



onemocnění.<sup>2</sup> V multicentrickém mezinárodním registru byla u nemocných s myokarditidou asociovanou s ICI častěji přítomna arteriální hypertenze, nikotinismus, léčba statiny a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) či sartany; naopak koronární ateroskleróza, fibrilace síní či chronické onemocnění ledvin nebyly shledány jako rizikové faktory.<sup>3</sup>

## Mechanismus účinku ICI

Hlavní roli v rámci získané neboli specifické imunity mají T-lymfocyty, jejichž aktivace je kontrolována křehkou rovnováhou mezi inhibičními a stimulačními imunitními procesy. Obvykle je k aktivaci imunitní odpovědi vyžadován více než jeden stimulační signál. Interakce mezi receptory T-lymfocytů (TCR) a hlavním histokompatibilním komplexem na antigen prezentující buňce (APC) vede k aktivaci T-lymfocytů. Kostimulačním signálem je pak interakce mezi ligandem B7 (CD80) na APC a CD28 receptorem na T-lymfocytech.<sup>4</sup>

Naopak k inhibiční odpovědi je potřeba interakce mezi cytotoxickým proteinem 4 asociovaným s T-lymfocyty (CTLA-4) a ligandem B7 (CD80) na APC a dále interakce mezi receptorem programované buněčné smrti 1 (PD-1) na T-lymfocytech a ligandem pro programovanou buněčnou smrt (PD-L1) na APC.<sup>4</sup> Vlivem navázání ligandů (B7 a PD-L1) na inhibiční receptory T-lymfocytů dochází k snížení proliferace T-lymfocytů, jejich apoptóze, a tedy i k potlačení imunitní odpovědi, která za fyziologických podmínek slouží k ochraně před autoimunitními chorobami. Tohoto mechanismu využívají maligní nádorové buňky, které ve zvýšené míře exprimují ligand PD-L1, a vyhýbají se tak lokální imunitní odpovědi, což vede k nekontrolované buněčné proliferaci.<sup>5</sup>

Mechanismus efektu monoklonálních protilátek spočívá v antagonizujícím účinku na PD-1 nebo jeho ligand a na CTLA-4. V současné době je v terapii zavedeno sedm typů monoklonálních protilátek, které jsou využívány u celkem na 12 typů nádorových onemocnění (tabulka 1). Jedná se o tři typy protilátek proti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab a cemiplimab), tři typy proti PD-L1 (atezolizumab, avelumab a durvalumab) a dále jedna protilátka proti CTLA-4 (ipilimumab).<sup>1</sup>

zumab, avelumab a durvalumab) a dále jedna protilátka proti CTLA-4 (ipilimumab).<sup>1</sup>

## Patofyziologie kardiotoxického účinku ICI

Mechanismus kardiotoxického účinku ICI není zatím přesně znám. Jako vysoce pravděpodobné se jeví, že kardiomyocyty podobně jako nádorové buňky využívají inhibičních imunitních cest přes CTLA-4, PD-1 a PD-L1, což zabraňuje infiltraci a hyperaktivaci T-lymfocytů v myokardu za fyziologických podmínek.<sup>1</sup> Zároveň mezi nádorovými buňkami a kardiomyocyty pravděpodobně existuje sdílený antigen pro desmin a troponin. Při léčbě ICI pak dochází ke zkřížené reakci s antigeny exprimovanými na kardiomyocytech, vedoucí k zvýšené aktivaci T-lymfocytů, přičemž stejnou klonální populaci T-lymfocytů můžeme najít v myokardu i v nádorové tkáni. Aktivované T-lymfocyty následně vedou k nadměrné expresi cytokinů, jako např. tumor nekrotizujícího faktoru alfa a interferonu gama, a lokální zánětlivé odpovědi, která finálně ústí v buněčnou smrt.<sup>5,6</sup>

