

Powikłania sercowo-naczyniowe inhibitorów punktów kontrolnych

Cardiovascular adverse effects of immune checkpoint inhibitors

Agnieszka Socha^{1*}, Agata Prokopiuk^{1*}, Agata Kornacka¹, Emilia Babula¹,
Katarzyna Kołodziejczyk¹, Tomasz Dzierżanowski^{1,2}

¹Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Caritas Diecezji Warszawsko-Praskiej

* Równy wkład jako pierwszy autor

Streszczenie

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) są zatwierdzoną terapią pierwszego rzutu w leczeniu wielu nowotworów i znacząco poprawiają rokowanie pacjentów. Niestety, mogą one powodować powikłania, wśród których powikłania ze strony serca są wprawdzie rzadkie, lecz wysoce śmiertelne. Wczesne wykrycie i leczenie mają kluczowe znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności, dlatego wiedza na temat objawów kardiologicznych powikłań tych terapii jest bardzo istotna. Najczęstszym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym jest zapalenie mięśnia sercowego. Inne powikłania obejmują kardiomiopatię takotsubo i rozstrzeń lewej komory, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, arytmie, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic i miażdżycę. Częstość występowania tych powikłań waha się od 3,1% w przypadku stosowania monoterapii do 5,8% w przypadku terapii skojarzonej. Śmiertelność sięga 50% w przypadku zapalenia mięśnia sercowego i 26% w przypadku arytmii. Najbardziej znanym czynnikiem predykcyjnym powikłań kardiologicznych jest terapia skojarzona. Inne czynniki ryzyka obejmują starszy wiek, płeć męską, rasę czarną i choroby układu sercowo-naczyniowego. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie spektrum powikłań kardiologicznych związanych z ICI oraz danych epidemiologicznych dotyczących tych zdarzeń.

Słowa kluczowe: kardiotoxycznosc, inhibitory punktów kontrolnych, ICI, cardiac adverse events, CAE.

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are approved as first-line therapy for multiple cancers and significantly improve patients' prognoses. However, they can also cause immune-related adverse events, among which cardiac adverse events are rare but highly lethal. Therefore, it is important to understand the spectrum of cardiac manifestations, because early detection and treatment are crucial to reduce the mortality. While myocarditis is the most common cardiac adverse event, other manifestations include takotsubo and dilated cardiomyopathy, pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade, arrhythmia, giant cell arteritis, and atherosclerosis. Incidence ranges from 3.1% with monotherapy to 5.8% with combination therapy. Mortality reaches up to 50% in myocarditis and 26% in arrhythmia. Risk factors include older age, male gender, black race, and cardiovascular disease, but combination therapy is the most established predictor of cardiac adverse events. This article aims to present the spectrum of ICI cardiac adverse events and epidemiological data regarding those therapy complications.

Key words: cardiotoxicity, immune checkpoint inhibitors, ICI, cardiac adverse events, CAE.

Adres do korespondencji:

Agata Kornacka, Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: akornackaa13@gmail.com

WSTĘP

Rozwój terapii immunologicznych w ostatnich latach znacznie polepszył rokowanie pacjentów onkologicznych [1, 2]. Inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors* – ICI) są jedną z głównych immunologicznych linii leczenia. Stanowią grupę przeciwciał monoklonalnych przeciwko antygenom występującym na limfocytach T, komórkach prezentujących antygen i komórkach nowotworowych, takich jak CTLA-4 (ang. *cytotoxic lymphocyte-associated protein 4*), receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed cell death protein 1* – PD-1) i ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed cell death 1 ligand 1* – PD-L1) [3]. Pobudzając układ odpornościowy, wyzwalają odpowiedź przeciwnowotworową [3]. Inhibitory punktów kontrolnych zatwierdzone początkowo w 2011 r. przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) do leczenia przerzutowego czerniaka są obecnie stosowane w ponad 50 wskazaniach w terapii licznych nowotworów, często w ich początkowych stadiach i jako pierwsza linia leczenia [4]. Mimo swojej skuteczności, mogą być przyczyną różnorodnych, nowych działań niepożądanych, określanych jako irAEs (ang. *immune-related adverse events*) [5]. Choć mogą one manifestować się w niemal wszystkich narządach, do najczęstszych należą powikłania dermatologiczne i związane z układem pokarmowym [5]. Wiedza na temat działań niepożądanych leczenia onkologicznego jest szczególnie istotna w pracy lekarza medycyny paliatywnej [6]. Pacjenci poddawani terapii ICI niejednokrotnie znajdują się pod opieką lekarzy tej specjalności, których obowiązkiem staje się rozpoznawanie powikłań terapii i wdrożenie odpowiedniego leczenia [6]. Szczególnie ważne jest to w przypadku kardiologicznych działań niepożądanych (ang. *cardiac adverse effects* – CAE) ICI, które są rzadkie [7], jednak szczególnie niebezpieczne i związane z wysoką śmiertelnością [8]. W poniższej pracy przedstawiono najczęstsze postaci CAE związanych z ICI, dane epidemiologiczne dotyczące częstości i czasu ich występowania, czynników ryzyka oraz śmiertelności.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Kardiologiczne działania niepożądane ICI występują u 3,1% pacjentów przy stosowaniu monoterapii

iii i u 5,8% w przypadku terapii dwoma lub więcej lekami [7]. Najczęstszym wczesnym CAE jest zapalenie mięśnia sercowego stanowiące aż 50,8% wszystkich kardiologicznych działań niepożądanych [7, 9]. Do innych częstych wczesnych CAE należą choroby osierdza i zaburzenia przewodzenia [9], zaś do późnych CAE (> 90 dni) zalicza się przede wszystkim niezapalną niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz miażdżycę tętnic [10, 11].

