните промени в сърдечната функция в хода на лечение с имунни чекпойнт инхибитори изискват добро познаване на проявите, диагностиката, проследяването и лечението на проявите на кардиотоксичност от страна на кардиолозите. Бързият прогрес в създаването на нови представители в тази група, успехът в имунотерапията ще изправи

The treatment is performed with intravenous corticosteroids according to a scheme with subsequent transition to oral corticosteroids with regular monitoring of ECG dynamics, markers of myocardial damage and LV function. In non-severe cases – Methylprednisolone 500-1000 mg/day. for 3 days, then switching to oral corticosteroids. In severe cases – intravenous methylprednisolone for 3 days at a dose of 7-14 mg/kg/day, then 1 mg/kg/day.

In cases of steroid-resistant myocarditis, in the absence of response to first-line therapy within 24-48 hours, the use of second-line immunosuppression should be considered. (Mycophenolate mofetil 500-1000 mg orally twice daily; Abatacept 500 mg i.v. every 2 weeks x 5 doses – approximately 10 weeks; Alemtuzumab 30 mg i.v. once).

In case of failure, third-line therapy can be used – Infliximab 5 mg/kg i.v. at zero, second, sixth weeks, then a maintenance dose every 8 weeks; Adalimumab 40 mg s.c. every week; Rituximab 375 mg/m² i.v. weekly, administered for 1 month [49].

In fulminant myocarditis as a result of ICI treatment, the mortality rate is about 50%, higher when combined therapy with ICI is used [15].

Cardiovascular toxicity is a serious problem in the treatment of cancer, requiring close collaboration between oncologists, chemo- and radiation therapists, cardiologists and oncocardiologists. In addition to before and during treatment, cancer patients treated with cardiotoxic agents are subject to long-term follow-up by a cardiologist for the purpose of timely diagnosis and treatment of chronic cardiovascular complications.

CONCLUSION

The treatment of oncological patients with immune checkpoint inhibitors opens up new possibilities for treatment and changing the prognosis of these diseases. In addition, the specific mechanisms of influence create prerequisites for the manifestation of various forms of heart damage. One of the significant clinical manifestations with significant burden on prognosis and mortality is myocarditis.

Modern changes in cardiac function during treatment with immune checkpoint inhibitors require a good knowledge of the manifestations, diagnostics, monitoring and treatment of cardiotoxicity manifestations by cardiologists. The rapid progress in the creation of new representatives in this group, the success in immunotherapy will increasingly confront cardiologists with the

все по-често кардиолозите пред очакваните и не толкова познатите прояви на кардиотоксичност.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

1. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
2. Herrmann J, Lenihan DJ, Armenian SH, eds. *Cardio-Oncology Practice Manual: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2023. ISBN: 978-0-323-68135-3.
3. Dong H, Markovic SN, eds. *The Basics of Cancer Immunotherapy*. Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-77844-1.
4. Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, Merlot AM. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):156. doi:10.1186/s13046-019-1156-5.
5. Vickers E. *A Beginner's Guide to Targeted Cancer Treatments*. John Wiley & Sons Ltd; 2018. doi:10.1002/9781119190246.
6. ESMO Guidelines Committee. *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of cancer patients*. *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 4):iv1-iv420. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.001.
7. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Principles of Immunotherapy*. Version 1.2025. NCCN Guidelines. 2025. doi:10.6004/nccn.org/guidelines.
8. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ 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(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385.
9. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
10. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al. NCCN Guidelines Insights: Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(4):387-405. doi:10.6004/jnccn.2022.0020.
11. Bonaca MP, Olenchok 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(2):80-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
12. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
13. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(3):21. doi:10.1007/s11886-017-0835-0.
14. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
15. Georgiev B. *Oncology*. Sofia: Arbilis OOD; 2020:259-289.
16. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391(10124):933. doi:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
17. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-1764. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.

expected and not so well-known manifestations of cardiotoxicity.

No conflict of interest was declared

18. Zamami Y, Niimura T, Okada N et al. Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1635-1637. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1967.
19. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR et al. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC Cardio-Oncol*. 2021;3(1):35-47. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.006.
20. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447-e458. doi:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
21. Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, Zhang KW. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol*. 2021;322:177-182. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.046.
22. Naing A, Infante JR, Goel S et al. Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):225. doi:10.1186/s40425-019-0683-8.
23. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102586. doi:10.1016/j.autrev.2020.102586.
24. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca MP et al. Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(17):1929-1938. doi:10.1200/JCO.21.02327.
25. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation*. 2018;138(7):743-745. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035986.
26. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1329-1337. doi:10.1001/jamacardio.2021.2403.
27. Amiri-Kordestani L, Moslehi J, Cheng J 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(15_suppl):3009-3009. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.
28. Salem JE, Manouchehri A, Moey M et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
29. Ederhy S, Cautela J, Ancedy Y et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1187-1190. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.036.
30. Hu JR, Florido R, Lipson EJ et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):854-868. doi:10.1093/cvr/cvz026.
31. Power JR, Alexandre J, Choudhary A et al. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation*. 2021;144(17):1521-1523. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018.
32. Phelan D, Watson C, Martos R et al. Modest elevation in BNP in asymptomatic hypertensive patients reflects sub-clinical cardiac remodeling, inflammation and extracellular matrix changes. *PLoS One*. 2012;7(11):e49259. doi:10.1371/journal.pone.0049259.

33. Bar SL, Swiggum E, Straatman L, Ignaszewski A. Non-heart failure-associated elevation of amino terminal pro-brain natriuretic peptide in the setting of sepsis. *Can J Cardiol*. 2006;22(3):263-266.
34. Alexandre J, Dolladille C, Moslehi JJ et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: a pragmatic approach to the American and European cardio-oncology guidelines. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e018403. doi:10.1161/JAHA.120.018403.
35. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
36. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1980;93(1):8-16. doi:10.7326/0003-4819-93-1-8.
37. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*. 1988;62(4):285-291. doi:10.1016/0002-9149(88)90269-0.
38. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, et al. Ventricular remodeling in active myocarditis: Myocarditis Treatment Trial. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 1):303-308. doi:10.1016/S0002-8703(99)70115-5.
39. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2085-2093. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.017.
40. Løgstrup BB, Nielsen JM, Kim WY, Poulsen SH. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):1018-1026. doi:10.1093/ehjci/jev302.
41. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A et al. Myocardial strain monitoring by echocardiography for detection of subclinical cardiotoxicity in patients during and after cancer therapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):403-417. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.020.
42. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1815-1822. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.069.
43. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-1258. doi:10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.
44. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-1487. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
45. Ferreira V, Schulz-Menger J, Holmvang, G et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *JACC*. 201;72(24):3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
46. Hu JR, Florido R, Lipson EJ et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):854-868. doi:10.1093/cvr/cvz026.
47. Chilingirova N. *Oncology*. Sofia: Arbilis OOD; 2020:259-289.
48. Martins WdA, Schlabendorff E. Myocarditis in cancer patients: a review of an emerging problem in cardio-oncology. *ABC Heart Fail Cardiomyopathy*. 2022;2:354-361. doi:10.36660/abchf.20220055.
49. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J et al., the ESC Scientific Document Group, 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis: Developed by the task force for the management of myocarditis and pericarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2025;46(40):3952-4041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>.