Na zvířecích modelech byl potvrzen kardioprotektivní účinek CTLA-4, PD-1, PD-L1, kdy při ztrátě receptorů u myši došlo k infiltraci myokardu CD8+ a CD4+ lymfocyty a rozvoji dilatační kardiomyopatie.<sup>6</sup>

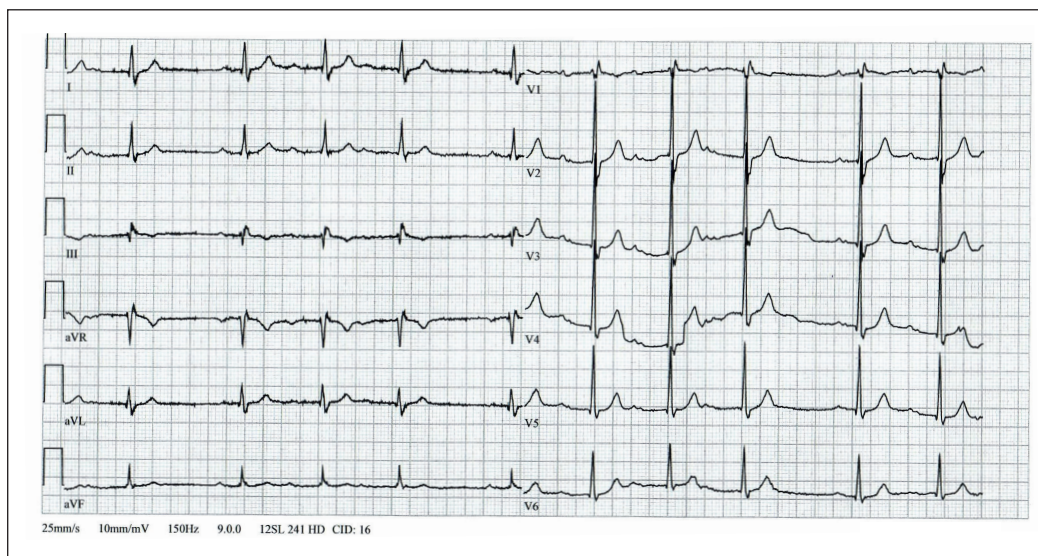
## Klinická manifestace

Klinické manifestace myokarditidy asociované s ICI jsou mnohočetné. Dle práce Pradhana a spol.<sup>7</sup> shrnující klinické prezentace 88 jedinců je nejčastějším symptomem námahová dušnost (49 %), následovaná únavou (25 %), bolestmi na hrudníku (17 %), synkopami (9 %), horečkou (6 %), kašlem (4 %), myalgiemi nebo palpitacemi.<sup>7</sup> Řada pacientů je ale asymptomatických a onemocnění se u nich projeví jen izolovanou elevací troponinu a/nebo EKG změnami. Až u poloviny pacientů ovšem dochází k rozvoji závažných projevů myokarditidy v podobě progredujícího srdečního selhání, kardiogenního šoku, kompletní atrioventrikulární (AV) blokády, komorových arytmií nebo

**Tabulka 1 – Mechanismus účinku a indikace jednotlivých ICI (upraveno dle <sup>5</sup>)**

Lék	Mechanismus účinku proti	Nádorové onemocnění
Nivolumab	PD-1	Maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, světllobuněčný karcinom, hepatocelulární karcinom, Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, uroteliální karcinom, kolorektální karcinom
Pembrolizumab	PD-1	Maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, uroteliální karcinom, skvamózní karcinom hlavy a krku, karcinomy žaludku
Cemiplimab	PD-1	Spinocelulární karcinom (cervikální karcinom)
Atezolizumab	PD-L1	Nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prsu, uroteliální karcinom
Avelumab	PD-L1	Uroteliální karcinom, světllobuněčný karcinom, karcinom z Merkelových buněk
Durvalumab	PD-L1	Nemalobuněčný karcinom plic, karcinom močového měchýře
Ipilimumab	CTLA-4	Maligní melanom, karcinom močového měchýře – středně a nízkorizikový, kolorektální karcinom

CTLA-4 – cytotoxický T-lymfocytární antigen 4; PD-1 – receptor programované buněčné smrti 1 na T-lymfocytech; PD-L1 – ligand pro programovanou buněčnou smrt 1.



