



INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI E CARDIOTOSSICITÀ

Gruppo di Studio sulla Cardioncologia Anno 2025

Coordinatori: Beggiato Eloise, Facilissimo Ivan, Giorgi Mauro, Mancuso Alessandro,
Pelloni Elisa

A cura del sottogruppo:

"Nuovi farmaci e cardiotossicità"

Documento approvato dal Gruppo di Studio

INTRODUZIONE

In Oncologia è sempre più diffuso l'utilizzo di farmaci immunoterapici, capaci sia di indurre importanti risposte cliniche sia di aumentare la sopravvivenza di pazienti affetti da varie neoplasie, anche in fase metastatica [Tabella 1, adattata da AIOM-ANMCO 2021]. Sono inoltre in studio applicazioni dell'immunoterapia anche nelle fasi più precoci di malattia ovvero nell'ambito di protocolli adiuvanti o neoadiuvanti, con però più importanti implicazioni di lungo termine di eventuali tossicità croniche [cfr Tabella 2; cfr Johnson DB, Nat Rev Oncol 2022].

In generale, i dati di safety dell'immunoterapia, ormai consolidati da oltre 5 anni di utilizzo nella pratica clinica, mostrano complessivamente una buona tolleranza ai farmaci anti-CTLA4 o PD-(L)1: la maggior parte dei pazienti, infatti, se in adeguate condizioni generali e senza comorbidità maggiori, è in grado di tollerare i trattamenti immunoterapici anche per periodi prolungati.

I meccanismi di cardio-tossicità di questi farmaci derivano in maggior misura dall'azione pro-immune, in grado di causare flogosi nei diversi tessuti e organi del sistema cardiovascolare.

Sono state inoltre proposte ulteriori spiegazioni eziopatogenetiche, a volte legate ad una azione cardiotossica diretta o, anche, a meccanismi di progressione della placca aterosclerotica [Tocchetti CG, ESC position paper 2024; Chehade L, Curr Treat Options Oncol 2025].

Tra le manifestazioni cliniche della cardio-tossicità da immunoterapici, riveste particolare rilievo la miocardite immuno-indotta, che, sebbene abbia un'incidenza stimata inferiore al 2-3% dei casi, assume peculiare importanza per:

- la parziale sovrapposizione dei fattori di rischio, come DM2, OSAS, elevato BMI e patologie autoimmuni [LG AIOM-ANMCO 2021], con quelli cardiovascolari generici;
- la presenza di sintomi poco specifici o sfumati [Sun, Int J Cardiol 2021; Lehmann LH, JAMA Cardiology 2021], soprattutto nell'era COVID19, associati però ad una elevata mortalità, stimabile fino al 40% dei casi [Wang D, JAMA Oncol 2018]; Gougis P, eClinicalmedicine 2024;
- il peculiare comportamento dei markers sierici e dei reperti di imaging [Chatzantonis G, JACC 2020; Liu S, JACC Cardio-Oncology 2020; Wang F, J Med Case Rep 2021; Ben Zadok O, JACC Cardioncology 2025];
- la scarsità di dati di letteratura sui casi lievi-moderati, detti G1 e G2 nella comune terminologia oncologica.

Esiste ormai una forte concordanza nella comunità scientifica cardio-oncologica sull'importanza dell'identificazione precoce di tale raro quadro clinico-patologico [Patel RP, Curr Oncol Rep 2021] che può manifestarsi con una tempistica variabile rispetto all'inizio del trattamento immunoterapico, sebbene più frequente durante i primi mesi di trattamento [Salem JE, Lancet Oncol 2018].

Vi è, invece una maggiore variabilità nelle Raccomandazioni e Linee Guida riguardo all'intensità dello screening pre-trattamento ed alla valutazione durante l'immunoterapia: nei documenti di consenso disponibili (Linee Guida AIOM-ANMCO 2021, Linee Guida ESC 2022, Patel RP, Curr Oncol Rep 2021, Linee Guida NCCN 2021, Semeraro E, Cancers 2021), sono stati descritti differenti approcci, da associare però sempre ad una attenta valutazione, e correzione, dei comuni fattori di rischio CV.

