

Bölüm 49

KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE KARDİYAK TOKSİSİTE VE TEDAVİSİ

Hızır OKUYAN¹

GİRİŞ

İmmün kontrol noktası inhibitörleri başka bir ifade ile immünoterapi kanser tedavisinde önemli yer edinmiştir. Bilindiği üzere kanser immünoterapisinin temel, sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) ve programlı hücre ölüm 1 (PD-1) ve programlı hücre ölüm ligand 1 (PD-L1) yolaklarının ayrı ayrı veya birlikte bloke edilmesidir. CTLA-4 blokajı ile antitümör etkinliği ilk olarak 1996'da James P. Allison ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir ve bu çalışmaları onlara Nobel ödülünü getirmiştir (1). 2010 ve 2011'de yapılan faz 3 çalışmalarında metastatik melanomlu hastalarda ilk CTLA-4 yolak inhibitörü olan ipilimumab'ın belirgin olarak yaşam süresini uzattığının gösterilmesi sonrası Amerikan Yiyecek ve İlaç Kurumu (FDA) bu ilaca klinik kullanım için 2011'de onay vermiştir (2-3). Böylece immünoterapi yaygın olarak kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların yaygın kullanımı ile istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Bunun sonucunda immünoterapinin istenmeyen yan etkilerin yönetimi de önem kazanmaktadır.

İmmünoterapi tüm vücutta T hücre aktivitesini dolayısıyla otoimmün reaksiyonları arttırmaktadır (4). Yan etkiler daha çok tedavinin erken safhasında (<3ay) görülmekte olup nadiren tedaviden 1 yıl sonra da görülebilmektedir (5). Bu inhibitörlerle ilişkili olan ölümcül yan etkiler % 0,3-1,3 oranında görülmektedir. İmmünoterapötik ajanlar kullanıldığında; ölümler monoterapilerde tedavinin ortalama kırkinci gününde, kombine tedavilerde ise tedavinin ortalama ondüncü gününde yani genel olarak tedavinin erken dönemlerinde görülmektedir. Deri reaksiyonları ve kolit en sık görülen yan etkilerdir. Bunu pnömonitis ve hepatit takip etmektedir. Kardiyovasküler yan etkiler ise görece çok nadir olup en

¹ Uzm. Dr., Özel Konya Farabi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

SONUÇ

İmmünoterapinin neden olduğu kardiyotoksisite göreceli olarak nadir görülmektedir. Fakat yan etkiler ciddi olup ölümcül potansiyele sahiptir. Miyokardit ve iletim bozuklukları en sık görülen kardiyotoksik yan etkiler olarak rapor edilmektedir. Nadir olarak akut miyokard enfarktüsü, takotsubo sendromu ve perikardit vaka sunumları da mevcuttur. Bu kardiyotoksik yan etkilerin takip ve tedavileri onkoloji ve kardiyoloji ortaklığı ile yapılmalıdır. İmmünoterapi tedavisi planlanan hastalarda kardiyovasküler fizik muayene, ekokardiyografi, elektrokardiyografi, bazal troponin değerini içeren kardiyak ilk değerlendirme kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmalıdır. Ayrıca bu değerlendirmelerin her tedavi siklusunda tekrarlanması önerilir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, onkoloji, kardiyak yan etkiler, kardiyotoksisite, miyokardit, takotsubo sendromu, perikardit, akut koroner sendrom

KAYNAKÇA

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JF. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271:1734–1736.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:711–723.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2011;364:2517–2526.
4. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA*. 2018;320:1702–1703.
5. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721–1728.
6. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:1755–1764.
7. Johnson DB, Balko JM, Pharm.D, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade *N Engl J Med* 2016; 375:1749–1755.
8. Grabie N, Gotsman I, DaCosta R, et al. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates CD8+ T-cell mediated injury in the heart. *Circulation*. 2007;116:2062–2071.
9. Lucas JA, Menke J, Rabacal WA. Programmed death ligand 1 regulates a critical checkpoint for autoimmune myocarditis and pneumonitis in MRL mice. *J Immunol*. 2008;181:2513–21.
10. 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.
11. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. 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.
12. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Translational lung cancer research* 2017;6(Suppl 1):8–20.
13. 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.
14. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016; 4:50.

15. Jain V, Mohebtash M, Rodrigo ME, et al. Autoimmune myocarditis caused by immune checkpoint inhibitors treated with antithymocyte globulin. *J. Immunother.* 2018;41:332-335.
16. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807–811.
17. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, et al. Alectuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2375-2376.
18. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2377-2379.
19. Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, 2016;37:2129–2200.
20. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):447-458.
21. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, et al. Comorbidities frequency in Takotsubo syndrome: an international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am J Med.* 2015;128(6):654,11-9.
22. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136(21):2085-2087.
23. 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.
24. Matsumoto T, Sasaki N, Yamashita T, et al. Overexpression of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 prevents atherosclerosis in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36:1141–1151.
25. Ma K, Lv S, Liu B. CTLA4-IgG ameliorates homocysteine-accelerated atherosclerosis by inhibiting T-cell overactivation in apoE–/– mice. *Cardiovasc. Res.* 2013;97:349–359.
26. D-x Bu, Tarrío M, Maganto-García E, et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31:1100–1107.
27. Gelsomino F, Fiorentino M., Zompatori M. Programmed death-1 inhibition and atherosclerosis: can nivolumab vanish complicated atheromatous plaques? *Ann. Oncol.* 2017;29:284–286.
28. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J.* 2016;37:267–315.
29. Ibanez B., James S., Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J.* 2018;39:119–177.
30. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2019;280:163–175.
31. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:794842.
32. Almeida DVP, de Gomes JR, Haddad FJ, et al. Immune-mediated pericarditis with pericardial tamponade during nivolumab therapy. *J Immunother* 2018;41:329–331.
33. Nesfeder J, Elsensohn AN, Thind M, et al. Pericardial effusion with tamponade physiology induced by nivolumab. *Int J Cardiol* 2016;222:613–614.
34. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, et al. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol* 2018;7:11.
35. Kushnir I, Wolf I. Nivolumab-induced pericardial tamponade: a case report and discussion. *Cardiology* 2017;136:49–51.

36. Salem JE, Manouchehri A, Moey M. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1579–1589.
37. Altan M, Toki MI, Gettinger SN. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J. Thorac. Oncol.* 2019;14:1102–1108.
38. Upadhrasta S, Elias H, Patel K, Zheng L. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med.* 2019;5:6–14.
39. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–2964.
40. Gibson R, Delaune J, Szady A, et al. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016216228.
41. Behling J, Kaes J, Münzel T, 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. *Melanoma Res.* 2017;27(2):155-158.