Obr. 1 – EKG nález AV blokády II. stupně typu Mobitz I u pacienta s myokarditidou asociovanou s ICI

srdeční zástavy.<sup>8</sup> Jak už bylo zmíněno výše, myokarditida asociovaná s ICI má výraznou mortalitu, s fatálním průběhem u přibližně 30–50 % jedinců.<sup>1</sup>

Téměř v 80 % případů dochází k projevům myokarditidy v prvních třech měsících od zahájení terapie ICI. Existuje však vysoká interindividuální variabilita v rozvoji myokarditidy asociované s ICI. Dle dosud největší studie autorů Moslehi a spol.,<sup>9</sup> zahrnující celkem 101 pacientů, byl medián vzniku myokarditidy 27 dnů od začátku terapie ICI, celkový časový rozsah se pak pohyboval mezi 5–155 dny.<sup>9</sup> Je nutné zdůraznit, že v některých případech se myokarditida projevila až po ukončení terapie ICI, u jiných naopak časné po podání první dávky léčiva.<sup>1</sup> Důležité je též zmínit, že až u 42 % pacientů s myokarditidou asociovanou s ICI se zároveň vyskytují i ostatní nežádoucí účinky ICI, nejčastěji se jedná o myozitidu a myasthenia gravis.<sup>5</sup>

## Diagnostika

### Laboratorní markery

Za nejvíce senzitivní biomarker je považován sérový troponin, jehož hodnoty jsou zvýšeny až u 94 % pacientů s probíhající myokarditidou asociovanou s ICI.<sup>1</sup> Sérová koncentrace troponinu koreluje s klinickým stavem nemocného a její vyšší hodnoty, konkrétně nad 1,5 ng/ml, jsou spojeny s výskytem nežádoucích kardiovaskulárních příhod.<sup>8</sup> Při pozitivní reakci zánětu myokardu na léčbu imunosupresivou dochází k postupné normalizaci hodnot troponinu, naopak fatální případy jsou asociovány s jeho narůstající elevací navzdory imunosupresivní terapii. Byly popsány i případy tzv. doutnající myokarditidy, kdy hodnoty troponinu po zahájení imunosuprese iniciálně klesají, ale po dvou měsících od zahájení této léčby opětovně narůstají. U těchto nemocných je nutná prolongovaná imunosupresivní terapie až do normalizace hodnot troponinu.<sup>10</sup>

Při myokarditidě asociované s ICI vedoucí k srdečnímu selhání jsou zvýšeny též natriuretický peptid typu B (BNP) a jeho N-terminální fragment (NT-proBNP).<sup>1</sup> Nicméně sen-

zitivita a specifita natriuretických peptidů pro myokarditidu jako takovou není tak vysoká jako v případě sérové koncentrace troponinu, u „doutnající“ myokarditidy asociované s ICI byly dokumentovány normální hodnoty BNP, ačkoliv sérové koncentrace troponinu byly zvýšené a ukázaly tak na perzistující průběh onemocnění.<sup>10</sup>

Další pomocné markery, jež ukazují na přítomnost myokardiální nekrózy, představují kreatinkináza (CK) a její myokardiální izoenzym (CK-MB).<sup>10</sup>

U nemocných s myokarditidou asociovanou s ICI byly též zaznamenány vyšší hodnoty autoimunitních protilátek, nejčastěji se jednalo o zvýšené titry antinukleárních protilátek a protilátek proti acetylcholinovému receptoru.<sup>11</sup>