<u>AIOM-ANMCO 2021</u>	<u>ESC 2022</u>	<u>Patel 2021, Semeraro 2021</u>	<u>NCCN 2021</u>
Pre-IT: ECG +/- TnI se IT di "combinazione"	Pre-IT: ECG, TnI, NTproBNP +/- EcoTT	Pre-IT: ECG + TnI	Pre-IT: TnI, NTproBNP +/- ECG

Inoltre, sebbene nella maggior parte dei setting clinici, i trattamenti immunoterapici siano utilizzati come monoterapia o come “combinazione” di farmaci anti-CTLA4 e anti PD-(L)1, sono stati già in uso alcuni schemi di associazione tra immunoterapici e altri farmaci oncologici, come chemioterapici o TKI, già di per sé possibili cause di peculiari cardio-tossicità [*Liu Q, Eur J Cancer 2021, cfr Tabella 2*] Infine, poiché i farmaci immunoterapici sono somministrati abitualmente in regime ambulatoriale e ad intervalli di 2,3 o 4 settimane e poiché le tossicità immuno-mediate possono avvenire durante tutto l’arco del trattamento, il Sottogruppo di lavoro ritiene fondamentale il coinvolgimento, oltre che di paziente, familiari e Cardio-Oncologi, anche dei Medici di Medicina Generale e dei Servizi di Emergenza-Urgenza.

Tabella 1. Entità di grandezza dei benefici in mOS degli Inibitori dei Checkpoint immunitari maggiormente studiati riguardo la cardiotossicità. Adattata da AIOM-ANMCO 2021

Neoplasia	Mec. Azione	Farmaco/i	Setting	mOS nel trial registrativo	Modalità utilizzo (CT= chemioterapia)
TNBC (Triple Negative Breast Cancer)	Anti PD-L1	Atezolizumab	Metastatico, 1L	23.1 mesi	+ CT (Nab Paclitaxel)
NSCLC	Anti-PD-L1	Durvalumab	Post CT-RT	47.5 mesi	Monoterapia
(Non small-cell lung Cancer)	Anti-PD-1	Nivolumab, Pembrolizumab Atezolizumab	Metastatico, >=1L	15.9-22 (1L) 10.4-12 (2L) mesi	Monoterapia + CT a base platino (Pembrolizumab) + Ipilimumab (Nivolumab)
RCC (Renal Cell Carcinoma)	Anti-PD-1	Nivolumab, Pembrolizumab	Metastatico, >=1L Metastatico, 1L	> 45 mesi	+ Ipilimumab (Nivolumab) + Axitinib (Pembrolizumab)
	Anti-CTLA4	Ipilimumab	Metastatico, >=1L	> 48 mesi	Monoterapia o + Nivolumab
Melanoma	Anti-CTLA4	Ipilimumab	Metastatico, >=1L	> 2-5 anni	Monoterapia o + Nivolumab
	Anti-PD-1	Nivolumab, Pembrolizumab	Adiuvante Metastatico, >=1L	N/A 32.7 mesi	Monoterapia Monoterapia o + Ipilimumab (Nivolumab)
Carcinoma uroteliale (vescica ++)	Anti-PD-1	Pembrolizumab	Metastatico, >1L (dopo platino)	10.3 mesi	Monoterapia
SCLC	Anti PD-L1	Atezolizumab	Metastatico, >=1L	12.3 mesi	+ CT (Platino/Etoposide)
Linfoma di Hodgkin	Anti-PD-1	Nivolumab Pembrolizumab	Metastatico, > 2L (dopo ASCT e Brentuximab) o unfit (Pembro)	> 2-3 anni	Monoterapia
HNSCC (Carcinoma squamoso testa-collo)	Anti-PD-1	Nivolumab Pembrolizumab	Metastatico, > 1L (dopo platino) Metastatico, 1L	11-13 mesi	Monoterapia Monoterapia o + CT (cisplatino-5FU)
cSCC (carcinoma squamoso cute)	Anti-PD-1	Cemiplimab	Metastatico, 1L	> 2 anni	Monoterapia
MCC (Merkel Cell carcinoma)	Anti-PD-L1	Avelumab	Metastatico, >=1L	12.6 mesi	Monoterapia

Tabella 2. Modalità utilizzo degli inibitori dei checkpoint immunitari, adattato da linee guida AIOM-ESMO.

