

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

***Monitoraggio delle complicanze cardiovascolari in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari:
l'esperienza dell'Ospedale Policlinico San martino.***

Relatore:

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Correlatore:

Prof. Paolo Spallarossa

Candidata:

Silvia Tanda

Anno accademico 2020 - 2021

“Tutti i grandi sono stati bambini una volta.

Ma pochi di essi se ne ricordano.”

(Antoine De Saint-Exupery)

SOMMARIO

ABSTRACT **5**

1. INTRODUZIONE **6**

1.1 TERAPIA CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI **6**

STORIA DELLO SVILUPPO DELL'IMMUNOTERAPIA E RUOLO DELL'IMMUNOLOGIA NEI TUMORI	6
MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI	10

1.2 EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI **12**

ASPETTI PATOGENETICI	12
EPIDEMIOLOGIA	12
EVENTI AVVERSI IMMUNO-CORRELATI CARDIOVASCOLARI	14
Miocardite	15
Pericardite	19
Vasculiti	23
Disfunzione ventricolare sinistra non infiammatoria e sindrome di Takotsubo	25

1.3 ESECUZIONE DEL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE NELLA TERAPIA CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI **27**

MOTIVAZIONI DEL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI TRATTATI CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI	27
GESTIONE DELLA MIOCARDITE CORRELATA A TERAPIA CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI	28
Prima fase: consapevolezza	28
Seconda fase: valutazione cardiovascolare basale	29
Terza fase: strategie di screening per miocardite correlata a ICIs	30
Quarta fase: diagnosi di miocardite correlata a terapia con ICIs	33
Quinta fase: trattamento della miocardite correlata a ICIs	34

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO **35**

3. MATERIALI E METODI **36**

4. RISULTATI	39
4.1 DESCRIZIONE DELLA CASISTICA	39
4.2 MONITORAGGIO DELLA CARDIOTOSSICITÀ	42
5. CONCLUSIONI	48
RINGRAZIAMENTI	51
BIBLIOGRAFIA	52

ABSTRACT

Introduzione

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs) hanno migliorato la prognosi di numerosi tumori. Il loro meccanismo d'azione prevede un potenziamento della risposta immunitaria dell'ospite verso il tumore, ma può anche causare eventi avversi immuno-correlati (irAEs). Rari ma spesso mortali sono gli irAEs cardiovascolari, la cui forma più rilevante è la miocardite.

L'eventualità di miocardite fatale pone il problema di come gestire il rischio cardiovascolare in terapia con ICIs senza limitare l'uso di tali farmaci salvavita.

In letteratura non è, ad oggi, disponibile una linea condivisa di monitoraggio cardiovascolare in corso di terapia con ICIs.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia di un sistema di monitoraggio cardiovascolare durante terapia con ICIs basato su un dosaggio seriale di creatinfosfochinasi (CPK) e un'attenta valutazione clinica.

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i valori di CPK e troponina I (TnI) in 52 pazienti con NSCLC (*Non-small cell lung cancer*), che hanno iniziato terapia con ICIs nel 2019, presso l'Ospedale Policlinico IRCCS San Martino. CPK è stata dosata serialmente in corso di terapia, TnI per rialzo di CPK o sospetti sintomi cardiologici.

Risultati

Dei 52 pazienti, 45 hanno eseguito un dosaggio seriale di CPK, con 8 casi di aumento. Tra questi, 2 presentavano mialgie con TnI positiva ed è stata diagnosticata miosite in overlap con miocardite.

TnI è stata inoltre misurata in 22 pazienti per condizioni cliniche intercorrenti, risultando dosabile in 12 casi ma senza evidenza di miocardite.

Conclusioni

Uno screening per miocardite incentrato solo sul dosaggio seriale di TnI appare aspecifico e pone problemi interpretativi.

Un dosaggio seriale di CK, con ricorso a TnI secondo necessità, può ottimizzare il monitoraggio cardiovascolare nei pazienti in terapia con ICIs.

La valutazione di CK è inoltre vantaggiosa perché informativa anche per miosite, irAE spesso associata a miocardite e potenzialmente fatale.

1. INTRODUZIONE

1.1 TERAPIA CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI

Storia dello sviluppo dell'immunoterapia e ruolo dell'immunologia nei tumori

Lo sviluppo dell'immunoterapia come trattamento oncologico è frutto di lungo percorso, che affonda le sue radici nel XIX secolo.

Già fine Ottocento, infatti, il chirurgo statunitense William Coley osservò come i pazienti con sarcomi ossei che, in seguito all'operazione, sviluppavano infezioni della ferita, andassero incontro ad un'importante regressione spontanea del residuo tumorale non asportato (1). Sulla base di tali riscontri, a partire dal 1891 Coley trattò, inoculando una miscela di derivati batterici in prossimità del tumore, quasi 900 pazienti oncologici, la maggior parte dei quali affetti da sarcomi inoperabili, tumori testicolari e linfomi, raggiungendo un tasso di guarigione superiore al 10%, grazie alla sollecitazione immunitaria indotta localmente (2).

Nonostante qualche evidenza concreta di validità dell'approccio, la pericolosità della tecnica (spesso gravata dall'insorgenza di febbre elevata) e l'insufficiente comprensione dei meccanismi di funzionamento del sistema immunitario spostarono l'interesse della comunità scientifica verso la chirurgia e la neonata radioterapia (3).

L'esperienza di Coley, tuttavia, suscitò tuttavia l'interesse di patologi e immunologi.

Già nel 1909 il patologo tedesco Paul Ehrlich intuì che il sistema immunitario avesse un ruolo nel riconoscimento e nell'eliminazione le cellule neoplastiche (1). Tale ipotesi venne effettivamente confermata solo alla fine degli anni '50, epoca in cui l'immunologo australiano Frank Macfarlane Burnet e, in modo indipendente, il patologo americano Lewis Thomas, introdussero formalmente il concetto di immunosorveglianza del cancro (4) (5), evidenziando la complessità dell'interazione cellule cancerogene e sistema immunitario. In considerazione di tali riscontri, G.P. Dunn nel 2002 perfezionò la teoria dell'immunosorveglianza con la formulazione dell'ipotesi dell'*immunoediting* del cancro (6).

Secondo la teoria dell'*immunoediting* esiste una continua interazione tra protezione da parte del sistema immunitario e pressione delle cellule tumorali per sottrarsi ai meccanismi di difesa, grazie alla modifica delle molecole immunogene sulla loro superficie (7).

L'immunoediting si articola in tre fasi successive ([Figura 1](#)).

La prima è la fase di eliminazione, in cui le componenti immunitarie innate e adattative collaborano per il riconoscimento delle cellule tumorali e la loro eliminazione (8). Segue la fase di equilibrio, durante la quale le cellule tumorali meno immunogene, che sopravvivono alla fase

di eliminazione, vengono modellate dal sistema immunitario e selezionate, progredendo verso la fase di evasione (9).

Infine, durante la fase di evasione i cloni tumorali superstiti, grazie a cambiamenti genetici ed epigenetici, che conferiscono loro ulteriore resistenza al riconoscimento da parte del sistema immune, proliferano senza controllo, rendendo il tumore clinicamente evidente (9).

L'attivazione cronica delle cellule immunitarie contro il tumore porta, inoltre, all'espressione sulle cellule neoplastiche di molecole che sopprimono l'attività linfocitaria, note come "checkpoint immunitari", promuovendo ulteriormente l'escape tumorale (10).

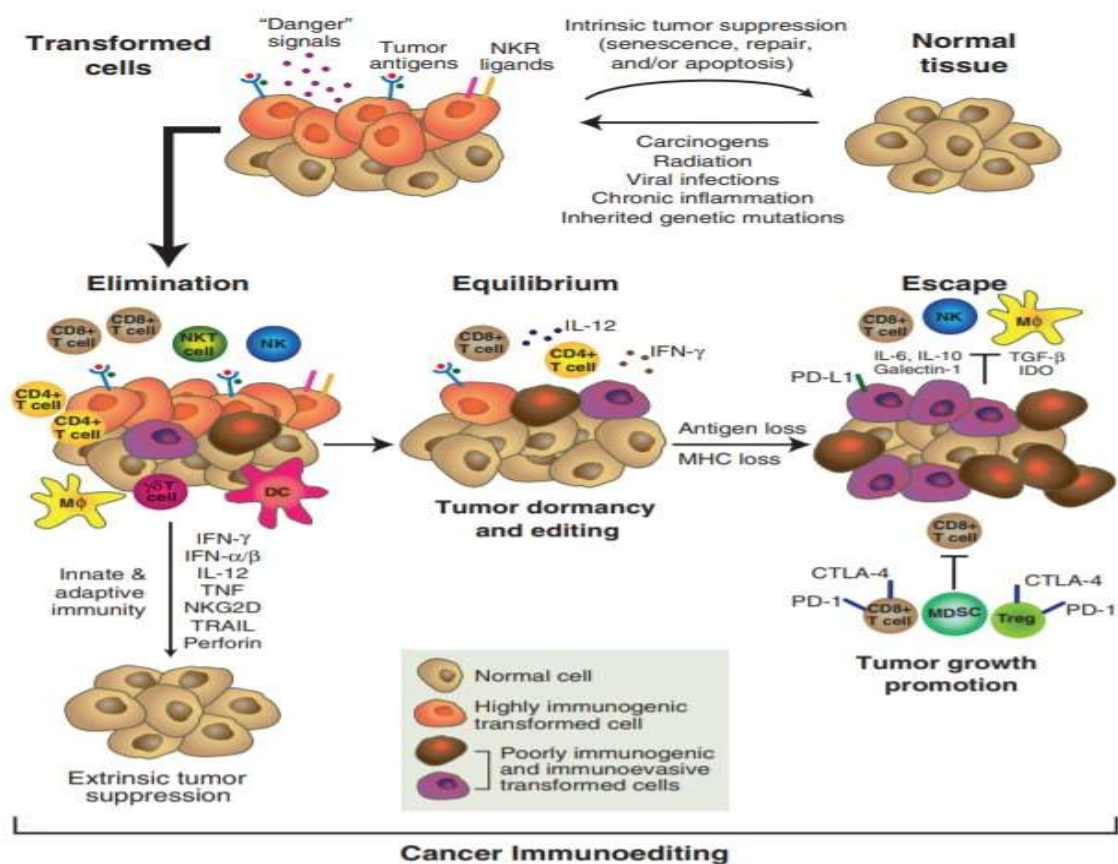


Figura 1 – Rappresentazione delle tre fasi dell'immunoediting; fase di eliminazione, fase di equilibrio e fase di evasione.
Fonte: Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331(6024):1565–70.

La conoscenza dei suddetti meccanismi molecolari e immunologici fu il presupposto fondamentale per lo sviluppo di un'immunoterapia specifica, che vide, con l'avvento del XXI secolo, la messa a punto di anticorpi monoclonali specifici per i checkpoint immunitari CTLA-4, PD-1 e PD-L1, in grado di bloccare il relativo pathway di segnalazione, con dimostrata efficacia antineoplastica (11).

Grazie alla comprensione del ruolo di CTLA-4 come regolatore negativo dell'attivazione delle cellule T (12) (13) (14), il primo inibitore dei checkpoint immunitari introdotto nella pratica clinica è stato ipilimumab (anti-CTLA-4) (15). Gli straordinari risultati in termini di sopravvivenza rilevati negli studi di fase III per il trattamento del melanoma non operabile o avanzato, hanno portato all'approvazione di ipilimumab da parte di FDA (*Food and Drug Administration*) con tale indicazione nel 2011 (16).

Tra gli inibitori di PD-1, pembrolizumab è stato il primo a ricevere nel 2014 l'indicazione da FDA nel melanoma avanzato o non resecabile, seguito da nivolumab che ha ottenuto l'approvazione, dapprima, nel trattamento del melanoma in progressione con ipilimumab, in seguito nel trattamento dei pazienti con NSCLC (*Non-small cell lung cancer*) metastatico squamoso progredito con chemioterapia a base di platino (17).

Dal momento della loro introduzione nel mercato farmaceutico, gli anti-PD1 sono stati testati in numerosi trial clinici, con estensione delle loro indicazioni in diverse tipologie di neoplasie solide ed ematologiche, tra cui: carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato dopo precedente terapia; carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato non resecabile o metastatico dopo fallimento di precedente terapia a base di platino; carcinoma squamoso della testa e del collo (SCCHN) dopo terapia a base di platino e linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo e trattamento con brentuximab e vedotin (7). Pembrolizumab è stato, inoltre, recentemente approvato come prima linea nel trattamento del carcinoma del colon-retto (CRC) con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, *microsatellite instability-high*) o con deficit di riparazione del *missmatch* (dMMR, *missmatch repair deficient*) (17). Solo nivolumab è, invece, indicato nella cura del carcinoma dell'esofago squamoso (OSCC) avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino (18).

In considerazione degli elevati livelli di espressione del ligando di PD-1 (PD-L1) dimostrati in molteplici tumori solidi umani (19) e dell'effettiva azione antineoplastica degli anticorpi anti-PD-1 e anti-PD-L1 dimostrata su modelli murini (20), sono stati prodotti anticorpi monoclonali specifici anche per tale target, quali atezolizumab e durvalumab, che hanno superato brillantemente le prove di efficacia e sicurezza (21) (22).

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, di isotipo IgG1, anti-PD-L1, indicato: nel trattamento del carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato o metastatico in monoterapia dopo una precedente chemioterapia a base di platino o non eleggibile a chemioterapia con platino ed espressione tumorale di PDL1 $\geq 5\%$; nel NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposto a chemioterapia e a terapie a bersaglio

molecolare, in caso di mutazioni di EGFR o ALK; nel carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) in combinazione con paclitaxel, nelle forme non resecabili localmente avanzate o metastatiche con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$ e che non siano state sottoposte a precedente chemioterapia per malattia metastatica (23).

Durvalumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, di isotipo IgG1, anti-PD-L1, ad oggi impiegato unicamente nel trattamento delle neoplasie polmonari. È, infatti, indicato nel trattamento del NSCLC come prima linea di terapia nelle forme localmente avanzate, non resecabili, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali non progredite dopo chemioradioterapia a base di platino e per la terapia dell'ES-SCLC (*Extensive-stage small cell lung cancer*) come prima linea in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino (24). Le indicazioni all'immunoterapia nel trattamento del NSCLC, oggetto della presente trattazione, previste dalle linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) sono riassunte nella [Figura 2](#) (25).

Farmaci	Tumore	Linea di trattamento	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza
Atezolizumab	NSCLC avanzato	2° linea di trattamento (dopo CT con platino).	Raccomandazione positiva forte, con moderata qualità dell'evidenza
Durvalumab	NSCLC localmente avanzato	2° linea di trattamento (dopo chemio-radioterapia)	Raccomandazione positiva forte, con moderata qualità dell'evidenza
Nivolumab	NSCLC squamoso avanzato	2° linea di trattamento (dopo CT con platino).	Raccomandazione positiva forte, con bassa qualità dell'evidenza
Nivolumab	NSCLC non squamoso avanzato	2° linea di trattamento (dopo CT con platino).	Raccomandazione positiva forte, con bassa qualità dell'evidenza
Pembrolizumab	NSCLC avanzato con PD-L1 positivo ($\geq 50\%$)	1° linea di trattamento	Raccomandazione positiva forte, con moderata qualità dell'evidenza
Pembrolizumab	NSCLC avanzato con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$)	2° linea di trattamento (dopo CT con platino).	Raccomandazione positiva forte, con moderata qualità dell'evidenza

Figura 2 - Raccomandazioni per l'utilizzo degli ICI nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule secondo le linee guida AIOM.

Abbreviazioni: NSCLC= Non-small cell lung cancer; CT= Chemioterapia.

Fonti: (1) Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Larici AR, et al. Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE. Novello S, curatore. AIOM; 2020. (2) Bironzo P, Di Maio M. A review of guidelines for lung cancer. J. Thorac. Dis. 2018;10(S13):S1556-S1563.

Meccanismo d'azione dei farmaci inibitori dei checkpoint immunitari

Le vie di segnalazione inibitorie del sistema immunitario sono numerose, e, in condizioni fisiologiche, permettono il mantenimento della tolleranza periferica verso il self e l'omeostasi: le molecole coinvolte in tali *pathways* di segnalazione vengono definite collettivamente checkpoint immunitari (26).

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs) sono farmaci innovativi, costituiti da anticorpi monoclonali che legano molecole inibitorie espresse sulla superficie dei linfociti T (o il corrispettivo ligando sulla cellula tumorale), impedendo l'attivazione del checkpoint stesso e la conseguente soppressione della risposta immunitaria. L'immunoterapia sfrutta, quindi, un meccanismo d'azione completamente diverso rispetto a tutte le altre terapie antineoplastiche convenzionali, come la chemioterapia e la radioterapia, che aggrediscono direttamente la proliferazione tumore (27).