Zidentyfikowano wiele czynników mających wpływ na rozwój kardiologicznych działań niepożądanych ICI. Czynniki ryzyka związanymi z pacjentem są wiek > 65 lat, płeć męska, rasa czarna, choroby współistniejące, wcześniej występujące choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie i choroby nerek [12]. Istotnymi predyktorami CAE są również krótszy odstęp między hospitalizacjami i większa liczba hospitalizacji [13]. Częstość CAE zależy również od rodzaju nowotworu, z powodu którego leczony jest pacjent. Kardiologiczne działania niepożądane ICI występują częściej w przypadku pacjentów chorych na raka płuca i rzadziej w przypadku chorych na raka wątroby [12]. Istotny wpływ ma także rodzaj zastosowanych ICI. Wykazano, że największe ryzyko CAE występuje przy stosowaniu inhibitorów CTLA-4, np. ipilimumabu [12]. Równie wysokie prawdopodobieństwo działań niepożądanych jest obecne w przypadku inhibitorów PD-1, natomiast istotnie niższe ryzyko obserwujemy w przypadku leczenia inhibitorami PD-L1 (tab. 1) [12, 13]. Prawdopodobną przyczyną ochronnego działania inhibitora PD-L1 jest silniejsze działanie immunologiczne inhibitora PD-1. W przeciwieństwie do inhibitora PD-1, blokującego interakcję zarówno między PD-1 a PD-L1 i ligandem receptora programowanej śmierci 2 (ang. *programmed cell death 2 ligand 2* – PD-L2), inhibitor PD-L1 blokuje tylko interakcję między PD-1 i PD-L1 [14]. Zatem, mimo iż leczenie inhibitorem PD-L1 wiąże się z mniejszą skutecznością ze względu na możliwość ucieczki nowotworu przed wykryciem za pośrednictwem osi PD-1–PD-L2, powoduje on mniejszą immunizację, co skutkuje mniejszą kardiotoxycznością [15]. Częstość CAE zależy również od liczby ICI stosowanych w terapii. Rubio-Infante i wsp. [7] wykazali, że kardiologiczne działania niepożądane występują częściej w przypadku stosowania dwóch leków niż w przypadku monoterapii. Wśród pacjentów, którzy później doświadczyli CAE, 34,4% było leczo-

Tabela 1. Czynniki ryzyka kardiologicznych działań niepożądanych inhibitorów punktów kontrolnych [12, 13]

Czynniki ryzyka kardiologicznych działań niepożądanych związanych z ICI	
Związane z pacjentem	Wiek > 65 lat, płeć męska, rasa czarna, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie, choroby nerek
Rodzaj nowotworu	Rak płuca
Terapia	Terapia skojarzona: inhibitory CTLA-4, inhibitory PD-1

ICI – inhibitory punktów kontrolnych

Tabela 2. Stany związane z wysokim ryzykiem kardiotoxyczności inhibitorów punktów kontrolnych według zaleceń praktyki klinicznej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [16]

Stany związane z wysokim ryzykiem kardiotoxyczności	
a)	Terapia dwoma lub więcej ICI
b)	Skojarzona terapia ICI z innymi terapiami kardiotoxycznymi
c)	Inne, niezwiązane z sercem działania niepożądane ICI lub wcześniejsze zaburzenia związane z terapią przeciwnowotworową lub choroba sercowo-naczyniowa

ICI – inhibitory punktów kontrolnych

nych dwoma ICI, 29,5% pembrolizumabem, 21,3% nivolumabem, a najmniejszy odsetek pacjentów innymi pojedynczymi ICI. Zalecenia praktyki klinicznej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* – ESC) wymieniają (a) terapię dwoma lub więcej ICI (np. ipilimumabem i nivolumabem); (b) skojarzoną terapię ICI z innymi terapiami kardiotoxycznymi; oraz (c) pacjentów z innymi, niezwiązanymi z sercem działaniami niepożądanymi ICI lub z wcześniejszymi zaburzeniami związanymi z terapią przeciwnowotworową (ang. *cancer therapy related cardiac dysfunction*) lub z chorobą sercowo-naczyniową (ang. *cardiovascular disease*) jako stany związane z wysokim ryzykiem kardiotoxyczności (tab. 2) [16]. Badanie Li i wsp. [12] nie potwierdziło natomiast zależności między liczbą stosowanych leków a częstością CAE. Kardiologiczne działania niepożądane ICI stanowią istotny problem kliniczny ze względu na związaną z nimi wysoką śmiertelność [17]. Li i wsp. [12] wykazali, że średni czas przeżycia od momentu rozpoczęcia leczenia ICI wynosi niewiele ponad rok w przypadku pacjentów, którzy rozwinęli CAE, natomiast 2,5 roku w przypadku pozostałych pacjentów.