CT = chemioterapia (CT) ev; mono = immunoterapia come trattamento singolo; anti-vegf = bevacizumab

Sede (Sottotipo)	Età media	NEOAJ	ADJ	1°LINEA	>=2°L
Mammella (Triplo Negativo)	< 55	+CT (Antracicline)		+CT	
Cervice	< 55	+CT/RT		+CT e Anti-VEGF	
Epatocarcinoma	55-65			+ AntiVEGF	
Rene (Cellule Chiare)	55-65		Mono	+ TKI	+ TKI
Melanoma	55-65		Mono	Mono o + AntiCTLA4	
Testa-Collo (Carcinoma squamoso)	55-65			+ CT	Mono
Vescica	55-65		Mono	+ CT	Mono
Vie Biliari	55-65			+ CT	
Polmone (Non Microcitoma)	> 65	+ CT	Dopo CT/RT	+ CT (anche + AntiCTLA4)	Mono
Utero	> 65			+ CT	+ TKI
Colon-retto (con instabilità micro-satelliti)	> 65			Mono	
Gastro-Esofageo (Adenocarcinoma)	> 65			+ CT	
Gastro-Esofageo (Her2+)	> 65			+ CT e Anti-Her2	

PROPOSTA DI CONSENSO – MAGGIO/GIUGNO 2025

Il Sottogruppo di lavoro, dopo:

- analisi della letteratura disponibile, in particolare dei lavori pubblicati negli ultimi 5 anni (a 9-10 anni dalla pubblicazione dei primi dati di efficacia e tollerabilità nel melanoma e nel carcinoma polmonare non a piccole cellule);
- discussione dei PRO (possibilità di avere valori basali di riferimento in caso di sospetta tossicità, adeguata descrizione e raccolta dati sistematica e completa su eventuali casi di miocardite...) e dei CONTRO (scarsa disponibilità di "postio-dedicati", rischio di falsi positivi e di prolungamento dei tempi di avvio dei trattamenti, sostenibilità, soprattutto in Centri con già un elevato carico di lavoro determinato dalla presenza in sede di una Breast Unit...);
- revisione critica di casi *real-life* di miocardite immuno-indotta;
- ascolto di esperienze Regionali di effettiva collaborazione tra Cardiologi ed Oncologi (es/ San Luigi di Orbassano, Gradenigo di Torino...) dedicate a pazienti in trattamento Immunoterapico;

--> propone un approccio diagnostico più intensivo nella valutazione BASALE (A) e DURANTE (B) il trattamento immunoterapico.

In particolare:

A) Valutazione BASALE pre-immunoterapia

- Come ricordato dalla LG ESC 2022, è fondamentale la valutazione e stratificazione del rischio CV pre-trattamento; si propone utilizzo dello "SCORE2" * (versione standard o OP-"older people", cfr LG ESC 2022);
- esame obiettivo completo;
- ECG;
- markers sierici: Tn (I) o Tn (T), ma comunque HS (in base alla disponibilità locale) + BNP o NT-proBNP (in base alla disponibilità locale) + almeno uno tra C(P)K e CK-MB (in base a disponibilità locale; dato però il concomitante dosaggio di Tn (T) e (I), che copre già il versante miocardico, appare sufficiente e ragionevole il dosaggio del C(P)K);
- ecocardiogramma TT,* per la valutazione basale del rischio cardiaco e per avere un preciso riferimento in caso di tossicità in caso: associazione di ICI (anti PD-(L)1 + anti CTLA4), associazione tra ICI e farmaci antiangiogenetici, elevato rischio CV al baseline*

NB. Si ritiene ragionevole riservare una consulenza Cardiologica (preferibilmente Cardio-Oncologica) ai pazienti con significativi fattori di rischio cardiovascolare per lo sviluppo di cardio-tossicità da immunoterapici (*) o con alterazione dei valori al baseline (vedi oltre).

--> Si propone la seguente modalità di interpretazione dei risultati degli esami consigliati: (FlowChart 1)

I) Se **E.O., ECG, markers e di norma**: prosegue con il programma Immunoterapico già definito.

II) In caso di riscontro occasionale, in paziente asintomatico, di TnI oTnT –HS incrementata , si consiglia un ricontrollo dopo 4-6 h (possibilmente presso DH o Ambulatorio Oncologico).