Lo scopo dell'immunoterapia è, infatti, di “armare” il sistema immunitario dell'ospite, rimuovendo i freni inibitori che impediscono il riconoscimento e la distruzione delle cellule tumorali, ripristinando lo stato di immunosorveglianza al fine di ottenere una regressione tumorale duratura e una possibile cura definitiva (27).

Il primo recettore checkpoint studiato e testato con successo come bersaglio di immunoterapia è stato la proteina CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4) (28).

Il CTLA-4 è espresso prevalentemente sulla superficie dei linfociti T ed ha la funzione primaria di down-regolare dell'attivazione linfocitaria ([Figura 3](#)) (26).

In condizioni fisiologiche, affinché l'attivazione antigene-specifica dei linfociti T avvenga, essa richiede la contestuale presenza di due segnali: il riconoscimento del peptide antigenico, associato a molecole MHC espresse dalle cellule presentanti l'antigene (APC), e un secondo segnale costimolatorio, derivante dall'interazione tra recettori linfocitari, come il CD28, con i corrispettivi ligandi (le molecole costimolatorie B7-1 e B7-2, note rispettivamente anche come CD80 e CD86) espressi sulle APC (29).

Il CTLA-4, esattamente come il CD28, lega il corecettore B7-1, ma media un'azione opposta di inibizione linfocitaria. Poiché l'affinità di CTLA-4 per B7-1 è superiore rispetto a CD28, esso viene prevalentemente legato quando i livelli di B7-1 sono bassi, come nel caso delle APC presentanti antigeni self e delle cellule tumorali (29).

Il legame fra CTLA-4 e anticorpo monoclonale blocca il segnale immunosoppressivo, permettendo alle cellule T attivate dagli antigeni tumorali, di proliferare, produrre citochine ed esercitare le funzioni effettrici citotossiche nel microambiente tumorale (26).

In modo analogo a CTLA-4, PD-1 svolge un ruolo di regolazione negativa dei linfociti T e presiede al mantenimento dell'equilibrio tra attivazione e tolleranza periferica, grazie all'interazione con i suoi ligandi specifici, PD-L1 e PD-L2 (Figura 3) (30).

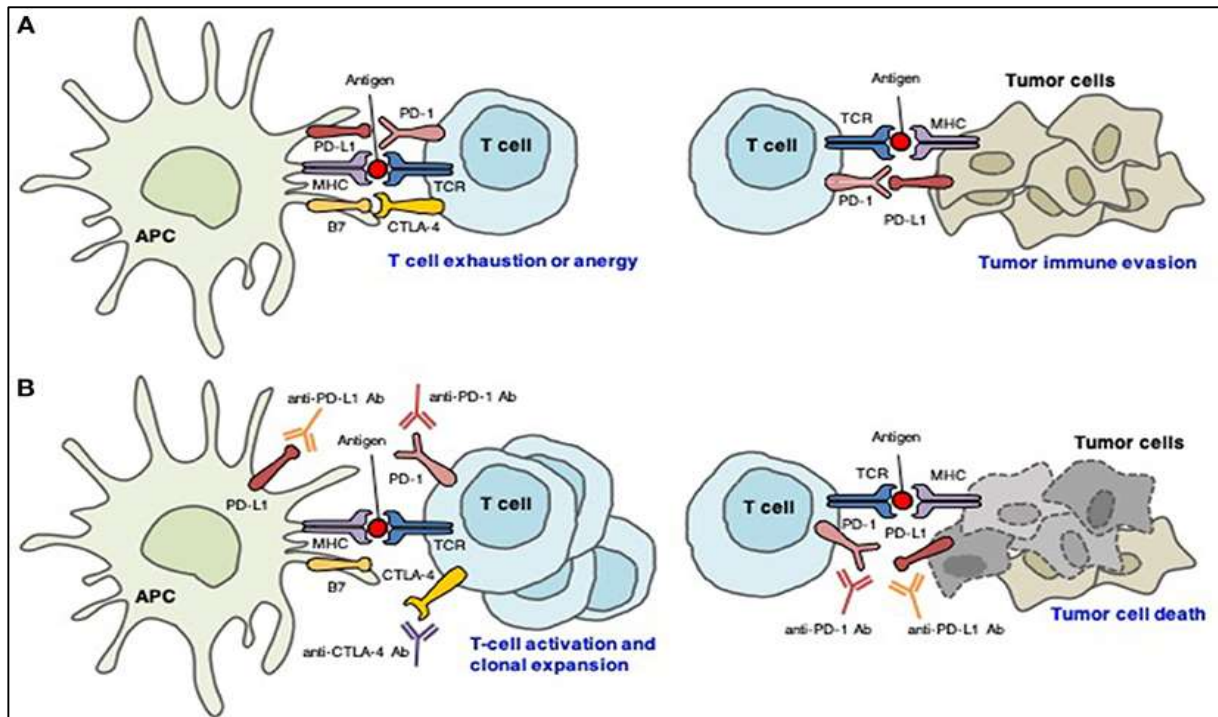


Figura 3 – Ruolo di CTLA-4 e PD-1 nella regolazione della risposta immunitaria verso il tumore.
A) Le interazioni tra CTLA-4/B7 e PD-1/PD-L1 inibiscono la funzione di killing linfocitario verso il tumore.
B) Il blocco di CTLA-4, PD-1 e PD-L1 provoca l'attivazione e la proliferazione delle cellule T che attaccano le cellule neoplastiche.
Fonte: Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:3.

L'up-regolazione di PD-L1 e PD-L2 da parte del tumore, con attivazione del checkpoint immunitario, viene infatti sfruttata dalle cellule neoplastiche per rendere i TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*), in particolare i linfociti T citotossici e NK, incapaci di esercitare le funzioni effettrici di citotossicità (26).

1.2 EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI

Aspetti patogenetici

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs) agiscono bloccando i *pathways* inibitori di regolazione delle cellule del sistema immunitario, che possono essere sfruttati dalle neoplasie come meccanismi di immunoevasione ed immunoresistenza (10).

Tuttavia, le stesse vie di segnalazione hanno un ruolo cruciale nella modulazione della risposta immune fisiologica, al fine di impedire fenomeni di autoimmunità e di circoscrivere il danno tissutale in corso di risposta fisiologica verso i patogeni (31).

Appare quindi chiaro come, per via del loro peculiare meccanismo d'azione, gli ICIs possano rendersi responsabili di eventi avversi immuno-correlati (irAEs, *immune-related adverse events*) come esito di una risposta immunitaria disregolata e non selettiva verso il tumore (32). L'importanza dei checkpoint immunitari è stata dimostrata su modelli murini transgenici knockout, nei quali l'inattivazione dei geni CTLA-4 e PD-1, comporta lo sviluppo di malattie autoimmuni (29). Ma anche nell'uomo, l'associazione tra polimorfismi del gene CTLA-4 ed autoimmunità è stata ampiamente testimoniata (33) (34) (35) (36).

Epidemiologia

Gli irAES possono potenzialmente interessare qualunque organo o apparato ([Figura 4](#)) e, se non adeguatamente trattati, possono dar esito a quadri severi (32).

Da un punto di vista statistico, i distretti più frequentemente colpiti da tossicità immuno-correlata sono la cute, le ghiandole endocrine, il colon, il fegato ed il polmone. Decisamente più rare sono le complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare, ma, qualora si verificano, le manifestazioni sono generalmente severe e, talora, fatali (37).

Pattern, incidenza e gravità degli eventi risultano differenti in ragione del farmaco impiegato (anti-CTLA-4 o anti-PD-1/PD-L1) e della modalità di somministrazione (monoterapia o terapia di combinazione) (37).

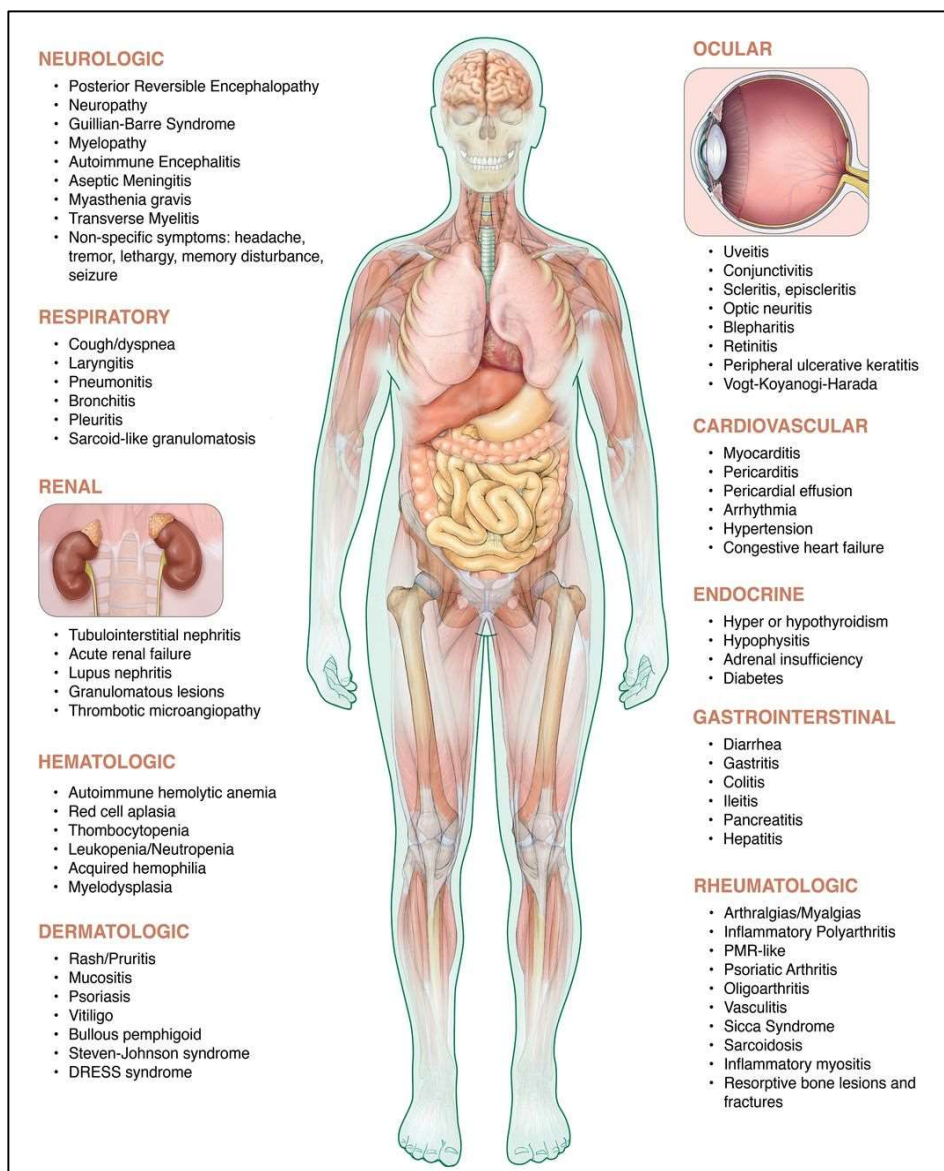


Figura 4 - Distretti sistemici interessati da tossicità immuno-mediata.

Fonte: Jamal S, Hudson M, Fifi-Mah A, Ye C. Immune-related Adverse Events Associated with Cancer Immunotherapy: A Review for the Practicing Rheumatologist. *J Rheumatol.* 2020;47(2):166–75.

Una maggior frequenza di effetti avversi è stata rilevata in trattamento con anti-CTLA-4 (38). Inoltre, l'utilizzo in combinazione di anti-CTLA-4 e anti-PD1/PD-L1, rispetto all'utilizzo di singoli agenti, incrementa notevolmente il rischio di irAEs (37). Come riportato dalla metanalisi condotta da Lijun et al. nel 2020, che ha selezionato 10 studi per un totale di 2716 pazienti (di 1315 in terapia con ICIs in monoterapia, 1.401 in combinazione), in corso di terapia combinata l'incidenza di colite, ipotiroidismo, epatite, ipofisite, ipertiroidismo e polmonite era significativamente aumentata (39).

Per quanto riguarda gli eventi fatali in corso di terapia con ICIs, la metanalisi di Wang DY et al. del 2019, ha rilevato che, nonostante la mortalità sia elevata per alcune specifiche tipologie di irAEs, il rischio complessivo di decesso causato da tossicità della terapia è modesto (0,3% -

1,3%), soprattutto se confrontato con altri trattamenti antineoplastici. I decessi correlati a irAEs tendono a manifestarsi nelle prime fasi del trattamento (mediana a 14,5 giorni in terapia di combinazione, 40 giorni in monoterapia) (40).

Nel trattamento con ICIs in monoterapia, la colite è la causa predominante di irAE fatale. La miocardite, che costituisce l'8% delle cause di morte per irAEs, risultata essere l'evento avverso immuno-correlato con mortalità più elevata (40).

Eventi avversi immuno-correlati cardiovascolari

Gli eventi avversi cardiovascolari correlati a terapia con immuno-checkpoint inibitori (CIRAEs, *Cardiac Immune-Related Adverse Effects*), su cui si concentrerà il presente studio, rappresentano una complicanza rara, ma potenzialmente letale, del trattamento con ICIs. Le principali manifestazioni includono: miocardite, pericardite, versamento pericardico, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra non infiammatoria, sindrome di Takotsubo e vasculiti (37) (Figura 5).

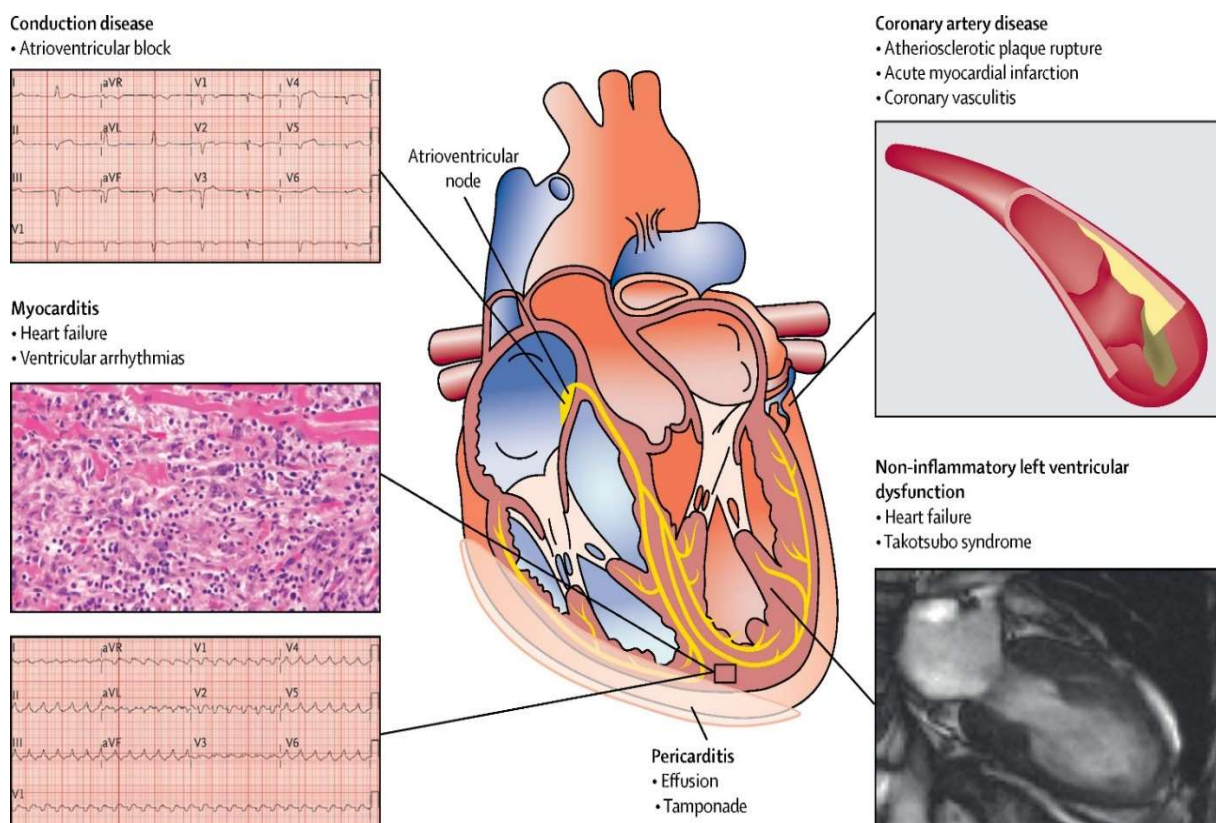


Figura 5 – Sottotipi clinici di effetti cardiotossici mediati dagli inibitori dei checkpoint immunitari.