POSTACI

Istnieje szereg CAE związanych z ICI, które można podzielić na dotyczące mięśnia sercowego, dotyczące osierdzia, arytmie oraz dotyczące naczyń (tab. 3) [9].

Zaburzenia dotyczące mięśnia sercowego

Zapalenie mięśnia sercowego

Zapalenie mięśnia sercowego jest najczęstszym CAE związanym z leczeniem ICI. Charakteryzuje się szerokim spektrum ciężkości, od bezobjawowego zapalenia mięśnia sercowego (ang. *smoldering myocarditis*) ze zwiększeniem stężenia biomarkerów sercowych we krwi obwodowej do ciężkiego uszkodzenia serca, obejmującego wstrząs kardiogeny, niewydolność i zaburzenia rytmu serca [18, 19]. Łagodniejsze formy mogą być niezauważone. Typowe objawy kliniczne zapalenia mięśnia sercowego związanego z ICI obejmują kołatanie serca i ból w klatce

piersiowej [20], często z towarzyszącą dusznością [21]. Pacjenci mogą zgłaszać ponadto zmęczenie, bóle mięśniowe, obrzęki kończyn dolnych, omdlenia [19].

Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego związanego z ICI jest różnie szacowana. Według bazy danych bezpieczeństwa firmy Bristol-Myers Squibb Corporate z 2016 r. [22] wynosiła ona 0,1% u pacjentów leczonych nivolumabem, ipilimumabem lub obydwojema lekami. Mahmood i wsp. [19] sugerują znacznie wyższe wartości – 1,1%, podobnie jak Waliany i wsp. – 1,4% [23]. W przypadku skojarzonej terapii ICI liczba ta zwiększa się do 2,4% [19]. Rzeczywista częstość występowania może być jednak wyższa, gdyż nieswoiste objawy kliniczne i brak świadomości działań niepożądanych nowych leków, jakimi są ICI, są przyczynami zbyt rzadkiego stawiania odpowiedniej diagnozy [24].

W większości przypadków zapalenie mięśnia sercowego pojawia się wkrótce po rozpoczęciu terapii ICI, najczęściej w ciągu 3 miesięcy [19]. Możliwy zakres czasu od rozpoczęcia leczenia do początku objawów jest jednak szeroki. W kohorcie opisaną przez Escudier i wsp. [18] czas od rozpoczęcia terapii do rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego wynosił od 2 do 454 dni, z medianą 65 dni. Inne badania wskazują na zakres między 5. a 155. dniem z medianą w dniu 27. [8], a także między 18. a 60. dniem z medianą 30 dni [17].

Wskazuje się na wiele czynników potencjalnie zwiększających ryzyko wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego związanego z terapią ICI. Należą do nich istniejące wcześniej czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [25]. Dal'bo i wsp. [25] wykazali, że pacjenci, u których rozwinęło się zapalenie mięśnia sercowego, częściej palili tytoń, chorowali na nadciśnienie tętnicze oraz przyjmowali statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny. Mahmood i wsp. [19] wskazali ponadto na cukrzycę, nadwagę, bezdech senny i być może istniejącą wcześniej chorobę serca jako czynniki zwiększające ryzyko zapalenia mięśnia sercowego. Hanna i wsp. [26] stwierdzili jednak, że istniejąca wcześniej choroba wieńcowa i migotanie przedsionków nie należały do czynników ryzyka.

Występują sprzeczne dane dotyczące związku między częstością występowania zapalenia mięśnia sercowego związanego z ICI a typem nowotworu

Tabela 3. Objawy, czynniki ryzyka i kardiologiczne działania niepożądane związane z inhibitorami punktów kontrolnych [36, 63–68]