### EKG

S jakoukoli EKG abnormalitou se u nemocných s myokarditidou asociovanou s ICI setkáme v 90 % případů, jedná se však o změny nespecifické. Normální nález na EKG diagnózu myokarditidy asociované s ICI nevylučuje. Je nutné zdůraznit, že ve srovnání s jinými formami akutní myokarditidy je až u 51 % pacientů přítomen nějaký stupeň AV blokády, přičemž AV blokáda 3. stupně činí až dvě třetiny těchto převodních poruch (obr. 1). Je možné též zaznamenat nově vzniklou blokádu pravého či levého Tawarova raménka (v 5 %, resp. 2 % případů). Stran repolarizačních změn se výrazně častěji vyskytují elevace úseku ST (32 % jedinců) než jeho deprese (v 4 %), časté jsou i inverze vln T. Podobně jako u jiných myokarditid lze na EKG zachytit rozvoj fibrilace síní či výskyt supraventrikulárních i komorových extrasystol; zřídka se vyskytují i abnormální kmity Q. Komorová tachykardie či fibrilace komor se vyskytuje až u 35 % jedinců.<sup>7</sup>

### Echokardiografie

Echokardiografie představuje pro svou neinvazivnost, dostupnost a komplexnost výpočetní hodnoty zobrazovací metodu první volby. Patrna může být regionální či difuzní porucha kinetiky levé komory, nicméně až u 30–50 % jedinců s myokarditidou asociovanou s ICI nacházíme

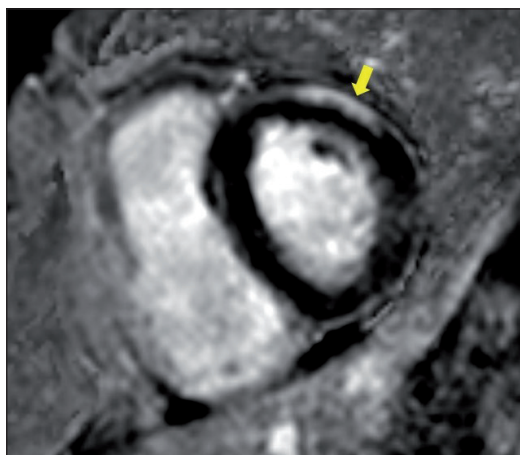


normální ejekční frakci (EF) levé komory (LK). Regionální poruchy kinetiky se, na rozdíl od ischemického postižení, často vyskytují mimo povodí epikardiálních koronárních tepen. V některých případech lze zaznamenat i zesílení stěn levé komory, podmíněné edémem myokardu, a přítomnost perikardiálního výpotku. Nicméně normální echokardiografický nálezní nevylučuje přítomnost myokarditidy asociované s ICI a nalézáme jej v přibližně 20 % případů.<sup>7</sup>

Senzitivnějším ukazatelem kvality myokardiální kontrakce než EF je globální longitudinální strain (GLS), který může být snížený i při zachované EF LK.<sup>5</sup> V práci autorů Awadalla a spol.<sup>12</sup> bylo ukázáno, že abnormální hodnota GLS je jedním z negativních prognostických faktorů, významně asociovaným s vyšším výskytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (kardiogenní šok, kompletní AV blokáda, srdeční zástava, srdeční smrt), a to bez ohledu na hodnoty EF LK. Naopak výše EF LK nemá dle dosavadních studií vztah k prognóze nemocných.<sup>12</sup>