Fonte: Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):e447–58.

Miocardite

Tra i CIRAEs, la miocardite rappresenta l'evento avverso di più frequente riscontro (41).

Nonostante sia complessivamente ritenuta una manifestazione rara, la sua reale incidenza non è nota (37), come testimoniato dagli eterogenei dati in letteratura, di seguito riportati.

Secondo una *pooled analysis* condotta da Sznol et al. nel 2017, non è stato riscontrato nessun caso su 448 pazienti trattati con terapia di associazione nivolumab e ipilimumab (42).

In uno studio di farmacovigilanza svolto da Palmieri et al. nel 2018, sono stati identificati 18 casi (0,09%) di miocardite immuno-mediata su un totale di 20.594 pazienti trattati con nivolumab in monoterapia o e 13 casi (0,06%) in terapia di combinazione con ipilimumab (Figura 6) (43). Infine, in uno studio di coorte effettuato da Mahmood SS et al. nel 2018, che ha incluso 964 pazienti, la miocardite è stata riscontrata nell'1,14% dei casi in monoterapia, e, addirittura, nel 2,4% nel trattamento di combinazione con anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (44).

Tale eterogeneità riflette verosimilmente un *bias* di segnalazione, dovuto al fatto che le forme asintomatiche o paucisintomatiche potrebbero non essere state identificate e segnalate (45).

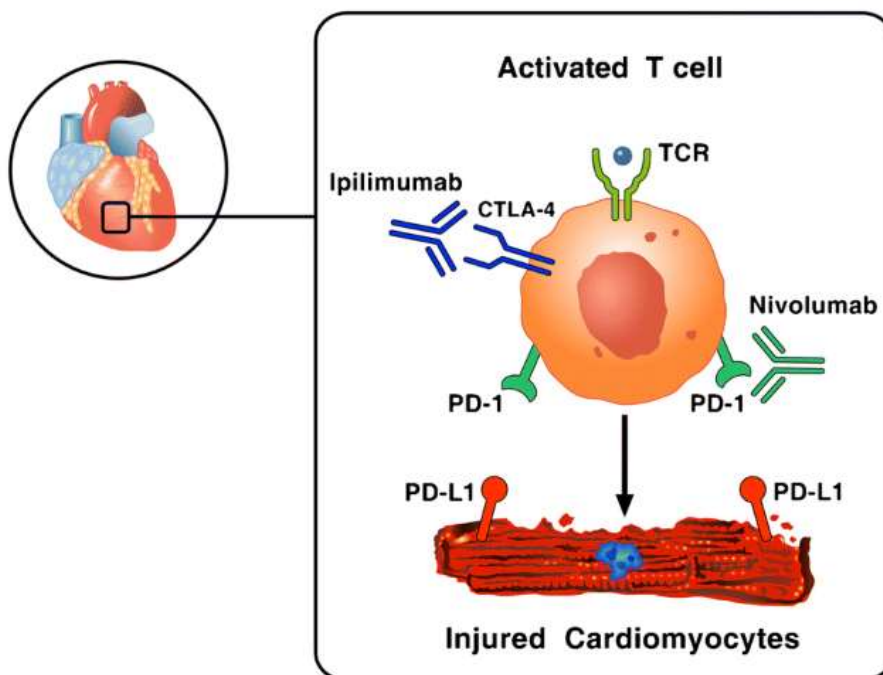


Figura 6 – Ipotetico meccanismo attraverso il quale gli inibitori dei checkpoint immunitari possono promuovere la miocardite immuno-correlata. PD-L1 è espresso nei cardiomiociti umani e murini e la sua espressione può aumentare in corso di danno miocardico. La terapia di combinazione con inibitori dei checkpoint immunitari (ipilimumab e nivolumab) è, pertanto, particolarmente a rischio dar luogo a miocardite linfocitaria autoimmune.

Fonte: Pirozzi F, Poto R, Aran L, Cuomo A, Galdiero MR, Spadaro G, et al. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Clinical Risk Factors. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(2):13.

Sebbene la sua frequenza sia inferiore rispetto a quella di altri eventi avversi immuno-correlati, è importante che l'eventualità di una miocardite da ICIs sia conosciuta e considerata da

oncologi, cardiologi e cardio-oncologi, in quanto, tra tutti gli irAEs, rappresenta quello con il più alto tasso di mortalità (40).

La letteratura internazionale segnala casi di miocardite fatale anche dopo un solo ciclo di trattamento con ICIs (46) (47).

Le tempistiche di insorgenza della miocardite da ICIs sono variabili ma, nella grande maggioranza dei casi, questa si manifesta in fase precoce rispetto all'inizio del trattamento. Secondo quanto riportato dal database di farmacovigilanza VigiBase dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), la miocardite si manifesta nelle fasi iniziali del trattamento, con una mediana di 27 giorni (intervallo 5-155 giorni) e nel 76% nelle prime 6 settimane di terapia (48).

In linea generale, le evidenze in letteratura riportano che la maggior parte delle miocarditi correlate a ICIs si manifestano entro i primi 3-4 cicli di trattamento, con tempo mediano compreso fra 17 e 65 giorni dall'inizio della terapia (44) (47) (49).

Il sesso maschile risulta più frequentemente coinvolto da miocardite immuno-mediata, mentre l'età avanzata non sembra giocare un ruolo nell'incidenza (49).

Le manifestazioni cliniche dalla miocardite da ICIs, in modo non dissimile dalle miocarditi a diversa eziologia, comprendono un ampio spettro di sintomi che include palpitazioni, dolore toracico e dispnea. Nei casi più severi possono svilupparsi aritmie ventricolari, scompenso cardiaco acuto, edema polmonare, shock cardiogeno e MOFs (Multi Organ Failure syndrome) (37).

Sono state descritte anche forme “indolenti” di miocardite (*smouldering myocarditis*) correlate a ICIs, che si manifestano con sintomi lievi ed aspecifici, associati ad incremento della troponina, ma il significato clinico di questa entità non è stato ancora completamente chiarito (50).

Nel 50% dei casi, la miocardite può essere associata ad eventi avversi immuno-correlati non cardiovascolari, quali miosite ed epatite (37) (51).

I criteri NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria), nati allo scopo di fornire un linguaggio standardizzato per descrivere gli eventi avversi in corso di studi clinici oncologici e, ad oggi, ampiamente utilizzati anche nella pratica clinica, classificano la gravità della miocardite correlata a trattamento con ICIs in cinque livelli di gravità ([Figura 7](#)) (52).

	G1	G2	G3	G4
Miocardite	-	Sintomi per attività lieve o moderata	Sintomi al minimo sforzo o a riposo; indicato il trattamento	Conseguenze pericolose per la vita; necessità di trattamento urgente

Figura 7 – Classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE v. 5.0.

Fonte: Alaibac M, Alfieri S, Baldelli R, Bini P, Bonanno L, Calvani N, et al. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA [Internet]. Inno A, Galvano A, curatori. AIOM; 2020, pag 245. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Toss_Immuno.pdf

Nella versione 5.0 dalla classificazione non è più previsto il grado I di miocardite (definito, dalla versione antecedente, come alterazioni elettrocardiografiche o incremento di biomarcatori senza sintomi), poiché, in assenza di sintomi, i suddetti rilievi non sono stati ritenuti sufficienti per la diagnosi di miocardite clinicamente rilevante (37).

Per quanto concerne la diagnosi, Mahmood et al. (44) hanno constatato che la miocardite correlata a ICIs si associa nell'94% rialzo della troponina alla presentazione e nel 89% ad alterazioni elettrocardiografiche.

All'ECG le principali alterazioni sospette per miocardite includono tachicardia sinusale, anomalie del tratto ST o dell'onda T e, occasionalmente, blocchi di branca o atrio-ventricolari (53). Spesso si può associare flogosi pericardica e modificazioni elettrocardiografiche tipiche di pericardite, quali la depressione del tratto PR e un diffuso sopraslivellamento del tratto ST (54).

In corso di miocardite acuta, possono osservarsi all'ecocardiogramma anomalie regionali o globali della cinetica di parete non associate alla distribuzione dei vasi coronarici e, nei casi fulminanti, si può sviluppare un ispessimento delle pareti ventricolari dovuto all'edema con drastica riduzione della frazione di eiezione (FE) (54). Tuttavia, tali reperti possono essere del tutto assenti in fase precoce o nelle forme lievi (55).

Il test diagnostico di conferma non invasivo più sensibile e maggiormente impiegato nella pratica clinica di routine è la risonanza magnetica cardiaca (CRM) (56).

In caso di reperti dubbi, l'evidenza di infiammazione miocardica attiva può essere rilevata anche alla PET/TC cardiaca con ¹⁸F-FDG (57).

Sebbene la biopsia endomiocardica rappresenti il *gold standard* per la diagnosi (58), è ragionevole prendere in considerazione la sua esecuzione solo nei pazienti che non rispondano alla terapia o per i quali la diagnosi continui a rimanere incerta (59).

Il trattamento della miocardite correlata a ICIs, indipendentemente dal grading, prevede la sospensione della terapia con ICIs e l'impiego di corticosteroidi (Figura 8) (37).

Il corticosteroide viene somministrato ad alto dosaggio, preferibilmente per via endovenosa (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) (44) (51). Le linee guida dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) raccomandano di scalare la dose di steroide nelle 4-6 settimane successive, monitorando le troponine nel *tapering* (60).

A queste misure, si aggiunge il trattamento specifico delle manifestazioni cardiovascolari (quali scompenso cardiaco, aritmie, shock) secondo quanto previsto dalle linee guida cardiologiche (37).

Nei pazienti che non rispondono alla terapia corticosteroidea convenzionale entro 24 - 48 ore, dovrebbe essere preso in considerazione l'uso di corticosteroide a dosaggi impiegati in corso di rigetto di trapianto d'organo (metilprednisolone 1000 mg/die) (61).

Infine, nei pazienti che non rispondono alla terapia corticosteroidea, si può ricorrere ad altri agenti immunosoppressori non steroidei (p.e.: micofenolato mofetile, infliximab, alemtuzumab, abatacept), e immunoglobuline per via endovenosa (IGIV) ad alte dosi (41) (62). Tali trattamenti, in Italia, sono attualmente impiegati *off-label* (37).

Nello specifico, per quanto riguarda gli immunosoppressori non steroidei, vista l'associazione tra infliximab e peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia, il farmaco è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca NYHA III/IV e deve essere somministrato con cautela in caso di insufficienza cardiaca NYHA I/II (63) (64).

In considerazione dell'elevato tasso di mortalità della miocardite correlata a trattamento con ICIs, in caso di sospetto, è utile un'ospedalizzazione precoce per un miglior monitoraggio clinico e l'esecuzione del trattamento. Nei casi più critici (G3 – G4) è raccomandata la gestione in ambiente cardiologico specialistico (reparto di cardiologia o unità di terapia intensiva coronarica) (37).

Il ripristino del trattamento con ICIs a seguito di risoluzione di tossicità cardiaca correlata non è supportato da evidenze scientifiche: ad oggi, pertanto, il *rechallenge* non dovrebbe essere considerato come opzione di prima scelta (65).

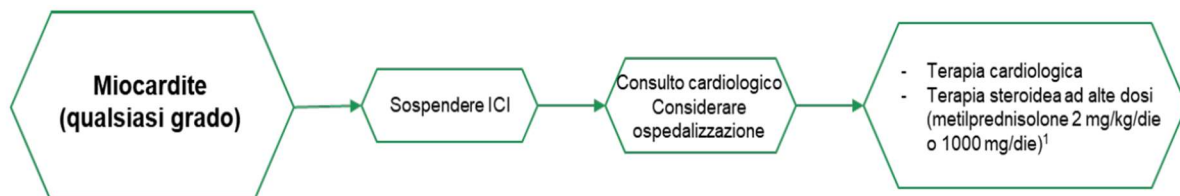


Figura 8 – Gestione della miocardite immuno-correlata.

Fonte: Alaibac M, Alfieri S, Baldelli R, Bini P, Bonanno L, Calvani N, et al. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA [Internet]. Inno A, Galvano A, curatori. AIOM; 2020, pag 30. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Toss_Immuno.pdf

Pericardite

La pericardite associata a trattamento con ICI può presentarsi come entità isolata, oppure manifestarsi parallelamente al coinvolgimento miocardio (in un quadro di miopericardite o perimiocardite), o, ancora, essere complicata da versamento pericardico, con possibile evoluzione fino al grave quadro del tamponamento cardiaco (57).

Non è nota la precisa incidenza della tossicità pericardica in corso di terapia con ICI.

I risultati di uno studio osservazionale retrospettivo di farmacovigilanza, effettuato da Salem JE et al. nel 2018, vengono riportati 95 casi di tossicità pericardica su 31.321 eventi avversi immuno-correlati (0,3%), con una maggior incidenza in corso di trattamento con anti-PD1 e anti-PD-L1 rispetto ai farmaci anti-CTLA4 e senza significative differenze tra monoterapia e terapia di combinazione (49).

La tossicità pericardica si manifesta, generalmente, in fase precoce del trattamento, con tempo mediano di insorgenza di 30 giorni. Per quanto riguarda la gravità delle manifestazioni, essa risulta severa nella maggior parte dei casi, con esito fatale nel 20% dei casi circa (49).

Clinicamente la pericardite si manifesta con dolore toracico, (tipicamente di tipo pleurítico, attenuato dallo spostamento del busto in avanti e dalla posizione seduta, peggiorato dal movimento del torace, dalla tosse o dal respiro), sfregamenti pericardici e, talvolta, dispnea, soprattutto se associata a importante versamento pericardico (66).

L'entità di segni e sintomi dipende della gravità della flogosi e della velocità con cui il liquido si accumula nel pericardio. In caso di tamponamento cardiaco lo spettro delle manifestazioni cliniche include: tachicardia, ipotensione, polso paradossoso (convenzionalmente definito come riduzione della pressione arteriosa sistolica di 0,10 mmHg durante la fase inspiratoria in corso di normale respirazione), turgore giugulare, ipofonesi S1 e S2, con possibile evoluzione verso quadro di shock (67).

La diagnosi di pericardite sfrutta una combinazione di criteri clinici e strumentali, secondo quando riportato nella [Figura 9](#) (67).

Pericardite	Definizione e criteri di diagnosi
Acuta	Sindrome infiammatoria pericardica con almeno <u>2</u> dei seguenti criteri: (1) dolore toracico pericarditico (2) sfregamenti pericardici (3) nuova comparsa di elevazione del tratto ST o depressione PR all'ECG (4) effusioni pericardiche (nuove o in peggioramento) Riscontri addizionali: - Rialzo dei markers di infiammazione (PCR, VES, WBC); - Evidenza di flogosi pericardica all'imaging (TC, RMC).
Incessante	Pericardite che dura per > 4 – 6 settimane ma < 3 mesi senza remissione.
Ricorrente	Pericardite che recidiva dopo un primo episodio documentato di pericardite acuta e un intervallo libero da sintomi di 4 – 6 settimane o superiore ¹ .
Cronica	Pericardite che persiste > 3 mesi.

Figura 9 – Definizioni e criteri diagnostici di pericardite.

Note: 1) Di solito entro 18 – 24 mesi, ma un limite di tempo superiore non è stato ancora stabilito.

Abbreviazioni: ECG= elettrocardiogramma; TC= tomografia computerizzata; RMC= risonanza magnetica cardiaca.

Fonte: Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 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(42):2921–64.

I principali reperti strumentali di pericardite includono alterazioni elettrocardiografiche (depressione del tratto PR, sopraslivellamento diffuso “a sella” del tratto ST, aritmie atriali o ventricolari) e il riscontro di un nuovo versamento pericardico all'ecocardiogramma (49).

In caso di concomitante flogosi miocardica, è possibile rilevare rialzi, in genere di modesta entità, della troponina ai dosaggi seriati ed evidenza di flogosi pericardica attiva alla RM cardiaca o alla PET/TC cardiaca con ¹⁸F-FDG (49).

È importante specificare che pericarditi e versamenti pericardici sono eventi relativamente frequenti nei pazienti oncologici (prevalenza riportata tra 0,1% e 4%), tali manifestazioni, pertanto, non sempre sono espressione di un evento avverso immuno-correlato. Le altre le cause che possono giustificano il quadro clinico includono: infezioni, infiltrazione tumorale, patologie autoimmuni, alterazioni dismetaboliche, danno post-traumatico, tossicità da altri farmaci antineoplastici e radioterapia (37).

La severità della tossicità pericardica correlata a trattamento con ICIs viene classificata secondo i criteri del NCI-CTCAE, come mostrato in [Figura 10](#) (52).