Działanie niepożądane	Objawy	Czynniki ryzyka	Powikłania
Zapalenie mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> • Kołatanie serca • Ból w klatce piersiowej • Dusznosc • Zmęczenie • Bóle mięśniowe • Obrzęki kończyn dolnych • Omdlenia • Bezobjawowo 	<ul style="list-style-type: none"> • Palenie tytoniu • Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie • Statyny/inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści receptora angiotensyny w wywiadzie • Cukrzyca • Bezdech senny • Istniejąca wcześniej choroba serca • Wiek ≥ 75 lat • Współistniejące choroby autoimmunologiczne • Płeć żeńska • Terapia ≥ 2 ICI • Terapia skojarzona oparta na anty-PD-L1 • Czerniak 	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Arytmie przedsionkowo-komorowe • Całkowity blok serca • Niewydolność serca • Wstrząs kardiogeny • Zapalenie mięśni • Miastenia gravis
Zespół takotsubo	<ul style="list-style-type: none"> • Dusznosc • Ból w klatce piersiowej 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze • Obniżone skurczowa i rozkurczowa funkcja serca 	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrząs kardiogeny • Zastoinowa niewydolność serca • Zatrzymanie krążenia
Rozstrzeń lewej komory	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy niewydolności serca 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona • Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedomykalność mitralna • Zatrzymanie krążenia
Zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy/tamponada serca	<ul style="list-style-type: none"> • Dusznosc • Tachykardia • Ból w klatce piersiowej • Tarcie osierdziowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia anty-PD-1/PD-L1 • Rak płuca 	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie krążenia
Arytmie	<ul style="list-style-type: none"> • Zawroty głowy • Kołatanie serca 	<ul style="list-style-type: none"> • Płeć męska • Nowotwory płuc/optucnej/grasicy/serca • Terapia anty-PD-1/PD-L1 • Terapia \geq ICI 	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon – wyższy wskaźnik w przypadku monoterapii, szczególnie durvalumabem/pembrolizumabem
Olbrymiokomórkowe zapalenie tętnic	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Zaburzenia widzenia • Chromanie przestankowe szczęki 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona • Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrożność naczyń • Ślepota • Udar mózgu • Tętniak
Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu)	<p>Zawał mięśnia sercowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból zamostkowy promieniujący do lewego ramienia i szyi • Dusznosc • Nudności, wymioty • Niepokój <p>Udar niedokrwienny mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedowłady • Dysfajza, dyzartria 	<ul style="list-style-type: none"> • Wywiad choroby wieńcowej • Udar mózgu w wywiadzie • Zdarzenia zakrzepowozatorowe w wywiadzie • Palenie tytoniu • Otyłość • Brak aktywności fizycznej • Nadciśnienie tętnicze • Cukrzyca • Dyslipidemie 	<p>Zawał mięśnia sercowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrząs kardiogeny • Ostra niedomykalność mitralna • Pęknięcie przegrody międzykomorowej/ wolnej ściany serca <p>Udar niedokrwienny mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk mózgu • Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, wodogłowie • Zakrzepica żylna, zatorowość • Aspiracyjne zapalenie płuc

ICI – inhibitory punktów kontrolnych

pacjenta. Mahmood i wsp. [19] wskazują na brak zależności. Salem i wsp. [17] sugerują jednak, że zapalenie mięśnia sercowego związane z ICI występuje częściej w przypadku pacjentów chorych na czerniaka. Udowodniono także wpływ współistnie-

jących chorób autoimmunologicznych [24], płci żeńskiej oraz wieku ≥ 75 lat [27].

Dobrze znanym czynnikiem ryzyka zapalenia mięśnia sercowego związanego z ICI jest otrzymanie terapii skojarzonej. Dane Międzynarodowej

Tabela 4. Czynniki ryzyka zapalenia mięśnia sercowego związanego z inhibitorami punktów kontrolnych [17, 19, 22, 24, 25, 27, 28]

Czynniki ryzyka zapalenia mięśnia sercowego związanego z ICI	
Związane z pacjentem	Płeć żeńska, wiek ≥ 75 lat, palenie tytoniu
Choroby współistniejące	Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadwaga, bezdech senny, choroby serca, choroby autoimmunologiczne
Rodzaj nowotworu	Czerniak
Terapia	Terapia skojarzona

ICI – inhibitory punktów kontrolnych

Bazy Danych VigiBase Światowej Organizacji Zdrowia wskazują na większy odsetek przypadków zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów leczonych kombinacją ICI (1,3%) niż u pacjentów leczonych monoterapią (0,3%) [17]. Kombinacji niwolumabu i ipilimumabu towarzyszy 4,7-krotnie zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego w porównaniu z monoterapią niwolumabem [22]. Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego jest również wyższa w przypadku terapii skojarzonych opartych na anty-PD-L1 w porównaniu z monoterapią anty-PD-L1 (0,4% v 0,2%) (tab. 4) [28]. Zastosowanie terapii skojarzonej wiąże się ponadto z cięższym przebiegiem i wyższym odsetkiem zgonów [8, 17].

Zapalenie mięśnia sercowego jest szczególnie niebezpiecznym powikłaniem terapii ICI o śmiertelności sięgającej 50% [17]. Li i wsp. [12] opisują śmiertelność na poziomie 47%, przy czym w 89% przypadków zgon nastąpił w ciągu roku od rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego, natomiast korporacyjna baza danych bezpieczeństwa Bristol Myers Squibb wskazuje na ryzyko śmiertelności wynoszące 33% [22].

Oprócz wysokiego ryzyka zgonu zapalenie mięśnia sercowego związane z ICI prowadzi w 50% przypadków do poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiac events* – MACE), obejmujących poza zgonem arytmie przedsionkowe i komorowe, całkowity blok serca, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny [19].

W rzadkich przypadkach zapaleniu mięśnia sercowego związanemu z ICI może towarzyszyć zapalenie mięśni i *miastenia gravis* [29, 30]. Współistnienie tych jednostek zostało opisane jako specyficzny zespół nakładania (ang. *myocarditis/myositis/myasthenia gravis overlap syndrome*) [30]. Charakteryzuje się on agresywnym przebiegiem klinicznym, słabą odpowiedzią na leczenie immunomodulujące i wysoką śmiertelnością, sięgającą 60% przypadków [29]. Objawy neurologiczne mogą często wyprzedzać kardiologiczne, utrudniając postawienie odpowiedniej diagnozy [30].

