

Gelişen İmmünoterapi Görüşü, Epidemiyoloji, Kardiyotoksisite Tanısı ve Yönetimi

Dr. Dilara Yüksel

The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis and the Management of Cardiotoxicity

Gelişen İmmünoterapi Görüşü, Epidemiyoloji, Kardiyotoksisite Tanısı ve Yönetimi

JACC CardioOncol. 2021;3(1):35-47. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.012

Dr. Dilara Yüksel

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (ICI) giderek artan sayıda kanserli hastalara uygulanan yeni tedavilerdir. Malign kanser hücreleri bağışıklık sistemi tarafından tanınmaktan kaçmak için immün sistemi baskılar. Böyle bir strateji, konağın tümöre karşı bir immün tepki oluşturma yeteneğini baskılayan inhibitör kontrol noktası yollarının (örn., PD-1 ve ligandı [PD-L1]) aşırı ekspresyonunu veya aktivasyonunu tetiklemektir. ICI'ler bu süreci bloke ederek T hücrelerini aktive ederek ve adaptif bir immün tepki başlatan ve immün sistemin anormal kanserli hücreleri tanımasına olanak tanıyan monoklonal antikorlardır. Şu anda onaylanmış 3 ICI hedef yolu: CTLA-4, PD-1 ve PD-L1'dir. Onaylanmış immünoterapi ajanları: CTLA-4 inhibitörü; ipilimumab, PD-1 inhibitörü; pembrolizumab, nivolumab ve cemiplimab, PD-L1 inhibitörü; atezolizumab, avelumab ve durvalumab'dır. Amerika'da kanser hastalarının %40'ından fazlası onaylanmış 7 ajandan biriyle ICI tedavisine uygundur:

ICI'lerin onaylanması sırasında immün sistemin spesifik olmayan aktivasyonunun, her organ sisteminde hedef dışı immün sistemle ilgili olumsuz olaylara (irAE) yol açacağı öngörülmüştü. Düşünüldüğü gibi de vakaların %70-90'ında klinik olarak saptanabilen irAE gelişmektedir. Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterlerine göre düşük dereceli derece (1-2), yüksek dereceli (3-4) ve lethal (5) olarak sınıflandırılır. Bu irAE'ler tipik olarak tedavinin erken evresinde yani ilk 12 haftada meydana gelir. Miyokardit, miyokard dokusunun inflamatuvar bir hastalığıdır. ICI ile ilişkili miyokardit ve patolojik bulguların sıklıkla kardiyak allograft reddine benzer olduğu kabul edilir ve bu benzerlik ICI ile ilişkili miyokarditli hastaların kardiyak allograft reddini oluşturmada başarılı olan ilaçlarla tedavi edilmesi için kanıt olarak kullanılmıştır. Çalışmalarda miyokardit için bildirilen oranlar değişebilmektedir. Fakat kardiyovasküler yan etkiler miyokarditin yanında sol ventriküler (LV) sistolik fonksiyon bozukluğu, Takotsubo sendromu benzeri görünüm, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmi ve iletim bozukluklarını içerebilmektedir. Mortalite oranı %40'a ulaşabilmektedir. İnsidans raporlamasındaki geniş çeşitlilik, muhtemelen tanı koymanın zorluğundan ve herhangi bir standart değerlendirme protokolünün bulunmamasından kaynaklanmaktadır.