	G1	G2	G3	G4
Pericardite	Paziente asintomatico, reperti ECG o obiettivi (es. sfregamento pericardico) coerenti con pericardite	Pericardite sintomatica (es. dolore toracico)	Pericardite con conseguenze fisiologiche (es. costrizione pericardica)	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
Versamento pericardico	-	Versamento asintomatico, di entità lieve-moderata	Versamento con conseguenze fisiologiche	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
Tamponamento cardiaco	-	-	-	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente

Figura 10 – Classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE v. 5.0.

Fonte: Alaibac M, Alfieri S, Baldelli R, Bini P, Bonanno L, Calvani N, et al. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA [Internet]. Inno A, Galvano A, curatori. AIOM; 2020, pag 251. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Toss_Immuno.pdf

Per quanto concerne la gestione terapeutica della pericardite correlata a trattamento con ICIs, le linee guida “Gestione della tossicità da immunoterapia” AIOM del 2020, suggeriscono, seppur in presenza di un livello di evidenza basso, la seguente strategia ([Figura 11](#)).

Nei casi di pericardite G3-G4, versamento pericardico G2 di grado moderato (10-20 mm in telediastole) o severo (oltre 20 mm in telediastole), versamento pericardico G3-G4, o tamponamento cardiaco, viene privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, con indicazione alla sospensione del trattamento con ICIs (37).

In caso di tossicità lieve, quali i casi di pericardite G1-G2 o versamento pericardico G2 di grado minimo (versamento visibile solo in sistole) o lieve (<10 mm in telediastole), pur in assenza di evidenze specifiche, è ragionevole la prosecuzione del trattamento con ICIs, in pazienti selezionati, sulla base delle condizioni generali, stato di malattia e risposta del tumore a terapia con ICIs (37).

Qualora si opti per il mantenimento della terapia, si suggerisce un follow up clinico ed ecocardiografico periodico (per esempio a cadenza bisettimanale o mensile o con tempistiche concordate con il cardiologo o cardio-oncologo), procedendo a sospensione del trattamento a fronte di peggioramento del grado di severità dell’evento avverso (37).

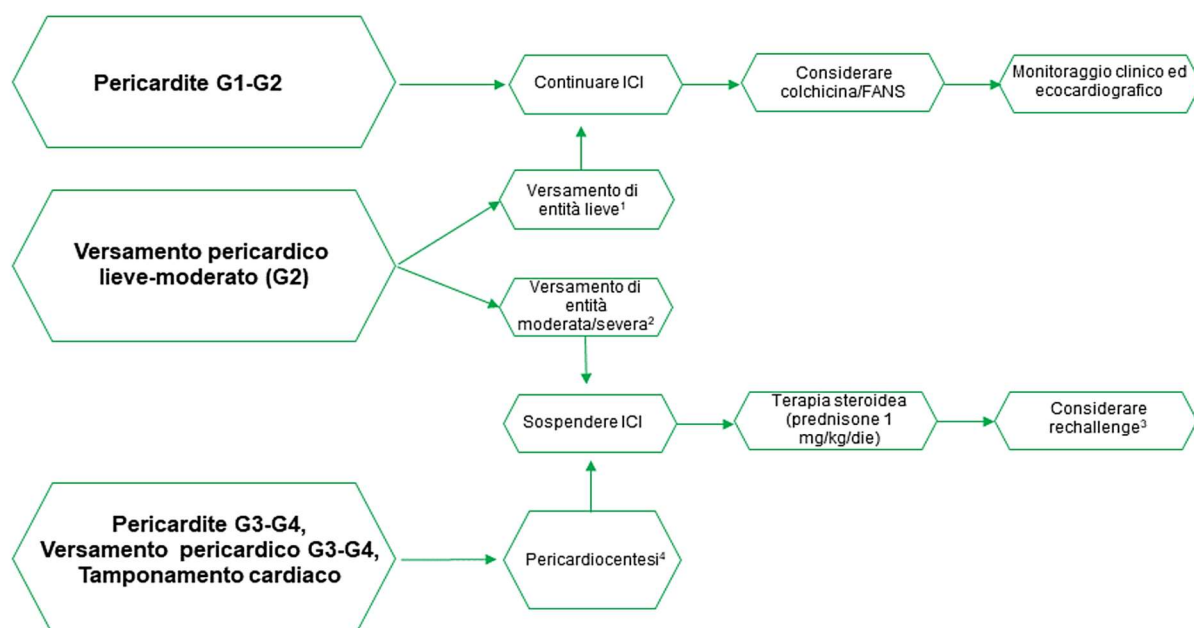


Figura 11 – Strategia di gestione della pericardite immuno-correlata in relazione al grado di severità.

1) Spessore fino a 10 mm misurato in telediastole.

2) Spessore \geq 10 mm misurato in telediastole.

3) Solo in pazienti selezionati e a completa risoluzione della tossicità, dopo tapering del prednisone a un dosaaggio $<$ 10 mg/die.

4) O altra procedura invasiva (p. e.: drenaggio chirurgico, finestra pleuro-pericardica), se clinicamente indicata.

Fonte: Alaibac M, Alfieri S, Baldelli R, Bini P, Bonanno L, Calvani N, et al. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA [Internet]. Inno A, Galvano A, curatori. AIOM; 2020, pag 31. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Toss_Immuno.pdf

In pazienti che sviluppano pericardite G2-G4, versamento pericardico G2 di entità moderata, versamento pericardico G3-G4 o tamponamento cardiaco in corso di terapia con ICIs, è raccomandata terapia steroidea ad alto dosaggio (prednisone 1 mg/kg/die con successivo lento scalaggio dopo risoluzione della tossicità) (37).

Le linee guida dell’American Society of Clinical Oncology (ASCO) e la European Society of Medical Oncology (ESMO) suggeriscono l’escalation ad altri farmaci immunosoppressori, come infliximab, micofenolato mofetile (MMF) e anticorpi anti-timociti (ATG) in caso di mancata risposta alla terapia steroidea (59) (68).

In caso di versamento emodinamicamente significativo (G3 – G4) o tamponamento cardiaco in corso di terapia con ICIs è raccomandata l’esecuzione della pericardiocentesi (37).

A tal riguardo, lo studio retrospettivo svolto da Palaskas et al. nel 2019, non ha dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza tra pazienti sottoposti a pericardiocentesi in corso di trattamento con ICIs e i pazienti sottoposti a procedura in corso di altra terapia antitumorale (69).

In pazienti con pericardite immuno-correlata G1-G2 o versamento pericardico immuno-correlato di entità lieve, una terapia con aspirina/FANS e colchicina può essere presa in

considerazione, in considerazione delle evidenze disponibili sul trattamento della pericardite e del versamento pericardico non immuno-correlato, dell'ampia disponibilità e dell'ottimo profilo di sicurezza dei suddetti farmaci (68).

Vasculiti

Le vasculiti secondarie all'utilizzo di ICI sono manifestazioni nel complesso infrequenti, per le quali non è sempre dimostrabile un chiaro nesso causale con il trattamento immunoterapico (37).

Le vasculiti dei grandi vasi (arterite giganto-cellulare, *in primis*, e aortite isolata), insieme alle vasculiti del sistema nervoso (angioite primitiva del sistema nervoso centrale e vasculite isolata del sistema nervoso periferico) rappresentano le forme maggiormente descritte in associazione a trattamento con ICI, soprattutto anti-PD-1 (70).

Nella sua forma classica, l'arterite giganto-cellulare interessa l'arteria temporale, più raramente l'aorta e/o le sue diramazioni. Il tempo mediano all'insorgenza della tossicità è di 55 giorni, che corrisponde in media a 3 cicli di immunoterapia (71).

Analogamente alla miocardite, la tossicità mediata da ICI è più frequente nel sesso maschile, mentre l'età avanzata non costituisce un fattore di rischio (49).

Da un punto di vista clinico si presenta con cefalea che insorge *ex abrupto*, *claudicatio* mascellare, amaurosi fugace e diplopia, spesso accompagnati da sintomi sistemici aspecifici come astenia, febbre e calo ponderale (71).

Per gravità, le vasculiti possono essere classificate secondo i criteri del NCI-CTCAE ([Figura 12](#)) (52).

	G1	G2	G3	G4
Vasculite	Asintomatica, intervento non indicato	Sintomi moderati, intervento medico	Sintomi severi, intervento medico	Conseguenze pericolose per la vita; evidenza di ischemia periferica o viscerale; intervento urgente

Figura 12: – Classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE v. 5.0.

Fonte: Alaibac M, Alfieri S, Baldelli R, Bini P, Bonanno L, Calvani N, et al. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA [Internet]. Inno A, Galvano A, curatori. AIOM; 2020, pag 265. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Toss_Immuno.pdf

La diagnosi, in presenza di una clinica indicativa, è corroborata dall'aumento degli indici flogistici, quali VES e PCR (70). Il *gold standard* per la diagnosi è la biopsia dell'arteria temporale, che dimostra, all'analisi microscopica, l'infiammazione granulomatosa della tonaca media, con prevalenza nella lesione di linfociti T CD4 + e macrofagi (72). L'ecografia color-

doppler dell'arteria temporale rappresenta un'alternativa non invasiva e di rapida esecuzione, ma non dirimente per una diagnosi di certezza (71).

Le linee guida AIOM 2020 suggeriscono una differente gestione in relazione al grado di severità della vasculite (37).

In caso di tossicità G1 viene suggerito il solo monitoraggio. Nei gradi G2-G3 è consigliata la sospensione del trattamento e la somministrazione di corticosteroidi per via orale o endovenosa (p. e. prednisone a 0,5-1 mg/kg se G2, a 1-2 mg/kg se G3), da ridurre e sospendere, in caso di risposta, in 4-6 settimane. Nel grado G4, oltre al trattamento steroideo, è prevista l'interruzione definitiva del trattamento con ICIs. In caso di refrattarietà alla terapia steroidea, può essere preso in considerazione l'impiego di altri DMARDs (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), quali il metotrexato (37).

Visto l'elevato rischio di cecità per interessamento dell'arteria oftalmica o delle arterie ciliari posteriori, il trattamento immunosoppressivo deve essere iniziato il più precocemente possibile (71).

Nei pazienti che abbiano sospeso il trattamento immunoterapico per vasculite di grado G1 o G2, il *rechallenge* con ICIs può essere preso in considerazione, dopo regressione della tossicità ad un grado G1 o inferiore (37).

Sebbene l'arterite giganto-cellulare sia la forma più frequente di vasculite, l'infiammazione vasale può potenzialmente qualunque vaso (incluse le arterie coronarie), con conseguente rischio di SCA (Sindrome coronarica acuta) (57).

A tal proposito, è opportuno ricordare che, nei pazienti in terapia con ICIs, un dolore toracico associato ad aumento della troponina, potrebbe anche essere conseguenza di una miocardite focale immuno-mediata, pertanto, in caso di assenza di stenosi coronarica all'angiografia, è ragionevole ricorrere a RM cardiaca, sia perché è il test di imaging non invasivo *gold standard* per la diagnosi di miocardite (73), sia perché è un'indagine accurata anche per l'identificazione di infarto miocardico (74).

Nei casi dubbi, al fine di una corretta diagnostica di ischemia miocardica, può essere presa in considerazione, in seconda istanza, la tomografia a coerenza ottica coronarica (OCT) o l'imaging ecografico intravascolare (74).

Si segnala nella letteratura, un caso di vasospasmo coronarico con innalzamento del tratto ST temporaneo, conseguente a somministrazione di inibitori del checkpoint immunitario PD-L1 (pembrolizumab) (75).

Disfunzione ventricolare sinistra non infiammatoria e sindrome di Takotsubo

La disfunzione ventricolare sinistra indotta da trattamento con ICI è, nella maggior parte dei casi riscontrati, secondaria alla presenza di miocardite. Tuttavia, esiste un sottogruppo di pazienti in cui questa si sviluppa in assenza di infiammazione miocardica attiva, come indicato da valori di troponina nella norma, da reperti non indicativi di flogosi miocardica in RM cardiaca o PET/TC cardiaca e dall'assenza di cellule infiammatorie alla biopsia endomiocardica (57).

In riferimento alla metanalisi di Mir H et al. del 2018, riguardante le complicanze cardiovascolari correlate a terapia con ICI, la disfunzione ventricolare sinistra non infiammatoria si è riscontrata nel 27% dei casi di cardiotoxicità immuno-mediata (41).

Il trattamento prevede l'impiego di farmaci ACE inibitori (o bloccanti del recettore per l'angiotensina II in caso di intolleranza) e β -bloccanti, secondo quanto previsto dalle linee guida ESC per la diagnosi e gestione dello scompenso cardiaco acuto e cronico (76).

Se le condizioni cliniche lo consentono il trattamento con ICI può essere proseguito, considerando la possibilità di un monitoraggio dei valori di BNP e di una sorveglianza elettrocardiografica ed ecocardiografica (57).

Forma particolare di disfunzione ventricolare sinistra è la sindrome di Takotsubo (TTS), di cui, alcuni casi sporadici sono stati descritti in associazione a terapia con ICI (77) (78).

La TTS è una sindrome da insufficienza cardiaca a insorgenza acuta e solitamente reversibile, descritta per la prima volta in Giappone nel 1991 (79).

Interessante notare che, nei pazienti con TTS, la prevalenza di pazienti con storia di cancro può raggiungere il 29%. Tale dato può essere spiegato alla luce del fatto che, tra i diversi farmaci associati al rischio di sviluppare TTS, i chemioterapici ne rappresentano larga parte. Si annoverano, tra questi, axitinib, sunitinib, bevacizumab, trastuzumab e 5-fluorouracile (80).

Le catecolamine sembrano avere un ruolo centrale nella fisiopatologia della TTS (75) (79), infatti, nel 90% dei casi, un chiaro fattore di stress emotivo o fisico precede la presentazione (77).

Visti i limitati casi segnalati in letteratura, resta ancora da chiarire se la sindrome di Takotsubo associata a ICI sia il riflesso di un effetto immuno-mediato dei suddetti farmaci sul miocardio e/o sul sistema vascolare coronarico (57).

Da un punto di vista clinico la TTS si manifesta con dolore precordiale, eventualmente associato a insufficienza cardiaca o shock. Sono di solito riscontrati un aumento modesto della troponina e il sopraslivellamento del tratto ST all'ECG nelle derivazioni anteriori (77).

All'ecocardiografia in fase acuta si riscontra una vasta area di miocardio disfunzionale, che si estende oltre il territorio di un singolo coronarica, caratterizzata da anomalie regionali simmetriche delle pareti ventricolari, che conferisce il tipico aspetto balloniforme dell'apice ventricolare (79). L'angiografia, per definizione, non rivela una lesione *culprit* coronarica (77). Una caratteristica fondamentale della sindrome di Takotsubo è il recupero della normale funzione cardiaca, pertanto l'obiettivo principale del trattamento ospedaliero dovrebbe essere una terapia di supporto per sostenere le funzioni vitali e ridurre al minimo le complicanze in fase di recupero (79).

Nelle forme lievi con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) > 45%, in assenza di complicanze, è indicata dimissione precoce dall'ospedale, con sospensione dell'eventuale terapia iniziata per sospetto di SCA (79).

Nei casi a basso rischio ma con LVEF del 35-45% devono essere presi in considerazione farmaci per l'insufficienza cardiaca, inclusi i betabloccanti (quali metoprololo e carvedilolo), se non controindicati (81) (82).

Nei casi gravi, complicati da insufficienza circolatoria progressiva e shock cardiogeno, il supporto meccanico precoce, con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) temporanei o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), dovrebbe essere considerato come una terapia *bridge* verso il recupero (79).

Indipendentemente dalla gravità, a tutti i pazienti dovrebbe essere offerto un follow-up a 3-6 mesi dall'evento, che includa la ripetizione dell'ecografia, per confermare la risoluzione delle anomalie di cinetica della parete ventricolare, dell'ECG e della RM cardiaca, quest'ultima se non eseguita durante fase acuta, al fine di escludere l'infarto miocardico. Se la funzione del VS è stata ripristinata, lo svezzamento dall'ACE inibitore e dal beta-bloccante può essere preso in considerazione in assenza di altre indicazioni (79).

1.3 ESECUZIONE DEL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE NELLA TERAPIA CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI

Motivazioni del monitoraggio cardiovascolare nei pazienti trattati con inibitori dei checkpoint immunitari

Sebbene gli eventi avversi immuno-correlati cardiovascolari (CIRAEs) siano complessivamente rari (83), la loro reale incidenza potrebbe, in realtà, essere sottostimata poiché la maggior parte delle evidenze disponibili deriva da case reports, case series e studi retrospettivi (45). Tale preoccupazione, confermata da un recente studio di farmacovigilanza, basato sulle reazioni avverse a farmaci riportate su Vigibase (database afferente all'OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità) (49), unita ad un sempre più ampio utilizzo degli ICIs nella pratica clinica, rende imprescindibile per oncologi e cardiologi la conoscenza dei CIRAEs, al fine di mettere in atto le misure più appropriate per prevenirli o, quanto meno, rilevarli precocemente (83).