Niezapalne dysfunkcje lewej komory

Innymi CAE związanymi z terapią ICI dotyczącymi mięśnia sercowego są niezapalne dysfunkcje lewej komory. Należą do nich zespół takotsubo i rozstrzeń lewej komory [31]. Charakteryzuje je obecność dys-

funkcji lewej komory przy prawidłowym stężeniu troponiny sercowej we krwi obwodowej i braku cech zapalenia mięśnia sercowego w PET/CT (ang. *positron emission tomography and computer tomography*) lub MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) oraz w biopsji [32]. Do czynników ryzyka rozwinięcia dysfunkcji lewej komory po ICI należą nadciśnienie i wyjściowo obniżone skurczowa i rozkurczowa funkcja serca [14].

Zespół takotsubo

Zespół takotsubo jest ostrym i przemijającym zespołem regionalnej niewydolności lewej komory [33]. Obraz kliniczny i elektrokardiograficzny przypominają ostry zespół wieńcowy. Główną cechą charakterystyczną zespołu takotsubo jest jednak regionalne zaburzenie kurczliwości lewej komory (ang. *left ventricular wall motion abnormality*) o wzorze obwodowym powodującym wyraźne balonowanie lewej komory, zwłaszcza koniuszka serca, podczas skurczu [34]. Ze względu na niską częstość występowania zespołu takotsubo związanego z terapią ICI dane epidemiologiczne są niepełne, a piśmiennictwo nadal ograniczone jedynie do opisów przypadków [35]. Escudier i wsp. [18] opisują go u 14% (4/29) pacjentów z kardiotoxycnością związaną z ICI. Zespół pojawia się zwykle między 15. tygodniem a 8. miesiącem po rozpoczęciu terapii ICI [18].

Rozstrzeń lewej komory

Rozstrzeń lewej komory charakteryzuje się poszerzeniem lewej komory i upośledzeniem jej skurczu, niebędącym skutkiem nieprawidłowych warunków obciążenia, wynikających z nadciśnienia tętniczego i wad zastawkowych serca czy choroby wieńcowej [36]. Chociaż objawy kliniczne zespołu takotsubo i rozstrzeni lewej komory są podobne, echokardiogram rozstrzeni lewej komory nie wykazuje balonowania lewej komory [37]. Ze względu na niską częstość występowania dane epidemiologiczne dotyczące rozstrzeni lewej komory związanej z terapią ICI są ograniczone [31].

Zaburzenia dotyczące osierdzia

Kardiologiczne działania niepożądane dotyczące osierdzia są drugimi najczęściej występującymi po-

wikłaniami kardiologicznymi terapii ICI i stanowią 13,6% wszystkich CAE związanych z tym leczeniem [38]. Obejmują zapalenie osierdzia (łac. *pericarditis*), wysięk osierdziowy (ang. *pericardial effusion*) i tamponadę serca (ang. *cardiac tamponade*) [39]. Częstość występowania wysięku osierdziowego ocenia się na 0,5% [40]. Czas od rozpoczęcia terapii ICI do wystąpienia choroby osierdzia mieści się w zakresie między 8. a 90. dniem z medianą 30 dni [17]. Śmiertelność ocenia się na 21% [17].

Mimo iż choroba zazwyczaj przebiega bezobjawowo lub łagodnie, możliwy jest rozwój zagrażających życiu objawów [41]. Dominującym objawem jest duszność, wystąpić mogą również tachykardia i ból w klatce piersiowej [42]. Towarzyszący wysięk osierdziowy może skutkować tamponadą serca, która stwarza zagrożenie wstrząsem kardiogenym [38]. Występuje typowy ból osierdziowy w klatce piersiowej, dodatkowo (podczas osłuchiwania serca) może pojawić się obecność tarcia osierdziowego [38, 43]. Czynniki ryzyka CAE dotyczące osierdzia nie są dobrze zbadane. Wydają się występować częściej w przypadku terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 w porównaniu z inhibitorami CTLA-4 [17]. Wykazano również, że częstość powikłań dotyczących osierdzia w przebiegu terapii ICI jest wyższa w raku płuca [17]. Należy pamiętać, że w wielu przypadkach wysięk osierdziowy może wynikać nie tylko z kardi toksycznego działania niepożądanego leczenia przeciwnowotworowego, lecz przede wszystkim z zajęcia osierdzia przez sam nowotwór [44].

Arytmie

Do możliwych kardiologicznych działań niepożądanych ICI należą również arytmie [45]. Opisywane są tu tachyarytmie, do których zaliczamy migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i częstoskurcz komorowy, a także bradyarytmie, w tym częściowy lub całkowity blok przedsionkowo-komorowy (tab. 5) [46]. Najczęściej występują nadkomorowe zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*), zatrzymanie akcji serca i tachykardia [45, 47]. Migotanie przedsionków występuje u 30% pacjentów z kardi toksycznością związaną z ICI, w tym u 3% w postaci izolowanej [18]. Komorowe zaburzenia rytmu serca są opiswane w 5–10% przypadków kardi toksyczności [48]. Escudier i wsp. [18] sugerują częstość 27%, w tym 7% w formie izolowanej. Częstość zaburzeń

przewodzenia wynosi 10% wśród pacjentów z CAE związanymi z ICI [48].