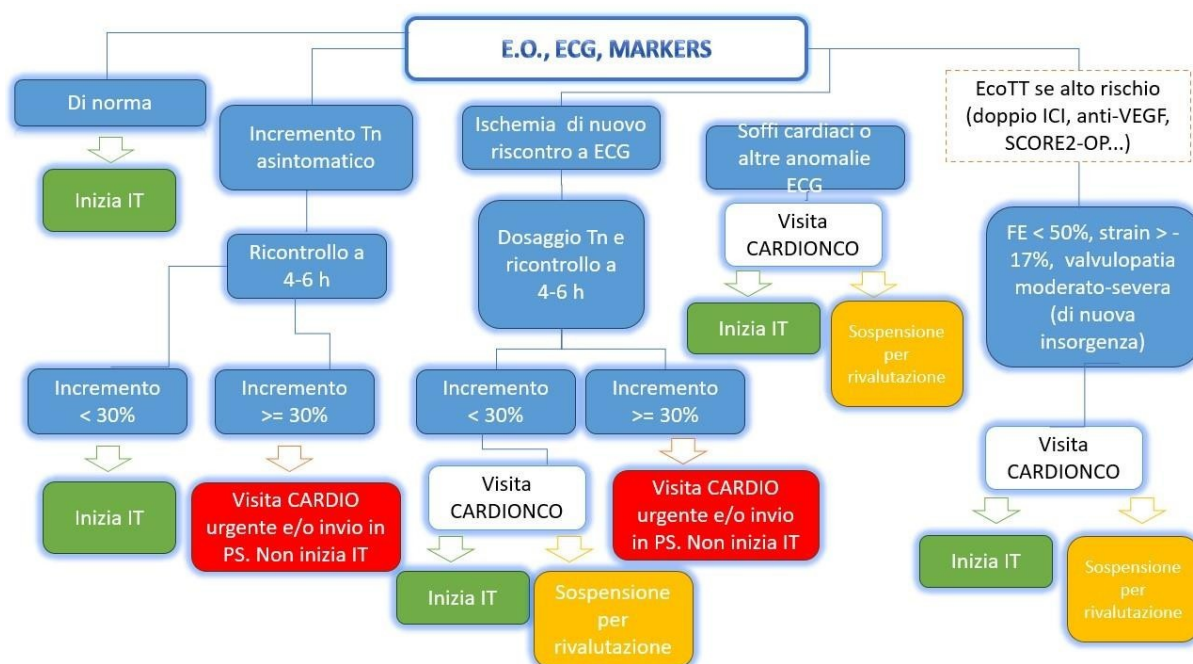
In caso di incremento significativo, ovvero maggiore o uguale al 30% rispetto al valore basale, è indicato l'invio del paziente presso PS di Zona; in assenza invece di un significativo

incremento, previa attenta valutazione delle possibili cause non-cardiologiche di incremento della TnI o TnT (vedi Tabella), prosegue con il programma immunoterapico già definito.

III) In caso di riscontro occasionale, in paziente asintomatico, di **alterazioni ischemiche all'ECG** si consiglia, se non già eseguito, un duplice dosaggio di TnI o TnT e l'esecuzione di una consulenza Cardioncologica per definire se avviare il programma immunoterapico oppure se rinviare l'inizio per eseguire ulteriori accertamenti cardiologici.

IV) Se alto rischio* e riscontro occasionale, in paziente asintomatico, all'Eco-TT (eseguito per maggiore rischio CV al basale), di **riduzione della FE (< 50%) o, se disponibile, 2D-strain longitudinale (GLS-AVG > - 17%) o valvulopatie di grado moderato-severo di nuova insorgenza**, si consiglia di richiedere una consulenza Cardio-Oncologica prima dell'inizio dell'Immunoterapia.

--> FLOW-CHART 1. PAZIENTE ASINTOMATICO, VALUTAZIONE PRE IMMUNOTERAPIA.



B) Rivalutazione DURANTE immunoterapia

- È fondamentale una attenta valutazione, ad ogni visita oncologica, di eventuali sintomi correlabili a miocardite come astenia, dispnea, dolore toracico, mialgie, cardiopalmo, lipotimie e/o sincopi...
- Si ritiene ragionevole proporre il dosaggio ECG e Tn a **prima di ogni ciclo** nei primi 3-4 cicli (Cfr. Tbella ESC in allegato), poi "ogni 2-3 mesi" #.
- In assenza di sintomi sospetti, non si consiglia ricontrollo periodico dell'ecocardiogramma.

Tale timing corrisponde a quello abitualmente utilizzato nei controlli endocrinologici (TSH-ACTH...) e a volte anche virologici (HBsAG, HBV-DNA...) durante immunoterapia.