Nell'ampia panoramica degli eventi avversi cardiovascolari correlati a terapia con inibitori dei checkpoint immunitari, l'attenzione della letteratura scientifica si è concentrata, nello specifico, sulla miocardite per due principali motivi, di seguito illustrati.

In primo luogo, la miocardite correlata a ICIs è l'evento avverso cardiovascolare immuno-mediato nettamente più frequente (41).

In seconda istanza, non trascurabile è la severità della patologia, che spesso si associa a prognosi infausta, per via della grave insufficienza cardiaca (talvolta fulminante) e delle pericolose aritmie che può indurre (59).

È opportuno precisare che, in alcuni casi, la miocardite correlata ad ICIs si può manifestare in modo sfumato, in assenza di una sintomatologia clinica eclatante, ma solo con lievi rialzi della troponina plasmatica (50). In quest'ottica, il monitoraggio cardiovascolare dei pazienti in terapia con ICIs non dovrebbe, quindi, limitarsi a diagnosticare i casi evidenti di miocardite, ma estendere il suo raggio d'azione anche al riconoscimento dei casi subclinici o asintomatici, al fine di prevenire un'eventuale progressione (45).

Il follow up cardiovascolare potrebbe di conseguenza aiutare, da una parte, a valutare la reale incidenza delle miocarditi subcliniche benigne, ad oggi sconosciuta (84); dall'altra a raggiungere una miglior comprensione del decorso di tali forme in assenza di trattamento, che, non si esclude, possa essere autolimitante (85).

Gestione della miocardite correlata a terapia con inibitori dei checkpoint immunitari

A differenza di altre terapie oncologiche potenzialmente cardiotoxiche, quali antracicline e trastuzumab, ad oggi, non esiste ancora alcun algoritmo *evidence-based* di sorveglianza cardiovascolare in corso di immunoterapia (57).

Per far fronte alla gestione della miocardite correlata ad ICIs, la letteratura suggerisce una strategia sequenziale, articolata in cinque steps di seguito illustrati (45).

Prima fase: consapevolezza

Nel management del paziente oncologico in trattamento con ICIs, il contatto e l'interazione tra le diverse specialità è di fondamentale rilevanza (86). Anche in centri dove non sia disponibile un servizio di cardio-oncologia, è consigliabile che la sorveglianza degli effetti avversi immuno-correlati (cardiovascolari e non) venga effettuata da un'equipe integrata (45).

In sintesi, tale collaborazione multidisciplinare necessita delle seguenti condizioni.

1. **Consapevolezza dell'oncologo:** lo specialista oncologo dev'essere ben consapevole del rischio di CIRAEs in corso di immunoterapia, dei sintomi, della diagnostica differenziale della miocardite e, in particolare, della possibilità che questa possa degenerare rapidamente in shock cardiogeno, configurando quindi una condizione di emergenza (45).
2. **Consapevolezza del cardiologo:** un cardiologo, o preferibilmente un cardio-oncologo, dovrebbe essere coinvolto nel team multidisciplinare che rivaluta nel tempo i pazienti in trattamento con ICIs (45).
3. **Coinvolgimento di altri specialisti:** poiché non raramente la miocardite si associa a eventi avversi immuno-mediati neuro-muscolari (59) (87) (88), può rendersi necessaria la consulenza di un neurologo, qualora si manifestino segni e sintomi sospetti per miosite. Inoltre, è altresì possibile l'associazione tra CIRAEs e irAEs di natura non cardiovascolare (63), motivo per cui, vista la molteplicità delle manifestazioni di tossicità correlata a ICIs, è giustificato il ricorso a consulenze specialistiche endocrinologiche, pneumologiche, dermatologiche e gastroenterologiche a seconda della necessità (45).
4. **Informazione del paziente:** i pazienti destinati a ricevere terapia con ICIs dovrebbero essere correttamente informati riguardo alla possibilità di eventi avversi correlati al

trattamento, nonché istruiti su come riconoscere i sintomi potenzialmente causati dalla miocardite, quali palpitazioni, dolore toracico e dispnea.

Un utile ausilio per gli operatori sanitari potrebbe essere fornire, a tutti i pazienti in trattamento con ICIs, un documento nel quale si specifichi:

- oncologo di riferimento, con relativi recapiti;
- tipologia di neoplasia trattata con ICIs;
- possibili manifestazioni della tossicità correlata a ICIs, con enfasi sulla miocardite;
- come impostare il trattamento iniziale degli effetti collaterali degli ICIs.

La finalità è ottenere una diagnosi precoce degli eventi avversi immuno-correlati, anche nel caso in cui il paziente sia trattato in un setting non specialistico (p.e.: medico di medicina generale, guardia medica, medico di pronto soccorso) (45).

Seconda fase: valutazione cardiovascolare basale

Sebbene in assenza di prove che suggeriscano che una preesistente cardiopatia identifichi i pazienti più ad alto rischio di CIRAEs (89), una valutazione cardiologica basele di routine in tutti i pazienti destinati a ICIs è ritenuta ragionevole e praticabile (45).

Poiché non di rado la presentazione clinica e laboratoristica di miocardite correlata a ICIs può essere aspecifica, con il rischio di attribuire la causa di tali riscontri ad altre patologie cardiovascolari (comprese le sindromi coronariche acute e croniche, la disfunzione ventricolare sinistra e le aritmie), il confronto con i dati clinici, elettrocardiografici ed ecografici al *baseline* permette di identificare più facilmente un qualsiasi cambiamento in corso di trattamento, ottimizzando la diagnosi precoce e la diagnostica differenziale della miocardite da ICIs (90).

Nonostante il riscontro di un maggior tasso di incidenza di CIRAEs tra il primo e il terzo mese di trattamento, la cardiotossicità può svilupparsi anche più tardivamente. Pertanto, una valutazione cardiologica completa potrebbe essere giustificata non solo a inizio del trattamento con ICIs (come riferimento), ma anche in caso di eventi avversi cardiaci in corso di terapia e, in modo sistematico, al terzo mese di terapia o dopo il terzo ciclo (51).

La valutazione basale standard dovrebbe includere una visita clinica cardiologica e un ECG a riposo. Può essere richiesto anche il dosaggio di NT-proBNP e un'ecocardiogramma, in caso di sospetta cardiopatia. Nei pazienti con nota ischemia miocardica è appropriato ricorrere ai test provocativi sotto sforzo. L'ECG Holter è richiesto in caso di pazienti con sospetto di aritmie (89).

Terza fase: strategie di screening per miocardite correlata a ICIs

Ad oggi, non sono stati identificati criteri certi che permettano di identificare in anticipo quali siano i pazienti più a rischio di sviluppare CIRAEs: fattori di rischio e comorbidità cardiovascolari sono, infatti, comuni sia nei casi di manifesta tossicità che nei controlli (44). Pertanto, uno screening finalizzato alla diagnosi precoce di miocardite potrebbe efficacemente ottimizzare la gestione del paziente in terapia con ICIs (91), soprattutto nelle prime 12 settimane di trattamento, ovvero il periodo in cui è stata segnalata la maggior parte dei casi di miocardite in corso di terapia con ICIs (44).

Perché sia realmente efficace, un ipotetico programma di screening dovrebbe, quindi, essere facilmente eseguibile nella pratica clinica e, ancor più importante, non dovrebbe comportare la sospensione inappropriata di una terapia salvavita (45).

Tra le principali strategie di screening per miocardite in corso di immunoterapia, l'utilizzo dei marcatori laboratoristici di mionecrosi, tra cui troponina cardiaca (TnI) e creatinfosfochinasi (CPK), rappresenta un utile ausilio, sempre nell'ottica che i *biomarkes* siano impiegati con appropriatezza e sulla base del ragionamento clinico (71). I peptidi natriuretici (NT-proBNP e BNP), pur potendo essere elevati in corso di miocardite associata a ICIs (62), risultano meno attendibili nei pazienti oncologici, poiché oltre ad aumentare anche in corso di altre patologie cardiovascolari (disfunzione ventricolare sinistra), sono spesso cronicamente elevati a causa della flogosi correlata al cancro e della progressione tumorale (92).

Poiché la LVEF risulta raramente alterata in corso di miocardite immuno-mediata (44), indagini strumentali, quali la stima ecografica della LVEF, rivestono un ruolo secondo piano rispetto ai dosaggi di laboratorio (91).

Sulla base di queste considerazioni, il monitoraggio delle troponine cardiache nel paziente asintomatico è stata una delle prime strategie raccomandate (45).

Mahmood *et al.* (44) ritengono la troponina un ragionevole predittore di eventi avversi cardiovascolari, in quanto ne è stato riscontrato un aumento nel 94% dei casi di miocardite al momento della presentazione clinica; pertanto, gli stessi autori propongono un programma di screening che preveda la misurazione dei livelli di troponina al basale e ad ogni ciclo di trattamento con ICIs.

Il dosaggio della troponina presenta, tuttavia, delle limitazioni intrinseche non trascurabili (45). Ad esempio, l'esperienza di Sarocchi *et al.* (84) riporta, in una casistica di 59 pazienti trattati con Nivolumab, solo 6 casi di aumento della troponina cardiaca alle valutazioni seriali, nessuno dei quali associato a miocardite o a CIRAEs.

Nel paziente oncologico un aumento della troponina, infatti, non riconosce, come unica causa, la miocardite correlata a ICIs, ma può anche essere spiegata da:

1. un *mismatch* tra richieste funzionali e disponibilità di ossigeno a livello miocardico (imputabile alla presenza di comorbidità cardiovascolari preesistenti o sviluppatasi in corso di terapia, al deterioramento clinico e la progressione tumorale, alla presenza di condizioni stressanti quali anemia, infezioni, tachicardia, ipossiemia);
2. la presenza di flogosi miocardica in corso di miocardite subclinica, autolimitante e benigna, che può manifestarsi isolata o accompagnarsi ad una reazione immuno-correlata più grave in altri distretti corporei ([Figura 12](#)) (84).

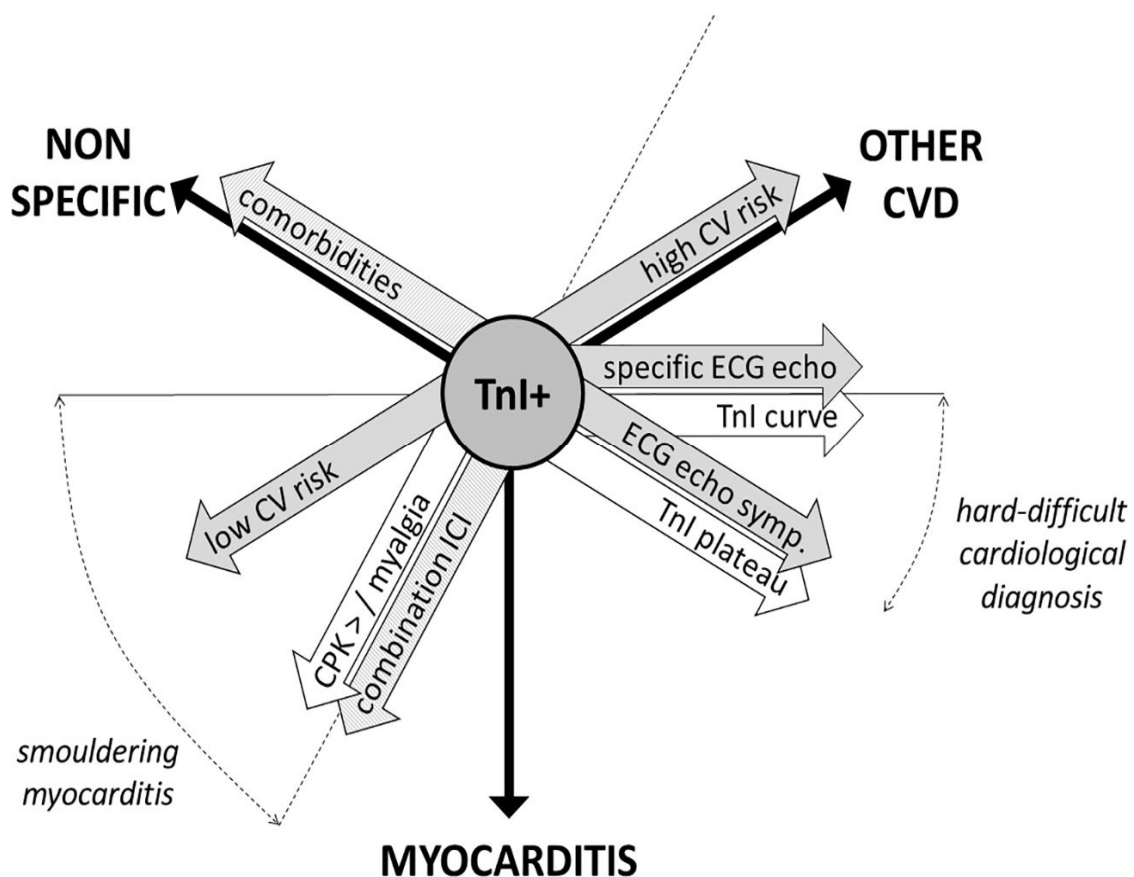


Figura 12 – Interpretazione della positività della troponina I nell’ambito della terapia con ICIs. Un’eventuale positività di TnI non è specifica per miocardite e deve sempre essere interpretato alla luce di un’attenta e completa valutazione clinica. Per una corretta interpretazione devono, inoltre, essere considerati: fattori clinici (profilo di rischio cardiovascolare, presenza di comorbidità e/o fattori di stress come anemia o infezioni); fattori farmacologici (monoterapia con ICI o terapia di combinazione, presenza di irAEs); fattori strumentali (ECG ed anomalie ecocardiografiche) e fattori biochimici (dinamica dell’aumento della troponina, che in corso di miocardite non segue la tipica curva dinamica delle sindromi coronariche acute ma tende a rimanere costante, ed un eventuale aumento concomitante della creatinfosfochinasi).

Fonte: Spallarossa P, Sarocchi M, Tini G, Arboscello E, Toma M, Ameri P, et al. How to Monitor Cardiac Complications of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2020;11:972.

In sintesi, si può dedurre come la troponina non sia affatto un marker specifico di miocardite, quando piuttosto un indicatore di danno miocardico imputabile, tra le altre cause, anche a infarto

miocardico di tipo 1 (trombosi coronarica acuta), infarto miocardico di tipo 2 (squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno al miocardio), cardiomiopatia, insufficienza cardiaca (85).

In quest'ottica, quindi, mentre in pazienti con nota patologia cardiovascolare o fattori di rischio, nella maggior parte dei casi, è probabile che le anomalie della troponina non siano dipendenti dalla terapia con ICI, in pazienti *naive* da un punto di vista cardiovascolare o con fattori di stress (quali febbre, anemia, desaturazione di ossigeno o tachicardia) il rialzo enzimatico dovrebbe destare maggiori sospetti di tossicità immuno-mediata, specialmente se di lunga durata (45).

Al fine di aumentare la specificità, vista l'associazione tra miocardite e miosite immuno-mediate (59), Spallarossa et *al.* propongono un follow up laboratoristico che monitori, per tutte le tipologie di terapia con ICI, sia la troponina, sia l'enzima creatinfosfochinasi (CPK) (45).

La CPK è un enzima che si trova ad elevate concentrazioni citoplasmatiche nel muscolo scheletrico, nel miocardio e a livello cerebrale. È suscettibile di rialzo in tutti i processi che comportano un danno del sarcolemma con fuoriuscita dell'enzima da citoplasma, come, ad esempio, in caso di miosite e di danno miocardico (93).

In caso di alterazioni di Tn e CPK, queste devono essere attentamente interpretate nel contesto di una valutazione clinica completa. Il protocollo previsto da Spallarossa (45) prevede che si indaghi riguardo alla presenza di sintomi quali dolore toracico, vertigini, palpitazioni e dispnea e si esegua un ECG a 12 derivazioni. Inoltre, devono essere ricontrollati entro 24h Tn, CPK e peptidi natriuretici ed entro 24-48h deve essere eseguito un ecocardiogramma transtoracico, a meno che, a causa dell'instabilità emodinamica, non sia richiesta una tempistica di esecuzione urgente. È importante sottolineare come sia spesso necessaria la ripetizione di esame obiettivo, dosaggi enzimatici, ECG ed ecocardiografia, poiché la dinamica dei reperti riscontrati è estremamente informativa a fini diagnostici (45).