Mediana czasu do wystąpienia arytmii wynosi według Wang i wsp. [49] od 18 do 56 dni w zależności od zastosowanego leku. Nie stwierdzono istotnej różnicy w czasie wystąpienia między monoterapią a terapią dwoma lub więcej ICI. Liu i wsp. [45] wskazują natomiast na różnice w czasie od rozpoczęcia terapii do wystąpienia arytmii. Wykazali, że był on krótszy w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab i niwolumab w porównaniu z pacjentami leczonymi ipilimumabem w monoterapii. W przypadkach zakończonych zgonem arytmia zaczęła się wcześniej.

Zaburzenia rytmu serca związane z terapią ICI są opisywane częściej u mężczyzn niż u kobiet (64,4% vs 30,7%) [45, 49]. Najczęściej dotyczą one pacjentów z nowotworami płuc, opłucnej, grasicy i serca [49]. Arytmia występuje częściej po leczeniu inhibitorami PD-1 i PD-L1 w porównaniu z przeciwciałami anti-CTLA-4. Także stosowanie wielu leków wiąże się z wyższym ryzykiem arytmii niż monoterapia, przy czym monoterapia inhibitorami PD-1 i PD-L1 stanowi poważniejszy czynnik ryzyka arytmii niż terapia łączona. Zaobserwowano, iż arytmie występują najczęściej w przypadku monoterapii niwolumabem, pembrolizumabem oraz terapii łączonej niwolumabem z ipilimumabem [49]. Zwiększona podatność na arytmie komorową w przypadku pacjentów otrzymujących dwa lub więcej ICI może być związana z wydłużonym QTd (ang. *QT dispersion*) w EKG [50].

Zdarzenia arytmiczne związane z ICI są poważne, śmiertelność sięga 26% [45]. Liu i wsp. [45] opisują ponadto wyższe wskaźniki śmiertelności w przypadku monoterapii niż terapii skojarzonych, zwłaszcza monoterapii durvalumabem (33,9%) i pembrolizumabem (28%). Najniższy wskaźnik śmiertelności wykazała terapia atezolizumabem (24,1%). Terapia łącząca tremelimumab z durvalumabem była aż w 44,4% związana ze zdarzeniami arytmicznymi, jednak ze względu na małą liczbę raportów nie jest to wystarczające do wyciągnięcia wniosków. Wszystkie inne terapie skojarzone miały niższe wskaźniki śmiertelności niż monoterapia. Wang i wsp. [49] nie stwierdzili jednak istotnych różnic dotyczących śmiertelności zdarzeń arytmicznych w przypadku odmiennych schematów terapii ICI. Wyższy odsetek zgonów wystąpił jednak wśród pacjentów płci męskiej, z nowotworami układu pokarmowego i u których współistniały inne CAE.

Tabela 5. Arytmie w przebiegu terapii inhibitorami punktów kontrolnych [46]

Arytmie w przebiegu terapii ICI	
Tachyarytmie	Migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy
Bradyarytmie	Bloki przedsionkowo-komorowe

ICI – inhibitory punktów kontrolnych

Zaburzenia dotyczące naczyń

Inną grupę CAE związanych z terapią ICI stanowią zapalenia naczyń. Należą do nich przede wszystkim olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic i miażdżyca [31]. W przebiegu miażdżycy wystąpić mogą takie powikłania jak zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction* – MI) czy udar niedokrwienny mózgu [51]. Częstość występowania zapaleń naczyń związanych z ICI jest niższa niż 1% [52]. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii do wystąpienia zapalenia naczyń wynosi 55 dni (21–98 dni). Zapalenia naczyń występują częściej wśród pacjentów chorujących na czerniaka i są śmiertelne w 6,1% przypadków [17].

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Najczęstszym typem zapalenia naczyń związanym z terapią ICI jest olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. *giant cell arteritis* – GCA) [53]. To zapalenie naczyń krwionośnych występujące u osób powyżej 50. roku życia i dotyczy głównie dużych i średnich tętnic, zwłaszcza zewnątrzczaszkowych gałęzi aorty i tętnic szyjnych zewnętrznych [54]. Objawy GCA różnią się w zależności od naczynia dotkniętego zapaleniem [55]. Należy uwzględnić je w diagnostyce różnicowej bólu głowy, zaburzeń wzroku, chromania przestankowego szczęki. Może prowadzić do niedrożności naczyń, ślepoty, udaru i tętniaków [56].

Miażdżyca, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu

Terapia ICI może skutkować również zmianami miażdżycowymi. Tempo progresji całkowitej objętości blaszki miażdżycowej aorty jest ponad trzykrotnie wyższe podczas leczenia ICI w porównaniu z grupą kontrolną [51]. Dodatkowo mogą powodować zmiany w składzie blaszki miażdżycowej [57]. W rezultacie terapia ICI jest związana z trzykrotnie wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych definiowanych jako MI, udar niedokrwienny mózgu i rewaskularyzacja wieńcowa [51]. Metaanaliza Dolladille'a i wsp. [11] potwierdziła zwiększone ryzyko MI i udaru niedokrwiennego mózgu podczas terapii ICI.

Czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii ICI obejmują wywiad choroby wieńcowej, udaru mózgu lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, palenie tytoniu, otyłość, brak aktywności fizycznej, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i dyslipidemię [58, 59].

Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą w ciągu 2 lat wynosi 1,4 na 100 osób na rok przed leczeniem ICI i 6,6 na 100 osób na rok po rozpoczęciu leczenia ICI (ang. *hazard ratio*

= 4,78) [51]. Bar i wsp. [60] wykazali, że 1,0% pacjentów doznało incydentu naczyniowo-mózgowego lub MI w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania ICI. Hu i wsp. [61] przeprowadzili metaanalizę 22 badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów PD-1 i inhibitorów PD-L1 w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer*) i wykazali, że u 3% pacjentów wystąpił MI lub udar mózgu. Oren i wsp. [62] opisali MI i udar mózgu odpowiednio aż u 6,4% i 6,8% pacjentów otrzymujących ICI w średnim okresie obserwacji wynoszącym 16 miesięcy. Duński rejestr pacjentów z rakiem płuc lub czerniakiem wskazuje na jeszcze wyższą częstość – jednoroczne bezwzględne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło odpowiednio 9,7% i 6,6% w przypadku inhibitorów PD-1, zaś 7,5% w przypadku czerniaka przy leczeniu inhibitorami CTLA-4 [9].

Przeżycie pacjentów ze zdarzeniami naczyniowymi było gorsze niż u osób bez takich zdarzeń (3 miesiące [95% CI: 1,9–4,1] vs 14 miesięcy [95% CI: 10,8–17,2]) [60].

PODSUMOWANIE

Kardiologiczne działania niepożądane są rzadkimi powikłaniami terapii ICI, chociaż ze względu na niespecyficzne objawy występujące w łagodniejszych przypadkach ich częstość może być zaniżona. Są to zazwyczaj poważne stany o wysokim ryzyku MACE i zgonu. Najczęstszym CAE związanym z ICI jest zapalenie mięśnia sercowego, które może przebiegać bezobjawowo, mieć postać piorunującą i skutkuje 50% śmiertelnością. Powikłania terapii ICI mogą występować także w innych rzadkich postaciach dotyczących mięśnia sercowego, jak zespół takotsubo i rozstrzeń lewej komory. Stosunkowo częste są powikłania dotyczące osierdzia, obejmujące zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy i tamponadę serca. Kardiologiczne działania niepożądane mogą występować również w postaciach dotyczących naczyń, jak miażdżyca i olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń, a także w postaci arytmii. Do najważniejszych czynników ryzyka CAE związanych z ICI należą terapia skojarzona, wcześniej występujące choroby sercowo-naczyniowe oraz starszy wiek pacjentów. Wiedza wśród klinicystów, zwłaszcza lekarzy medycyny paliatywnej, na temat możliwych postaci CAE, ich objawów oraz czynników zwiększających prawdopodobieństwo ich wystąpienia może pozwolić na wczesne wykrywanie zagrażających zdrowiu i życiu pacjenta stanów oraz podjęcie odpowiedniego leczenia.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Chen R, Manochakian R, James L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 58.
- Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of melanoma: facts and hopes. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5191-5201.
- Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol* 2021; 16: 223-249.
- Gilon, D., Iakobishvili, Z., & Leibowitz, D. (2022). The Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Cardiovascular Toxicity: Myocarditis and Beyond. *Vaccines* (Vol. 10, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020304>
- Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 2020; 22: 39.
- Hansen ED, Wang X, Case AA, Puzanov I, Smith T. Immune checkpoint inhibitor toxicity review for the palliative care clinician. *J Pain Symptom Manag* 2018; 56: 460-472.
- Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1739-1747.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933.
- D'Souza M, Nielsen D, Svane i wsp. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1621-1631.
- Dolladille C, Ederhy S, Allouche S i wsp. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000261.
- Dolladille C, Akroun J, Morice PM i wsp. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42: 4964-4977.
- Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune checkpoint inhibitors – associated cardiotoxicity. *Cancers* 2022; 14: 1145.
- Zhang C, Chen Z, Qin S, Zhu Y, Shu L, Zuo Z. Incidence of adverse cardiovascular events associated with immune checkpoint inhibitors and risk factors for left ventricular dysfunction: a single-center prospective clinical study. *Fronti Cardiovasc Med* 2023; 10: 1052699.
- Duan J, Cui L, Zhao X i wsp. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6: 375-384.
- Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest* 2015; 125: 3384-3391.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS i wsp. 2022 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). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229-4361.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M i wsp. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1579-1589.
- Escudier M, Cautela J, Malissen N i wsp. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136: 2085-2087.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV i wsp. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am College Cardiol* 2018; 71: 1755-1764.
- Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE i wsp. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019; 140: 80-91.
- Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 25: 100420.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML i wsp. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749-1755.
- Waliyany S, Neal JW, Reddy S i wsp. Myocarditis surveillance with high-sensitivity troponin i during cancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 137-139.
- Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist* 2018; 23: 879-886.
- Dal'bo N, Patel R, Parikh R i wsp. Cardiotoxicity of contemporary anticancer immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2020; 22: 62.
- Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34: 849-863.
- Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB i wsp. Mechanisms of cardiovascular toxicities associated with immunotherapies. *Circ Res* 2021; 128: 1780-1801.
- Naqash AR, Moey MYY, Cherie Tan XW i wsp. Major adverse cardiac events with immune checkpoint inhibitors: a pooled analysis of trials sponsored by the national cancer institute – cancer therapy evaluation program. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3439-3452.
- Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune checkpoint inhibitor – induced myocarditis with myositis/myasthenia gravis overlap syndrome: a systematic review of cases. *Oncologist* 2021; 26: 1052-1061.
- Rossi S, Cani I, Raschi E i wsp. Neurological manifestations as a harbinger of myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1151-1153.
- Li X, Peng W, Wu J, Yeung SCJ, Yang R. Advances in immune checkpoint inhibitors induced-cardiotoxicity. *Front Immunol* 2023; 14: 1130438.
- Safi M, Ahmed H, Al-Azab M i wsp. PD-1/PDL-1 inhibitors and cardiotoxicity; molecular, etiological and management outlines. *J Adv Res* 2021; 29: 45-54.
- Serzan M, Rapisuwon S, Krishnan J, Chang IC, Barac A. Takotsubo cardiomyopathy associated with checkpoint inhibitor therapy: endomyocardial biopsy provides pathological insights to dual diseases. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 330-334.
- Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res* 2018; 28: 53-65.
- Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V i wsp. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 1461-1475.
- Schultheiss HP, Fairweather DL, Caforio ALP i wsp. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 32.
- Samejima Y, Iuchi A, Kanai T i wsp. Development of severe heart failure in a patient with squamous non-small-cell lung cancer during nivolumab treatment. *Int Med* 2020; 59: 2003-2008.
- Upadhrasta S, Elias H, Patel K, Zheng L. (2019). Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med* 2019; 5(1), 6-14.
- Zhu H, Ivanovic M, Nguyen A, Nguyen PK, Wu SM. Immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity: breaking barriers in the cardiovascular immune landscape. *J Mol Cell Cardiol* 2021; 160: 121-127.
- Nso N, Antwi-Amoabeng D, Ulanja MB i wsp. Cardiac adverse events of immune checkpoint inhibitors in oncology patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol* 2020; 12: 584-5598.