Si propone infine una maggiore attenzione sulla raccolta anamnestica di possibili co-morbidità autoimmuni (noto fattore di rischio per la miocardite da ICI), senza però fornire proposte di screening sierologico (ANA, ENA...), in assenza di dati di letteratura consolidati sul loro utilizzo. Si propone infine, l'implementazione di protocolli di trattamento "condivisi" con i servizi di Emergenza-Urgenza, sia territoriali che ospedalieri con l'obiettivo di ottimizzare il riconoscimento delle sospette tossicità da immunoterapici.

FOCUS: IL TRATTAMENTO DELLA MIOCARDITE IMMUNO-INDOTTA

Dopo revisione critica della letteratura, si sottolinea il ruolo fondamentale di un trattamento immunosoppressivo a dosi adeguate ed intrapreso tempestivamente, modulando farmaci e dosaggi in base alla severità del quadro clinico [Liu Q, *Eur J Cancer* 2021, Haanen J, *Ann Oncol* 2022]. Ecco una breve sintesi delle indicazioni che emergono dai documenti disponibili:

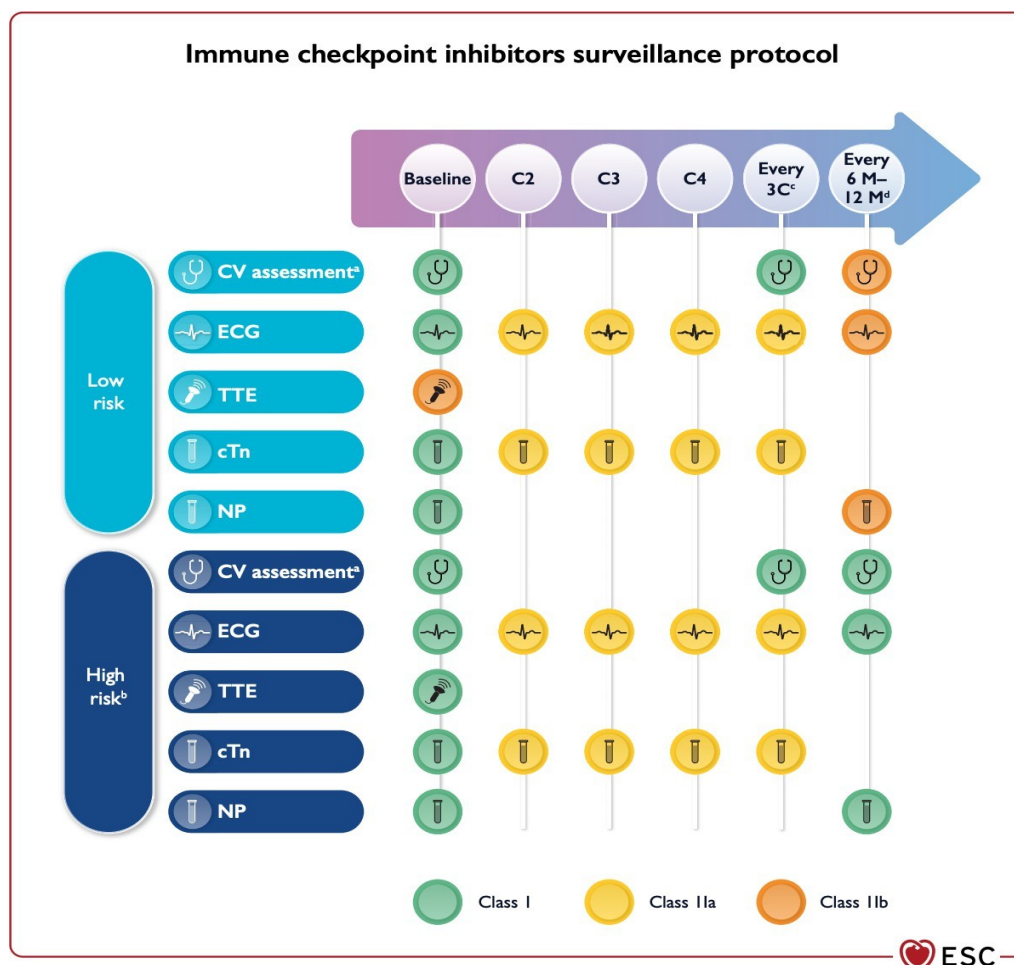
Grading	<u>ESMO 2022</u>	<u>AIOM 2021</u>	<u>ESC 2024</u>	<u>Stein-Merlob A, Heart 2021</u>
G1	HD-MP	HD-MP IV	MP 500-1000 mg x 3 giorni IV +/- IS (non responder)	Monitoraggio
G2				HD-MP
G3				HD-MP OS/IV e UTIC
G4 o non-responder	+ IS	MP 1000 mg IV		Steroidi IV +/- IS/Ig/P
HD-MD = metilprednisolone 1-2 mg/kg; IV = endovena; IS/Ig/P = immunosoppressori (micofenolato mofetile, tacrolimus, infliximab...) o Ig vena o plasmateresi. <i>NB. Si segnala cautela nell'utilizzo di Infliximab nei pazienti con scompenso cardiaco; è controindicato alle dosi più elevate. Es/ ATTACH trial, Circulation 2003; SkinMed Nov 2005</i>				