In sintesi, la gestione successiva prevede il seguente iter:

1. Se il rialzo della troponina è minimo (condizione in cui ECG ed ecocardiogramma sono spesso normali (62), è indicato un monitoraggio enzimatico nei giorni successivi se il sospetto clinico e le alterazioni di laboratorio persistono;
2. Se le troponine rimangono elevate, senza altre cause identificabili, è utile il ricorso alla risonanza magnetica cardiaca (RMC) (62) (90).

Per meglio interpretare i cambiamenti del quadro laboratoristico e strumentale, è consigliabile eseguire i dosaggi enzimatici e un ECG al *baseline*, in tutti i pazienti (63).

Nel caso in cui venga posta diagnosi di miocardite o sia presente un forte sospetto, il paziente deve essere ricoverato in un reparto di cardiologia. Qualora il paziente sia emodinamicamente instabile è opportuno un ricovero immediato in unità di terapia intensiva coronarica e un iter diagnostico-terapeutico aggressivo (45).

Durante le indagini, volte ad indagare l'effettiva tossicità immuno-mediata, è corretto sospendere temporaneamente la terapia con ICIs (45). Se viene raggiunta una diagnosi certa di miocardite, o nel caso in cui questa non possa essere esclusa, gli ICIs non devono essere ripresi, anche se i risultati clinici, ECG ed ecocardiografici sono nella norma (63).

Opportuno precisare come, sebbene le fonti in letteratura non si esprimano con favore al *rechallenge* (65), sia appropriato eseguire una gestione individualizzata sulla base di stadio tumorale e regressione della tossicità immuno-mediata, considerata l'importanza della terapia con ICIs nella prognosi oncologica (51).

Quarta fase: diagnosi di miocardite correlata a terapia con ICIs

In caso di forte sospetto di miocardite allo screening o insorgenza di sintomi quali (dispnea, dolore toracico, affaticamento, palpitazioni e sincope), è previsto il seguente iter:

1. Sospensione del trattamento
2. Visita cardiologica specialistica
3. Misurazione seriale delle troponine, dosaggio di CPK e peptidi natriuretici
4. ECG a 12 derivazioni
5. Ecocardiogramma
6. Radiografia del torace

Se le indagini escludono una miocardite o un qualsiasi nuovo disturbo cardiovascolare, il paziente non viene ricoverato, ma rivalutato a breve termine. In caso contrario, a seconda della gravità clinica, si predispone un ricovero in reparto cardiologico o in unità di terapia intensiva coronarica (45).

L'eventuale esecuzione della risonanza magnetica cardiaca e della biopsia endo-miocardica, come precedentemente illustrato (sezione: *1.2 Eventi avversi correlati al trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari*, paragrafo: *Eventi avversi immuno-correlati cardiovascolari*, sottoparagrafo: *Miocardite*), possono essere prese in considerazione secondo quanto previsto dalle linee guida in materia (62).

Quinta fase: trattamento della miocardite correlata a ICIs

La gestione terapeutica della miocardite correlata a ICIs, per la quale si rimanda alla sezione dedicata per una trattazione più approfondita (sezione: *1.2 Eventi avversi correlati al trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari*, paragrafo: *Eventi avversi immuno-correlati cardiovascolari*, sottoparagrafo: *Miocardite*), prevede, *in primis*, una valutazione dello stato emodinamico e la sospensione degli ICIs (45).

Nei pazienti emodinamicamente stabili, secondo quanto contemplato dall' ASCO (American Society of Clinical Oncology), è indicata la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa a dosaggio iniziale di 1-2 mg/kg, con riduzione nelle successive 4-6 settimane (69). In caso di instabilità emodinamica e/o in presenza di aritmie pericolose per la vita, è mandatorio il ricovero in unità di terapia intensiva coronarica con monitoraggio emodinamico ed eventuale uso di dispositivi di assistenza ventricolare, qualora la terapia farmacologica non sia sufficiente (62).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

La finalità dello studio è di valutare l'utilità e la fattibilità di un sistema di monitoraggio cardiovascolare per miocardite immuno-mediata nei pazienti oncologici in corso di trattamento con ICIs.

Il sistema di monitoraggio proposto si fonda su un approccio combinato che include:

1. una valutazione clinica precoce, nel caso in cui si sviluppino sintomi sospetti di miocardite (quali dispnea, angor, palpitazioni e sincope), con l'obiettivo di raggiungere una diagnosi precoce;
2. l'utilizzo dei *biomarkers* laboratoristici CPK e TnI, con finalità di screening nei pazienti asintomatici.

Nello specifico, il sistema di monitoraggio prevede una valutazione di CPK basale e in modo seriato, prima della somministrazione di ogni ciclo di terapia con ICI, ricorrendo alla TnI in caso di aumento oltre i limiti della norma di CPK o di sintomi sospetti per tossicità cardiovascolare immuno-mediata. In considerazione del riscontro di eventi avversi cardiologici immuno-correlati significativamente maggiore nelle prime 12 settimane di trattamento (51), riteniamo che l'attenzione debba essere massima in caso sintomi e/o rialzi enzimatici in tale intervallo temporale.

3. MATERIALI E METODI

Nel presente studio retrospettivo sono stati selezionati un totale di 52 pazienti con NSCLC (*Non-small cell lung carcinoma*), in trattamento con ICIs in monoterapia (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab o atezolizumab), seguiti presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - IST (Istituto Nazionale per la Ricerca sul cancro) di Genova, con cui è stata condivisa la proposta di monitoraggio cardiovascolare precedentemente definita.

Sono stati inseriti nello studio tutti i pazienti che abbiano avviato la terapia nel periodo compreso tra l'11/02/2019 e il 23/12/2019, indipendentemente da un eventuale trattamento radioterapico e/o chemioterapico citotossico antecedente o concomitante.

In sintesi, i pazienti inclusi nello studio, hanno le seguenti caratteristiche:

1. NSCLC confermato istologicamente o citologicamente.
2. Trattamento con ICIs in monoterapia.
3. Avvio del trattamento con ICIs tra l'11/01/2019 e il 23/12/2019.

Nei pazienti selezionati, consultando i sistemi informatici *Trackcare* e *Labweb*, abbiamo raccolto retrospettivamente i dati di seguito illustrati.

1. Sono state valutate le caratteristiche generali, quali: sesso, età, BMI (*Body Mass Index*), eventuale causa di decesso (specificando, nel caso, se avvenuto durante o dopo terapia con ICIs), caratteristiche istologiche di NSCLC (adenocarcinoma, carcinoma squamoso, carcinoma indifferenziato, carcinoma neuroendocrino a grandi cellule), tipologia di ICIs somministrata (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab o durvalumab), durata del trattamento immunoterapico e se siano state eseguite altre terapie oncologiche in precedenza (radioterapia e/o chemioterapia).

Gli ICIs sono stati somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane, nel caso di pembrolizumab e atezolizumab, ogni 2 settimane, per quanto riguarda nivolumab e durvalumab. Le dosi impiegate ad ogni ciclo sono state: 200 mg per pembrolizumab, 1200 mg per atezolizumab, 240 mg per nivolumab e 680 mg per durvalumab.

In considerazione della possibilità di eventi avversi immuno-correlati potenzialmente gravi, anche dopo un solo ciclo di terapia (46) (47), sono stati inclusi nello studio anche coloro che avessero ricevuto una singola somministrazione di farmaco.

2. Abbiamo rilevato la presenza di fattori di rischio cardiovascolari, con particolare riferimento a: ipertensione, sovrappeso, dislipidemia, tabagismo, diabete mellito, malattia renale cronica e familiarità per patologie cardiovascolari.

Il sovrappeso è stato definito come $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Sono stati considerati dislipidemici pazienti con storia anamnestica di dislipidemia, o nei quali siano stati riscontrati valori ematochimici di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) $> 100 \text{ mg/dl}$, colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL) $< 40 \text{ mg/dl}$ nell'uomo e $< 45 \text{ mg/dl}$ nella donna o trigliceridi (TG) $> 200 \text{ mg/dl}$.

Per la definizione della malattia renale cronica abbiamo fatto riferimento agli stadi della classificazione KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

3. Abbiamo tenuto conto della presenza di comorbidità, focalizzando l'attenzione su: malattia coronarica cronica, arteriopatia periferica, stenosi carotidea, fibrillazione atriale nota, insufficienza cardiaca cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

La presenza di arteriopatia cronica ostruttiva periferica (AOCP) degli arti inferiori è stata considerata positiva in caso di importante ateromasia documentata con imaging a livello degli arti inferiori oppure in caso di sintomi riconducibili a *claudicatio intermittens*. Abbiamo segnalato la presenza di stenosi a livello dei tronchi sovraaortici (TSA) quando l'occlusione documentata con imaging era $\geq 20\%$.

4. È stata valutata la terapia cardiologica eseguita durante il trattamento con ICI, segnalando la presenza nello schema terapeutico di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, diuretici, statine, antiaggreganti e anticoagulanti, specificando per questi ultimi, se impiegati a dosaggio terapeutico o profilattico.

5. Abbiamo analizzato i valori di CPK e di TnI (se eseguita) riscontrati al follow up durante il trattamento con ICI, descrivendo, in caso di rialzo degli indici laboratoristici, l'eventuale sintomatologia clinica associata.

Per quanto riguarda la CPK, abbiamo considerato elevati valori $> 190 \text{ U/L}$. La valutazione della CPK è stata effettuata al *baseline* e di routine prima della somministrazione di ogni ciclo di terapia.

Per quanto riguarda la troponina, abbiamo utilizzato la dicitura “*troponina positiva*” (TnI+) per valori $> 0,045 \text{ ng/mL}$ (ULN, limite superiore della norma); “*troponina*

rilevabile” (TnI det) per qualsiasi valore incluso tra 0,015 e 0,045 ng/mL; “*troponina negativa*” (TnI-) per valori < 0,015 ng/mL. La troponina non è stata dosata di routine prima di ogni ciclo, ma solo in caso di rialzo persistente di CPK, sospetto per miosite e/o miocardite immuno-mediata, o in presenza di un quadro clinico sospetto per danno miocardico o mialgia, anche in assenza di CPK aumentata.

6. Sono stati segnalati gli eventi cardiovascolari in corso di trattamento (emergenze/urgenze ipertensive, sindromi coronariche acute, insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione conservata o ridotta, tromboembolia polmonare, trombosi venosa profonda e sincope) e gli accertamenti conseguentemente eseguiti.
7. Abbiamo valutato se sia stata richiesta, da parte dell'oncologo curante, l'esecuzione di visite specialistiche cardio-oncologiche, dando rilevanza alle tempistiche di effettuazione (se pre-, post-, durante trattamento con ICIs), al motivo della richiesta e all'eventuale mantenimento di un follow-up cardio-oncologico.

4. RISULTATI

4.1 DESCRIZIONE DELLA CASISTICA

Le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di pazienti analizzata sono descritte nella [Tabella 1](#).

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche e cliniche *baseline* dei pazienti arruolati

Caratteristiche	Pazienti, n = 52	n (%)
Età		
Mediana (range)	70 (50 – 83)	
Media	68,9 ± 7,72	
Sesso		
Maschi	36	69%
Femmine	16	31%
Deceduti		
Totale	28	54%
In corso di terapia con ICI	16	31%
Fumatori		
Attivi	16	31%
Ex-fumatori	25	48%
Non fumatore	11	21%
Sovrappeso	15	29%
Ipertensione	29	56%
Dislipidemia	12	23%
DM 2	11	21%
DM 1	0	0%
BPCO	9	17%
IRC (VFG)		
IIIa (59 – 45 ml/min)	8	15%
IIIb (44 – 30 ml/min)	0	0%
IV (29 – 15 ml/min)	0	0%
V (< 15 ml/min o dialisi)	0	0%
Familiarità per patologie cardiovascolari	2	4%
CAD	6	12%
FA	4	8%
TEP/TVP	2	4%
Arteriopatia periferica	13	25%
Valvulopatia	2	4%
Insufficienza cardiaca cronica	0	0%
Pazienti con ≥ 1 fdr cardiovascolare	42	81%

Abbreviazioni: DM 1= diabete mellito di tipo 1; DM 2= diabete mellito di tipo 2; BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva; IRC= insufficienza renale cronica; VFG= velocità di filtrazione glomerulare; CAD= malattia coronarica cronica; FA= fibrillazione atriale, TEP= tromboembolia polmonare; fdr= fattore di rischio.

L'età mediana era di 70 anni (range 50 – 83 anni), di cui il 69% (n = 36) di sesso maschile e il 31% (n = 16) di sesso femminile.

Sono deceduti in totale 28 pazienti (54%), di cui 16 (31%) durante immunoterapia. Nessun paziente è morto a causa di tossicità cardiovascolare immuno-correlata.

I fattori di rischio cardiovascolare sono stati riscontrati frequentemente nel campione: fino all'81% (n = 42) ne presentava almeno uno.

Ipertensione, dislipidemia e diabete mellito di tipo 2 erano presenti, rispettivamente, nel 56% (n = 29), 23% (n = 12) e 21% (n = 11). Il 31% (n = 16) dei pazienti era fumatore attivo a inizio trattamento immunoterapico, il 48% (n = 25) un ex-fumatore. Il 29% (n = 15) dei pazienti era in sovrappeso. Nel 4% dei casi (n = 2) è stata riportata familiarità per eventi cardiovascolari.

La comorbidità più frequente, dopo l'ipertensione (56%, n = 29), era l'arteriopatia periferica, presente nel 25% dei pazienti (n = 13). A seguire, sono state riscontrate: diabete mellito di tipo 2 (21%, n = 11), BPCO (17%, n = 9), IRC stadio IIIa (17%, n = 9), CAD (12%, n = 6), FA (8%, n = 4), antecedenti episodi di TEP/TVP (4%, n = 2), valvulopatie (4%, n = 2).

Come riportato nella [Tabella 2](#), l'istotipo tumorale maggiormente segnalato di NSCLC (*Non-small cell lung cancer*) è stato l'adenocarcinoma, presente nel 64% dei pazienti (n = 34). Il carcinoma squamoso è stato rilevato nel 19% dei casi (n = 10), il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (carcinoma indifferenziato) nel 10% (n = 5). Nel 4% dei pazienti (n = 2) erano contestualmente presenti foci tumorali distinti di adenocarcinoma e di carcinoma squamoso.

Tabella 2 – Istotipo tumorale NSCLC

Tumore	Pazienti, n = 52	n (%)
Adenocarcinoma	34	64%
Carcinoma squamoso	10	19%
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule	5	10%
Carcinoma adeno-squamoso	1	2%
Adenocarcinoma + carcinoma squamoso	2	4%

Abbreviazioni: NSCLC= Non-small cell lung cancer

Per quanto concerne il trattamento con ICIs, il 56% (n = 29) dei pazienti è stato trattato con pembrolizumab, il 27% (n = 14) con nivolumab, il 9% (n = 5) atezolizumab e l'8% (n = 4) ha effettuato terapia con durvalumab ([Tabella 3](#)).

L'immunoterapia ha fatto seguito a chemioterapia nel 54% dei pazienti (n = 28), mentre nel 37% dei casi (n = 19) la lesione era già stata precedentemente trattata con radioterapia.

In 4 pazienti la terapia è stata interrotta dopo 1 ciclo, in nessun caso per motivi di tossicità immuno-correlata ma per decesso o scadimento delle condizioni generali. In 7 pazienti il trattamento è tutt'ora in corso.

Tabella 3 – Terapie oncologiche

Trattamento	Pazienti, n = 52	n (%)
Immunoterapia		
Pembrolizumab	29	56%
Nivolumab	14	27%
Atezolizumab	5	9%
Durvalumab	4	8%
CT pre-immunoterapia	28	54%
RT pre-immunoterapia	19	37%

Abbreviazioni: CT= chemioterapia; RT= radioterapia.

La terapia cardiologica di fondo della popolazione in esame all'avvio del trattamento con ICIs è descritta nella [Tabella 4](#). Quasi la metà dei pazienti (46%, n = 24) assumeva farmaci inibitori del sistema-renina-angiotensina-aldosterone (ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina), nel 33% (n = 17) il regime terapeutico prevedeva i β -bloccanti, nel 29% (n = 15) sono stati utilizzati farmaci antiaggreganti. Statine e diuretici erano comprese nella terapia nel 23% (n = 12) dei pazienti. Infine, gli anticoagulanti erano assunti nel 15% (n = 8) a dosaggio profilattico, nel 10% (n = 5) a dosaggio terapeutico.