41. Anastasia S, Audrey ML, Jennifer A i wsp. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 266.
42. Zarogoulidis P, Chinelis P, Athanasiadou A i wsp. Possible adverse effects of immunotherapy in non-small cell lung cancer; treatment and follow-up of three cases. *Resp Med Case Rep* 2017; 22: 101-105.
43. Adler Y, Charron P, Imazio M i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2015; 36: 2921-2964.
44. Imazio M, Demichelis B, Parrini I i wsp. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1393-1394.
45. Liu Y, Chen Y, Zeng Z, Liu A. Arrhythmic events associated with immune checkpoint inhibitors therapy: a real-world study based on the Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Cancer Med* 2022; 12: 6637-6648.
46. Agrawal N, Khunger A, Vachhani P i wsp. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: case series and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2019; 12: 260-276.
47. Guo X, Wang H, Zhou J i wsp. Clinical manifestation and management of immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity. *Thorac Cancer* 2020; 11: 475-480.
48. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S i wsp. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Canadian J Cardiol* 2018; 34: 1059-1068.
49. Wang F, Wei Q, Wu X. Cardiac arrhythmias associated with immune checkpoint inhibitors: a comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol* 2022; 13: 986357.
50. Pohl J, Mincu RI, Mrotzek SM i wsp. ECG changes in melanoma patients undergoing cancer therapy – data from the ECO registry. *J Clin Med* 2020; 9: 1-9.
51. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J i wsp. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020; 142: 2299-2311.
52. Gosangi B, McIntosh L, Keraliya A i wsp. Imaging features of toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Radiol Open* 2022; , 9: 100434.
53. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2579-2584.
54. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S i wsp. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 833-844).
55. Schmidt J, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in older patients diagnosis and pharmacological management. *Drugs Aging* 2011; 28: 651-666.
56. Buttgerit F, Dejacó C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis a systematic review. *J Am Med Assoc* 2016; 315: 2442-2458.
57. Cautela J, Rouby F, Salem JE i wsp. Acute coronary syndrome with immune checkpoint inhibitors: a proof-of-concept case and pharmacovigilance analysis of a life-threatening adverse event. *Canadian J Cardiol* 2020; 36: 476-481.
58. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA i wsp. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596-e646.
59. Visseren F, Mach F, Smulders YM i wsp. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
60. Bar J, Markel G, Gottfried T i wsp. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study. *Eur J Cancer* 2019; 120: 122-131.
61. Hu YB, Zhang Q, Li HJ i wsp. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Translat Lung Cancer Res* 2017; 6: S8-S20.
62. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, Blumenthal RS, Kopecny SL. Cardiovascular health and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2020; 125: 1920-1926.
63. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR i wsp. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 70.
64. Fu DG. Cardiac arrhythmias: diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 291-296.
65. Lu L, Liu M, Sun RR, Zheng Y, Zhang P. (2015). Myocardial infarction: symptoms and treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 865-867.
66. Reeder GS. Identification and treatment of complications of myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 880-884.
67. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications. *Circulation* 2022; 145: 1002-1019.
68. Yew KS, Cheng EM. diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician* 2015; 91: 528-536.