TABELLE

Table 1. Causes of troponin elevation. Modified from Thygesen et al. [11].

Main Pathophysiological Mechanism	Pathology
Injury related to primary myocardial ischemia	Plaque rupture Intraluminal coronary artery thrombus formation
Injury related to supply/demand imbalance of myocardial ischemia	Tachy-/brady-arrhythmias Aortic dissection or severe aortic valve disease Hypertrophic cardiomyopathy Cardiogenic, hypovolemic, or septic shock Severe respiratory failure Severe anemia Hypertension with or without LVH Coronary spasm Coronary embolism or vasculitis Coronary endothelial dysfunction without significant CAD
Injury not related to myocardial ischemia	Cardiac contusion, surgery, ablation, pacing, or defibrillator shocks Rhabdomyolysis with cardiac involvement Myocarditis Cardiotoxic agents, e.g., anthracyclines, herceptin
Multifactorial or indeterminate myocardial injury	Heart failure Stress (Takotsubo) cardiomyopathy Severe pulmonary embolism or pulmonary hypertension Sepsis and critically ill patients Renal failure Severe acute neurological diseases, e.g., stroke, subarachnoid hemorrhage Infiltrative diseases, e.g., amyloidosis, sarcoidosis Strenuous exercise

Da ESC 2022:



BIBLIOGRAFIA

LINEE GUIDA-POSITION PAPER

- AIOM-ANMCO. Linee Guida Cardioncologia. Edizione 2021. Disponibile su www.aiom.it
- ESC. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2020; 22: 1966–1983.
- ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022; 43(41):4229-4361.
- Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2022; 33(12):1217-38.
- NCCN. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1.1 2022. Da www.nccn.org
- Tocchetti G et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer – a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio- Oncology. *Eur J Heart Failure* 2024.

REVIEW

- Drobni ZD, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2020; 142: 2299-2311.
- Gougis P. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. *eClinicalmedicine* 2024, Mar 22:70:102536. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102536. eCollection 2024 Apr.
- Johnson DB, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w>
- Lehmann LH et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis A Narrative Review. *JAMA Cardiol* 2021;6(11):1329-1337.
- Liu Q. et al. Treatment strategy for myocarditis in patients using immune checkpoint inhibitors or combined anti-vascular endothelial growth factor therapy by clinical severity. *Eur J Cancer* 2021; 157: 10-20.
- Patel RB, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2021; 23: 79.
- Semeraro GC, et al. Role of cardiac biomarkers in cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021,13, 5426. <https://doi.org/10.3390/cancers13215426>
- Stein-Merlob A, et al. Cardiotoxicities of novel anticancer therapies. *Heart*, 2021; 107: 1694-1703.
- Sun J-Y, et al. Cardiotoxicity in cancer immune-checkpoint therapy: Mechanisms, clinical evidence, and management strategies. *Int J Cardiol* 2021; 344:170-178.
- Wang DY, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721-1728.

CASE REPORT E CASISTICHE

- Chatzantonis G, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Run of Bad Luck or Rather Deficient-Monitoring Protocol? JACC: Case Rep 2020; 2(4): 630-635.
- Liu S, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis With Persistent Troponin Elevation Despite Abatacept and Prolonged Immunosuppression. JACC Cardioncology, 2020; 2(5): 800-804.
- Salem JE, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol 2018; 19(12):1579/89.
- Wang F, et al. Fulminant myocarditis induced by immune checkpoint inhibitor nivolumab: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2021; 15: 336-341.