Tabella 4 – Terapia cardiologica in corso di immunoterapia

Farmaci	Pazienti, n = 52	n (%)
Betabloccante	17	33%
ACEi/ARB	24	46%
Statine	12	23%
CCB		
DHP	5	10%
Non DHP	0	0%
Totale	5	10%
Diuretico		
HCT	5	10%
Altro diuretico	7	13%
Totale	12	23%
Antiaggregante	15	29%
Profilassi anticoagulante	8	15%
Terapia anticoagulante	5	10%

Abbreviazioni: ACEi= ACE inibitori; ARB= antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CCB= calcio-antagonisti; DHP= diidropiridine; HCT= Idroclorotiazide

I casi in cui è stata documentata con certezza tossicità cardiovascolare immuno-mediata, in corso di trattamento con ICIs, sono stati 2 e, in entrambe le circostanze, si è trattato di miocardite in corso di trattamento con durvalumab. Gli altri eventi cardiovascolari che abbiamo riscontrato nella popolazione in esame sono stati 14 in 12 pazienti ([Tabella 5](#)). Tra questi 14 eventi, la manifestazione più frequente è stata l'insorgenza di aritmie: in 6 pazienti si è

svilupata fibrillazione atriale, in 1 paziente si è innescata una tachicardia sopraventricolare. La trombosi venosa profonda si è verificata in 3 pazienti, mentre altri 3 pazienti sono andati incontro a tromboembolia polmonare. In 1 paziente iperteso si è verificato un peggioramento del controllo pressorio che ha richiesto adeguamento della terapia di fondo. Infine, in 1 paziente si sono verificati due episodi di versamento pericardico ematico con tamponamento cardiaco, che ha richiesto intervento di pericardiocentesi. Non si segnalano sindromi coronariche acute nel periodo di monitoraggio.

Tabella 5 – Eventi avversi cardiovascolari

Evento cardiovascolare	Pazienti, n = 52	n (%)
Miocardite immuno-mediata	2	4%
Aritmie	7	13%
FA	6	12%
TSV	1	2%
TVP	3	6%
TEP	3	6%
IPT	1	2%
Versamento pericardico	1	2%
SCA	0	0%

Abbreviazioni: FA= fibrillazione atriale; TSV= tachicardia sopraventricolare; TVP= trombosi venosa profonda; TEP= tromboembolia polmonare; IPT= ipertensione, SCA= sindromi coronariche acute.

4.2 MONITORAGGIO DELLA CARDIOTOSSICITÀ

Nella popolazione esaminata, la CPK è stata dosata in modo seriale a fini di screening per tossicità immuno-mediata in 45 pazienti su 52. Il prelievo è stato effettuato al *baseline* e prima di ogni ciclo terapeutico con ICIs, ovvero ogni 3 settimane nei 31 pazienti in terapia con pembrolizumab o atezolizumab, ogni 2 settimane nei 14 pazienti trattati con durvalumab o nivolumab.

Allo screening di CPK, abbiamo riscontrato 8 casi di rialzo dell'enzima, come descritto in [Tabella 6](#) e illustrato in [Figura 14](#). Di questi 8 casi, in 2 pazienti un successivo approfondimento clinico-anamnestico ha rilevato, contestualmente all'aumento di CPK, sintomi riferibili all'apparato muscolo-scheletrico (artromialgie diffuse e, in un caso, anche disfagia), mentre gli altri 6 erano asintomatici.

I pazienti con aumento di CPK e sintomi sospetti per miosite sono identificati in [Tabella 6](#) dal codice N° 2 e N° 40.

Nei pazienti N° 2 e N° 40, entrambi in terapia con durvalumab, successive indagini hanno dimostrato la presenza di miosite in *overlap* con miocardite a genesi immuno-correlata. I pazienti hanno sviluppato una forma subclinica di miocardite, ovvero caratterizzata dall'assenza dei classici sintomi riferibili alla miocardite, quali angore, dispnea, palpitazioni, sincope, ma la cui presenza è dimostrabile da reperti laboratoristici e strumentali.

Nello specifico, il paziente N°2 ha sviluppato, a 2 settimane dall'inizio della terapia un rialzo rilevante di CPK (picco di 9011 U/L) e delle transaminasi, accompagnato da mialgie diffuse, disfagia e astenia marcata. In considerazione della clinica ingravescente, a due settimane dall'esordio dei sintomi, è stata dosata la TnI, risultata a più riprese francamente positiva (picco di 0,99 ng/mL). È stato, quindi, predisposto il ricovero del paziente, con interruzione della terapia con ICI e avvio di terapia steroidea. In corso di ricovero è stata eseguita una valutazione cardio-oncologica con visita clinica (in cui non sono stati riscontrati sintomi di miocardite), ECG (che mostrava BBD e atipie aspecifiche del tratto ST e onda T, in assenza di esami antecedenti da poter confrontare) ed ecocardiogramma (privo di reperti patologici).

Dopo 7 giorni di ricovero, il paziente è stato dimesso. A seguito dell'evento è stato eseguito un follow up periodico di CPK e TnI, che si sono normalizzate nell'arco di circa 2 mesi.

Nel caso del paziente N°40, l'innalzamento della CPK si è verificato a 7 settimane dall'inizio della terapia (picco 1288 U/L), accompagnato da dolori articolari diffusi. Il successivo dosaggio della TnI è risultato positivo (1,42 ng/mL). In considerazione del sospetto di miocardite immuno-correlata è stato predisposto il ricovero e iniziata terapia steroidea EV. In corso di ricovero è stata eseguita una visita cardio-oncologica (in cui non sono emersi sintomi sospetti per miocardite), completata da ECG (che ha riscontrato BBD + EAS, in assenza di precedenti per il confronto) ed ecocardiogramma (che mostrava FE conservata in assenza di reperti patologici). Vista la persistenza dei sintomi e dell'elevazione di CPK e TnI, viene avviato trattamento con IGIV (*IntraVenous ImmunoGlobulin*) per 5 giorni/mese per 6 mesi.

A 4 settimane dall'esordio dei sintomi, viene eseguita risonanza magnetica cardiaca (RMC) che mostra esiti di miocardite acuta nella parete anteriore del ventricolo sinistro. Alla dimissione, avvenuta 5 settimane dopo l'evento, la CPK era nei limiti della norma, mentre la TnI era elevata, rimanendo persistentemente positiva fino a 7 mesi dall'evento in assenza di sintomi. Il paziente è successivamente deceduto (8 mesi dopo lo sviluppo di miocardite) per cause legate alla malattia oncologica.

I pazienti asintomatici sono identificati in [Tabella 6](#) dal codice N°4, N°35, N°41, N°50, N°53. In 3 casi (N°4, N°35, N°53) il rialzo di CPK è stato fugace (un singolo valore non riscontrato ai successivi monitoraggi) e di entità limitata, non sospetto per miosite, motivo per cui si è

deciso di somministrare comunque la terapia con ICI, rivalutando clinica e CPK alla successiva somministrazione nei pazienti N°4 e N°53 e previa rivalutazione di CPK a due giorni di distanza nel paziente N°35.

In 1 caso (N°50) un rialzo importante di CPK (984 U/L) si è accompagnato a ipotiroidismo iatrogeno (TSH 118 mU/L) conseguente a terapia con farmaci tireostatici somministrati per trattamento di tiroidite con ipertiroidismo immuno-correlato. Il paziente ha saltato un ciclo di immunoterapia ma, dopo adeguamento della terapia tireostatica e integrazione con levotiroxina, si è optato per una ripresa della stessa.

Negli altri 2 pazienti asintomatici in cui si è riscontrato aumento di CPK, poiché persistente a più determinazioni, si è dosata anche la TnI, che è risultata negativa in entrambi i casi (TnI < 0,015 ng/mL).

In tutti i 6 pazienti asintomatici la CPK si è successivamente normalizzata ed è sempre rimasta in range ai successivi controlli.

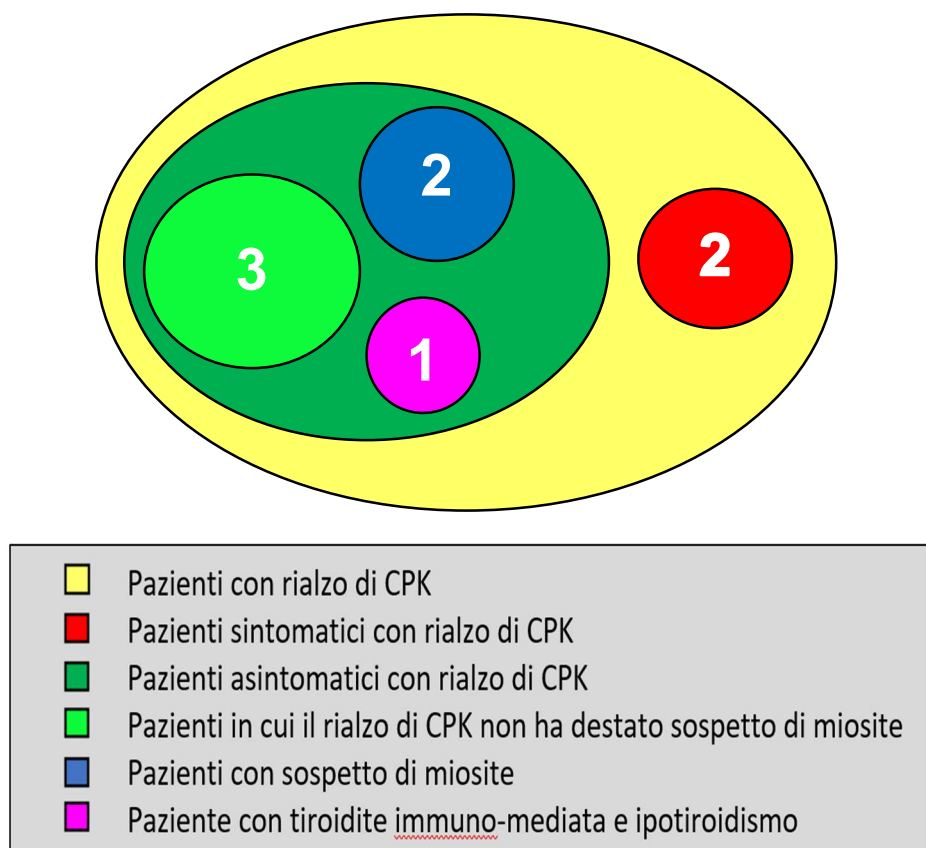


Figura 14 – Rappresentazione grafica dei pazienti con rialzo di CPK al dosaggio seriato di CPK.

Tabella 6 – Quadro clinico e laboratoristico dei pazienti con rialzo di CPK allo screening

Numero identificativo paziente	ICI	CPK basale (U/L)	CPK al picco (U/L)	TnI al picco di CPK (ng/mL)	Manifestazioni cliniche	Provvedimenti
N°2	Durvalumab	55	9011	0,99	Mialgie diffuse, disfagia, astenia	Ricovero, rivalutazione CPK e TnI, ECG, visita cardio-oncologica, ecocardiogramma, terapia steroidea con stop definitivo a terapia con ICI.
N°40	Durvalumab	69	1288	1,4	Mialgie diffuse	Ricovero, rivalutazione CPK e TnI, ECG, visita cardio-oncologica, ecocardiogramma, RMC, terapia steroidea e IVIG, con stop definitivo alla terapia con ICI.
N°4	Pembrolizumab	83	377	-	Asintomatico	Rivalutazione CPK al successivo ciclo, prosecuzione terapia con ICI.
N°35	Atezolizumab	108	547	-	Asintomatico	Rivalutazione CPK dopo 2 giorni (normalizzate), prosecuzione terapia con ICI.
N°41	Nivolumab	98	239	<0,015	Asintomatico	Rivalutazione CPK e TnI al successivo ciclo, prosecuzione terapia con ICI.
N°45	Nivolumab	39	264	<0,015	Asintomatico	Rivalutazione CPK e TnI, prosecuzione terapia con ICI.
N°53	Nivolumab	28	225	-	Asintomatico	Rivalutazione CPK al successivo ciclo di terapia, successiva sospensione terapia con ICI per progressione tumorale.
N°50	Nivolumab	170	984	-	Asintomatico, con riscontro laboratoristico di ipotiroidismo	Rivalutazione CPK e TSH a 4 settimane, visita endocrinologica, sospensione temporanea di 1 ciclo di terapia con ICI, terapia ormonale sostitutiva.

Abbreviazioni: CPK= creatinfosfochinasi; TnI= troponina I; ICI= inibitore dei checkpoint immunitari; RMC= Risonanza magnetica cardiaca; IVIG= Immunoglobuline per via endovenosa; TSH= tirotropina.

Nella nostra casistica, tuttavia, la troponina I non è stata dosata solo come conseguenza di un aumento di CPK o della presenza di sintomi sospetti per miosite/miocardite, ma anche per i motivi di seguito elencati e mostrati in [Figura 15](#).

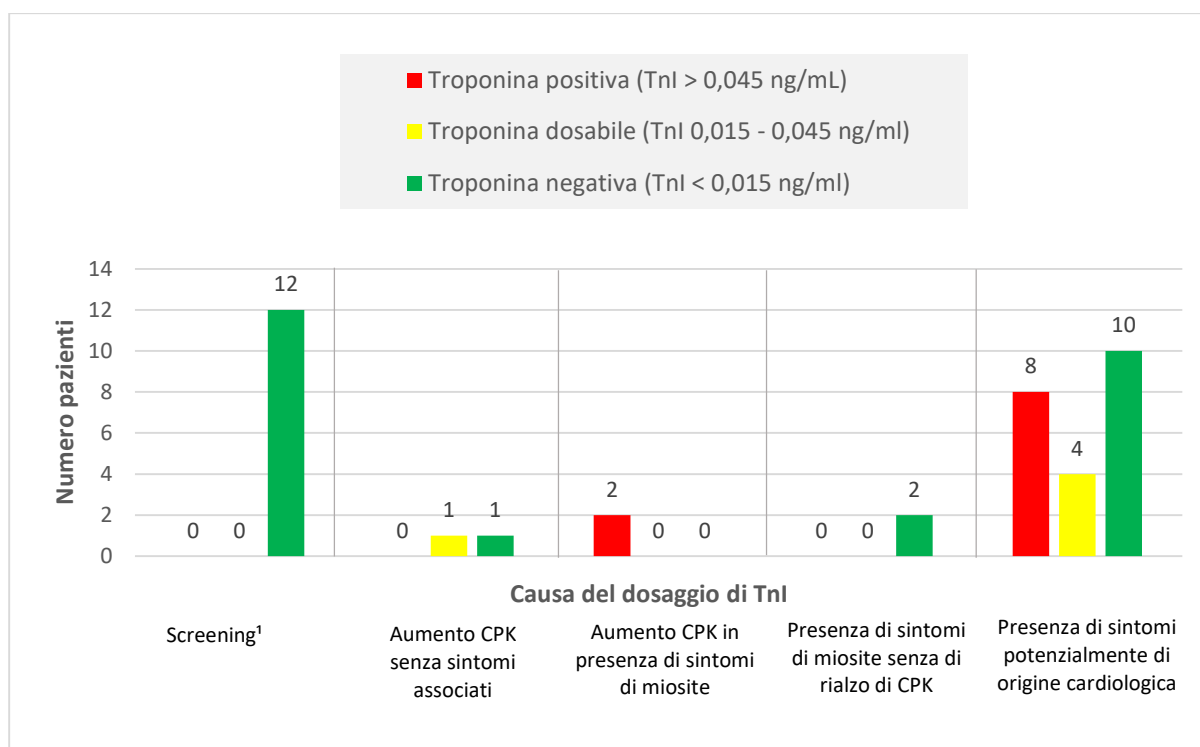


Figura 15 – Distribuzione dei valori di TnI per causa di dosaggio.

Note: 1) Screening= TnI dosata una tantum dall'oncologo curante con finalità di screening a inizio o in corso di terapia con ICI.

In 12 pazienti è stata dosata come screening: in 9 casi prima dell'avvio del trattamento con ICI, mentre negli altri 3 pazienti è stata effettuata una singola determinazione in corso di terapia.

In 2 pazienti l'oncologo curante ha richiesto la determinazione di TnI a seguito della manifestazione di artromialgie, in sospetto di miosite immuno-mediata, risultando negativa in entrambi i casi.

In altri 22 pazienti le condizioni cliniche intercorrenti hanno richiesto approfondimenti, tra cui il dosaggio di TnI, che è risultata: positiva in 8 pazienti; dosabile in 4; negativa nei restanti 10 pazienti.

Negli 8 casi in cui è risultata positiva, la TnI è sempre stata valutata in corso di accesso in Pronto Soccorso e le condizioni cliniche associate sono state: riscontro di fibrillazione atriale (2 pazienti), crisi ipotensiva post-radioterapia (1 paziente), arresto respiratorio post-broncoscopia (1 paziente), sincope (1 paziente), dispnea acuta (1 paziente), polmonite (1 paziente), accesso in corso di grave decadimento delle condizioni generali.