Başlangıç zamanına yönelik verilerde ise Escudier ve ark. kardiyotoksisitenin ortaya çıkışına kadar geçen ortalama sürenin, tedavinin başlangıcından itibaren 65 gün olduğunu (üç ICI siklusuna eşdeğer), ancak 2 ila 454 gün arasında geniş bir değişim gösterdiğini bildirdi. Genelde miyokarditin %64'ü birinci veya ikinci ICI dozundan sonra, %76'sı ise tedavinin ilk 6 haftasında meydana gelmiştir. Geç başlangıçlı vakaların ise çok daha önce başlamış olan miyokarditin geç teşhisini mi, ICI uygulanmasından sonra gecikmiş miyokardit gelişimini mi, yoksa kalıcı sistemik immün aktivasyon ve inflamasyona bağlı bir kardiyomiopatiyi mi temsil ettiği açık değildir. Miyokardit gelişme riskini arttıran faktörler; kombine ICI tedavisi alması, kadın cinsiyet, 75 yaş ve üzeri olmasıdır. Ancak altta yatan otoimmün hastalığı, önceden var olan kardiyovasküler hastalığı, obezitesi ve diyabeti olan hastaların artmış risk altında olup olmadığı belirsizdir. Miyozit %25 hastada eşlik etmektedir. Hastalar asemptomatik troponin yüksekliği, yorgunluk, dispne, ortopne, miyalji, çarpıntı, göğüs ağrısı, alt ekstremitelerde ödem, baş dönmesi, senkop veya mental durum değişikliği ile başvurabilmektedir. Şiddetli fulminan vakalar kardiyojenik şok, tam kalp bloğu, tedavi edilemeyen ventriküler aritmiler veya kardiyak arrest ile ortaya çıkabilir. Potansiyel olarak fulminan seyri nedeniyle, ICI'lerin derhal kesilmesi ve etkili tedaviye başlanabilmesi için hızlı ve doğru tanı kritik öneme sahiptir.

ICI ile ilişkili miyokardit için yaygın olarak kullanılan tanısal testler arasında EKG, ekokardiyogram, biyobelirteçler, kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme ve endomiyokardiyal biyopsi (EMB) yer alır. EKG çoğu hastada anormal bulgular içerirken, biyobelirteçlerde >%90 hastada pozitif saptanmıştır. Bu durumda, ICI tedavisine başlanmadan önce bazal troponin ölçümü önemli bir değere sahip olacaktır. İlk testler olarak bir EKG, troponin, BNP ve GLS (global longitudinal strain) içeren EKO yapılmalıdır. Stabil olmayan hastalara kalp kataterizasyonu yapılmalıdır. Stabil hastalarda AKS dışlanmalı ve KMR görüntüleme yapılmalıdır. KMR normal olmasına rağmen yüksek klinik şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak için endomiyokardiyal biyopsi (EMB) önerilir. KMR altın standart görüntüleme yöntemi iken EMB altın standart test olmaya devam etmektedir. Tedavide ICI kesilmeli ve yüksek düzeyde kortikosteroidler (örn.: metilprednizolon 1000 mg/gün) başlanmalıdır. Kılavuza yönelik tıbbi kalp yetersizliği olan hastalara tedavi ve uygun destek tedavisi başlanmalıdır. Kortikosteroidler, ICI ilişkili miyokardit tedavisinde birinci basamak immün baskılayıcıdır. Çok merkezli çalışmalar kortikosteroidlere daha yüksek başlangıç dozu ve daha erken başlanması ile daha iyi sonuçlarla ilişilendirmiştir. Stabil olmayan hastalarda veya yüksek doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, sınırlı destekleyici veriyeye sahip olsa da diğer seçenekler değerlendirilmelidir. Bu seçenekler abatacept (CD86/CD80-CD28 etkileşimini bloke eder), belatacept (CD86/CD80'e bağlanma afinitesini arttıran 2. nesil bir abatacept formu), alemtuzumab (CD52 monoklonal antikor), antitimosit globulin yer alır. IVIG ve inflixmab'ın (TNF-a) ikinci basamak tedavi olarak kullanımına ilişkin çeşitli raporlar mevcut olup; kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kardiyojenik şoklu hastalarda immunsupresifler, inotrop

ve/veya geçici mekanik dolaşım desteği ile uygulanmalıdır. Şiddetli (derece 3) veya yaşamı tehdit eden (derece 4) toksisite vakalarında ICI'ler kesin olarak kesilmelidir. ICI'ler miyokardit ve perikardit gibi kardiyovasküler toksisiteye yol açabilir. Klinik veriler ICI kullanımının ateroskleroza arttırdığı hipotezini desteklemektedir.

Sonuç olarak bu yeni tedaviler giderek daha geniş bir kanser ve toplum yelpazesine uygulandıkça kanser immunoterapisiyle ilişkili kardiyotoksisite konusundaki anlayışımız da gelişmektedir.