Nei casi di TnI dosabile, in 3 casi il riscontro è avvenuto in corso di accesso in PS per scadimento delle condizioni generali, imputabile alla malattia oncologica e non sono stati effettuati ulteriori accertamenti, con prosecuzione della terapia con ICI. In 1 caso la TnI è stata dosata in corso di ricovero per diarrea, con contestuale riscontro di ptosi palpebrale. La ptosi e

lo sviluppo di alterazioni fluttuanti dello stato di coscienza hanno destato il sospetto di tossicità neurologica immuno-correlata, pertanto è stata sospesa la terapia con ICIs, sono stati dosati gli anticorpi anti-AChR ed effettuati TC encefalo, EEG, RM encefalo che, tuttavia, non sono state dirimenti per la conferma di irAE. La gravità delle condizioni cliniche non ha consentito la prosecuzione dell'immunoterapia. Il paziente è in seguito deceduto durante il ricovero.

Nella popolazione esaminata, una visita specialistica cardio-oncologica è stata effettuata in 25 pazienti, di cui in 12 casi in corso di terapia per l'insorgenza di sintomi sospetti per origine cardiovascolare.

5. CONCLUSIONI

Nella nostra casistica abbiamo riscontrato, in primo luogo, che nei pazienti con neoplasia polmonare in terapia con ICIs, i fattori di rischio e le comorbidità cardiovascolari sono estremamente frequenti.

Sulla base di tale *background*, appare quindi chiaro come uno screening per miocardite immuno-correlata, impostato unicamente sul dosaggio seriato della TnI, sia di scarsa utilità per l'identificazione della miocardite. Infatti, un aumento di TnI non è specifico per miocardite e può essere causato da numerose patologie cardiovascolari (p.e.: infarto miocardico, tachiaritmie, scompenso cardiaco, crisi ipertensive, stenosi aortica, ipertensione polmonare, embolia polmonare, polmonite etc.). Essendo, come abbiamo riscontrato, le comorbidità cardiovascolari decisamente rappresentate nei pazienti con neoplasia polmonare, la probabilità di imbattersi in un aumento della troponina non sotteso da una sottostante miocardite immuno-correlata è elevato.

Inoltre, un dosaggio di TnI a fine di screening in associazione a CPK, quando i valori di quest'ultima rientravano nel range di riferimento ($CPK \leq 190$ U/L), nella nostra esperienza, non è mai stato particolarmente informativo: in tutti e 12 i casi in cui l'oncologo curante ha deciso di valutare la TnI come screening (in 3 pazienti all'avvio della terapia con ICIs, in 9 pazienti nel corso della stessa) questa è risultata sempre negativa.

Più utile appare invece la strategia di valutare, *in primis*, i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) e, solo in caso di valori alterati, la troponina I (TnI).

Quattro sono le motivazioni, di seguito illustrate, che ci spingono a sostenere tale tesi.

1. La CPK, oltre ad essere localizzata nel muscolo cardiaco, è presente ad elevate concentrazioni anche nel muscolo scheletrico e costituisce un marker di miosite. La miosite immuno-mediata rappresenta una complicanza trattamento con ICIs potenzialmente mortale, motivo per cui un suo screening non è di secondaria importanza. È, quindi, vantaggioso disporre di un esame laboratoristico, come la CPK, che risulti contemporaneamente informativo per la presenza sia di danno miocardico, sia di danno muscolo-scheletrico.
2. La miosite immuno-mediata si manifesta spesso in *overlap* con miocardite immuno-mediata, come peraltro avvenuto nei due pazienti che nella nostra casistica sono andati incontro a miocardite. Pertanto, un'identificazione dei pazienti con rialzo di CPK e

sintomi riconducibili all'apparato muscolo-scheletrico, consente di individuare precocemente un sottogruppo di pazienti significativamente più a rischio di miocardite, che può essere sospettata e ricercata prima che si manifesti clinicamente, con notevole vantaggio sulla prognosi.

3. Il dosaggio di CPK in combinazione con la TnI aumenta la specificità di quest'ultima, in quanto è improbabile che una condizione di danno miocardico clinicamente rilevante in corso di miocardite provochi un rialzo della troponina ma non di CPK che, sebbene meno sensibile, è pur sempre un marker di danno miocardico.
4. In ultima analisi, uno screening con CPK non è inferiore per efficacia: entrambi i pazienti che hanno manifestato miocardite sono stati rapidamente individuati e trattati, senza che l'evento abbia inciso sulla loro prognosi.

Sebbene sia probabile che con questo approccio la sensibilità si riduca per quanto riguarda l'identificazione delle forme di miocardite immuno-mediate subcliniche, il compromesso risulta più che accettabile se si considera l'evoluzione benigna di queste varianti, che generalmente non pongono a rischio la vita del paziente, al contrario delle miocarditi clinicamente manifeste. Allo stesso tempo, il ricorso mirato alla troponina, rispetto alla valutazione seriale, riduce il rischio di imbattersi in reperti dalla difficile interpretazione (vista l'aspecificità della troponina), che potrebbero indurre l'oncologo curante a considerare, talora impropriamente, la sospensione di una terapia salvavita, quali i farmaci inibitori dei checkpoint immunitari in corso di tumore polmonare in stadio avanzato.

In modo conforme a quanto emerge in letteratura (44) (51), i casi di miocardite immuno-correlata riscontrati nella popolazione in analisi, si sono verificati precocemente (alla 5° settimana e alla 7° settimana) rispetto all'inizio della terapia con ICIs. Tale riscontro conferma l'importanza di un monitoraggio cardiovascolare per miocardite particolarmente attento nelle prime 12 settimane di trattamento.

Infine, l'elevata presenza di fattori cardiovascolari riscontrata nei pazienti oncologici (almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare era presente nell'81% dei pazienti), rende evidente la necessità di una stretta collaborazione tra oncologi e cardiologi (cardio-oncologi). Collaborazione che deve mirare, non solo alla prevenzione degli effetti collaterali cardiologici delle terapie antineoplastiche, ma ad una gestione globale del paziente.

Opportuno precisare che la ridotta dimensione del campione esaminato non consenta di trarre conclusioni definitive, ma piuttosto di indirizzo, che andranno in seguito confermate, ampliando la casistica in esame.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il prof. Italo Porto per avermi dato l'opportunità di svolgere la mia tesi di laurea presso il reparto di Cardiologia.

Vorrei ringraziare il prof. Paolo Spallarossa, per la competenza con cui mi ha seguito in questo percorso, per l'aiuto (sempre attento e preciso) che ha saputo darmi e per la pazienza che ha dimostrato nei miei confronti.

Un grandissimo ringraziamento va alla dott.ssa Giulia Guglielmi, che, nonostante i numerosi impegni ospedalieri, mi ha sempre dedicato il suo tempo, aiutandomi con professionalità per i dubbi di natura tecnica e con umanità quando l'ansia degli ultimi giorni ha iniziato un po' a farsi sentire, spronandomi a dare il massimo.

Ringrazio di cuore i miei genitori, che mi supportano (e sopportano) da sempre: siete a tutti gli effetti coautori di questa tesi, perché il vostro sostegno incondizionato è stato fondamentale per raggiungere questo traguardo. Grazie per credere sempre in me, anche più di me, e per non perdere mai occasione di dimostrarmelo.

Grazie a mio fratello, che trova sempre un modo per farmi ridere e che, con la sua spensieratezza mi rende felice.

Grazie alle mie zie e a tutti i miei parenti, che in questi anni mi hanno sempre fatto sentire il loro affetto. In particolare, grazie ai miei nonni, che sono sempre stati i miei primi sostenitori e a cui è dedicato questo lavoro: spero di avervi reso orgogliosi di me almeno una frazione di quanto io lo sono di voi e dell'esempio che mi avete lasciato.

Grazie a tutti coloro che in questi anni mi sono stati accanto e che hanno contribuito, in varia misura, a farmi crescere e ad arricchirmi come persona. Ci tengo a ringraziare in particolare alcune di queste persone.

Vorrei infatti precisare che questi sei anni di università sarebbero stati molto più difficili se non avessi incontrato lungo il tragitto degli ottimi compagni viaggio come Andrea, Danilo e Silvia; punti di riferimento fondamentali, da cui ho sempre da qualcosa imparare. Vi ringrazio davvero, ragazzi, sia per avermi aiutato, sempre nel modo giusto, ad affrontare i momenti più critici e sia per essere stati al mio fianco in quelli felici.

Altrettanto fondamentali sono state le mie compagne di allenamenti Benedetta e Greta: grazie per il vostro supporto (una certezza costante) e per i vostri preziosissimi consigli, senza i quali sarei stata persa.

Dulcis in fundo, un grazie veramente speciale a Luca: le risate insieme sono state il miglior carburante per affrontare quest'ultimo anno di studi e, in generale, qualunque problema.

Bibliografia

1. Nakajima H, Nakatsura T. Towards the era of immune checkpoint inhibitors and personalized cancer immunotherapy. *Immunol Med*. 2021;44(1):10–5.
2. Nauts HC, Swift WE, Coley B. The Treatment of Malignant Tumors by Bacterial Toxins as Developed by the Late William B. Coley, M.D., reviewed in the Light of Modern Research. *Cancer Res*. 1946;6:205–16.
3. Parish CR. Cancer immunotherapy: The past, the present and the future. *Immunol Cell Biol*. 2003;81(2):106–13.
4. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J*. 1957;1(5022):779–86.
5. Thomas L. On immunosurveillance in human cancer. *Yale J Biol Med*. 1982;55(3–4):329–33.
6. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991–8.
7. Gentilini F, Calabrese E, Paga C. Immunoterapia e cancro: verso il 2020. *Recenti Prog Med*. 2018;109(12):566–9.
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565–70.
9. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases - elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16–25.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
11. Renrick AN, Dunbar ZT, Shanker A. Update on the current revolution in cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2019;11(1):15–20.
12. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*. 1995;182(2):459–65.
13. 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(5):541–7.
14. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734–6.

15. Keler T, Halk E, Vitale L, O'Neill T, Blanset D, Lee S, et al. Activity and safety of CTLA-4 blockade combined with vaccines in cynomolgus macaques. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2003;171(11):6251–9.
16. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urban WJ, Robert C, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1291(1):1–13.
17. Keytruda, INN-pembrolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf [Internet].
18. Opdivo, INN-nivolumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf [Internet].
19. Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(19):6501–5.
20. Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(6):847–61.
21. von Pawel J, Bordoni R, Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo M, Han JY, et al. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer*. 2019;107:124–32.
22. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–29.
23. Tecentriq, INN-atezolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_it.pdf [Internet].
24. Imfinzi, INN-durvalumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_it.pdf [Internet].
25. Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Larici AR, et al. Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE. Novello S, curatore. AIOM; 2020. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf [Internet].

26. Giannatempo P. L'immunoterapia in oncologia. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*. 2018;25(3):82–8.
27. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(Suppl 8):viii6-9.
28. Bauzon M, Hermiston T. Armed Therapeutic Viruses – A Disruptive Therapy on the Horizon of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2014;5:74.
29. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie - Patologia generale. 9° edizione. Edra - Masson; 2015. Vol. 1 Cap. 6 - Malattie autoimmuni (pag 208).
30. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192(7):1027–34.
31. Devaud C, John LB, Westwood JA, Darcy PK, Kershaw MH. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2013;2(8):e25961.
32. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(4):559–74.
33. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 1 Autoimmune Hepatitis. *31(1):49–53*.
34. Kemp, Ajjan, Husebye, Peterson, Uibo, Imrie, et al. A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism is associated with autoimmune Addison's disease in English patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;49(5):609–13.
35. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;46(5):551–4.
36. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 Gene Polymorphism Contributes to the Genetic Risk for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;958(1):337–40.
37. Alaibac M, Alfieri S, Baldelli R, Bini P, Bonanno L, Calvani N, et al. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA [Internet]. Inno A, Galvano A, curatori. AIOM; 2020. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Toss_Immuno.pdf

38. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet M-E, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:211–25.
39. Da L, Teng Y, Wang N, Zaguirre K, Liu Y, Qi Y, et al. Organ-Specific Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy Versus Combination Therapy in Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020;10:1671.
40. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721–8.
41. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, Alzayer H, Alshatti A, Valettas N, et al. Cardiac Complications Associated With Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1059–68.
42. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 dicembre 2017;35(34):3815–22.
43. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(9):72.
44. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 24 aprile 2018;71(16):1755–64.
45. Spallarossa P, Sarocchi M, Tini G, Arboscello E, Toma M, Ameri P, et al. How to Monitor Cardiac Complications of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2020;11:972.
46. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, Aoi J, Jinnin M, Kosaka T, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1055–8.
47. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749–55.
48. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10124):933.
49. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579–89.

50. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, Litovsky SH, Terry NL, McKee SB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):91.
51. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation*. 2017;136(21):2085–7.
52. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. [Internet]. National Cancer Institute; 2017. Disponibile su: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
53. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J*. 1998;39(6):763–74.
54. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *The Lancet*. 2012;379:738–47.
55. Rugarli C, Crea F. Estratto. *Malattie del sistema circolatorio*. 6° edizione Cap 7 - Miocarditi. Edra; 2010. (pag. 185).
56. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 8 giugno 2010;121(22):2462–508.
57. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447–58.
58. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, 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):1815–22.
59. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(17):1714–68.
60. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013757.
61. Peleg Hasson S, Salwen B, Sivan A, Shamaï S, Geva R, Merimsky O, et al. Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2021;110(1):50–60.

62. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 1 settembre 2013;34(33):2636–48.
63. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
64. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):807–11.
65. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1527–57.
66. Rugarli C, Crea F. Estratto. *Malattie del sistema circolatorio*. Edra; 2010. 6° edizione. Cap 9-Miocarditi (pag 201).
67. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 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(42):2921–64.
68. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119–42.
69. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, Banchs J, Durand J-B, Hong D, et al. Targeted Cancer Therapies With Pericardial Effusions Requiring Pericardiocentesis Focusing on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1351–7.
70. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2579–84.
71. Pirozzi F, Poto R, Aran L, Cuomo A, Galdiero MR, Spadaro G, et al. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Clinical Risk Factors. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(2):13.
72. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran. *Le basi patologiche delle malattie - Patologia generale*. 9° edizione. Vol. 2. Edra - Masson; 2015. Cap 11 - Vasi sanguigni (pag 492).

73. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158–76.
74. Alhumaid W, Paterson DI. Drug-Induced Acute Coronary Syndrome: A New Cardiovascular Concern With Immune Checkpoint Inhibitors and the Need for a Prospective Registry. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):455–6.
75. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) - systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2017;2:e100–2.
76. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975.
77. 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.
78. Ederhy S, Cautela J, Ancedy Y, Escudier M, Thuny F, Cohen A. Takotsubo-Like Syndrome in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1187–90.
79. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8–27.
80. Cautela J, Rouby F, Salem J-E, Alexandre J, Scemama U, Dolladille C, et al. Acute Coronary Syndrome With Immune Checkpoint Inhibitors: A Proof-of-Concept Case and Pharmacovigilance Analysis of a Life-Threatening Adverse Event. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):476–81.
81. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nakao T, Ise R, Kito G, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2009;32(5):339–46.
82. Redmond M, Knapp C, Salim M, Shanbhag S, Jaumdally R. Use of vasopressors in Takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):487–8.

83. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(13):1714–27.
84. Sarocchi M, Grossi F, Arboscello E, Bellodi A, Genova C, Dal Bello MG, et al. Serial Troponin for Early Detection of Nivolumab Cardiotoxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *The Oncologist*. agosto 2018;23(8):936–42.
85. Spallarossa P, Tini G, Sarocchi M, Arboscello E, Grossi F, Queirolo P, et al. Identification and Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Myocarditis: Use Troponin Wisely. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2201–5.
86. Veronese G, Ammirati E. Differences in clinical presentation and outcome between immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis and classical acute myocarditis: Same disease, distinct challenges to face. *Int J Cardiol*. 2019;296:124–6.
87. Behling J, Kaes J, Münzel T, Grabbe S, Loquai C. 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):155–8.
88. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018;91(10):e985–94.
88. Spallarossa P, Meliota G, Brunelli C, Arboscello E, Ameri P, Dessalvi CC, et al. Potential cardiac risk of immune-checkpoint blockade as anticancer treatment: what we know, what we do not know, and what we can do to prevent adverse effects. *Med Res Rev*. 2018;38(5):1447–68.
90. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem J-E, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, 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.
91. Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:3.
92. Bando S, Soeki T, Matsuura T, Tobiume T, Ise T, Kusunose K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. *PloS One*. 2017;12(6):e0178607.
93. C. Pozzoli, E. Grappiolo, D. Nani. Significato Clinico della Creatina Chinasi nel Siero, con particolare Riferimento alla Terapia Intensiva [Internet]. 1979. Disponibile su: <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.4995.2323>