### Magnetická rezonance

Velmi důležitou zobrazovací metodou v diagnostice myokarditidy asociované s ICI je magnetická rezonance srdce (MR). Kromě přesnějšího určení velikosti srdečních oddílů a funkce srdečních komor v porovnání s echokardiografií, zvláště u hůře vyšetřitelných pacientů, spočívá její zásadní přínos v tkáňové charakteristice myokardu. Pomocí T2 vážených sekvencí a techniky pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (late gadolinium enhancement, LGE) je totiž možné s vysokou senzitivitou i specificitou zobrazit edém myokardu, resp. přítomnost jeho nekrózy či následné reparační fibrózy (obr. 2). Jako při ostatních typech akutních myokarditid nacházíme i u zánětu myokardu asociovaného s ICI tzv. neischemický typ LGE, který vynechává subendokardiální oblast a vyskytuje se subepikardiálně či midmyokardiálně, na rozdíl od ischemicky, resp. koronárně navozené léze myokardu. V současnosti lze k tkáňové charakteristice využít i moderní parametrické MR techniky T1 a T2 mapování. Diagnostická výtěžnost MR ovšem není 100%, tedy i nálezní s absencí LGE a normálními T1 a T2 váženými obrazy nemůže jasně vyloučit myokarditidu asociovanou s ICI.<sup>2</sup>



Obr. 2 – Nález subepikardiálního pozdního syčení kontrastní látkou (LGE) nad přední stěnou levé komory (šipka), svědčící pro akutní myokarditidu u pacienta léčeného ICI

Dosud nejucelenější pohled na MR nálezy u nemocných se suspekci na myokarditidu asociovanou s ICI byl publikován Zhangem a spol.<sup>13</sup> V jeho souboru čítajícím 103 pacientů vykazovalo, podobně jako ve výše uvedených echokardiografických studiích, 61 % pacientů zachovanou EF LK. U 48 % nemocných bylo dokumentováno LGE, z nichž 43 % mělo normální systolickou funkci LK. Nejčastěji bylo LGE lokalizováno midmyokardiálně (49 %), následně pak subepikardiálně (26,5 %) a difúzně (18,4 %), tj. v typických neischemických lokalizacích; nejméně bylo zaznamenáno subendokardiálně (6,1 %) a transmúrně (6,1 %), kdy tento typ LGE svědčí spíše pro ischemické postižení myokardu. Edém myokardu na T2 vážených scanech byl patrný jen u 28 % nemocných. Zajímavé poznatky přinesla tato práce i ve smyslu časování vyšetření MR. Daleko častěji bylo LGE patrné, a to v 72 %, pokud byla MR provedena nejdříve čtvrtý den po přijetí, a jen u 22 % pacientů s myokarditidou asociovanou s ICI, u nichž byla MR indikována v prvních čtyřech dnech hospitalizace.<sup>13</sup>

Je zajímavé, že na rozdíl od jiných typů myokarditid není dle dosavadních poznatků přítomnost LGE u myokarditidy asociované s ICI patrně asociována s vyšším výskytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod.<sup>13</sup>

### Biopsie myokardu

Biopsie myokardu je v současnosti stále považována za zlatý standard diagnostiky zánětlivého postižení srdečního svalu, včetně myokarditidy asociované s ICI. Vzhledem ke své invazivitě a riziku vzniku komplikací není sice rutinně prováděna, může však pomoci v případech, kdy je vysoké klinické podezření na myokarditidu asociovanou s ICI, ale výsledky neinvazivních diagnostických metod jsou negativní nebo nejednoznačné a výsledek biopsie může rozhodnout o dalším terapeutickém postupu.<sup>1</sup>

Typickým histologickým obrazem myokarditidy asociované s ICI je nález predominance T-lymfocytárních infiltrátů CD3+, se zastoupením jak pomocných CD4+, tak cytotoxických/supresorových CD8+ lymfocytů. Kromě T lymfocytů jsou dále v hojné míře přítomny i makrofágy (CD68+).<sup>7</sup> Je zajímavé a z pohledu terapie důležité, že tento histologický nález se velmi podobá obrazu buněčné rejekce u pacientů s transplantovaným srdcem. Velký výskyt převodních poruch u myokarditidy asociované s ICI oproti jiným typům myokarditid pak koreluje s opakovaně dokumentovanou invazí lymfocytárních infiltrátů do převodního srdečního systému – sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu.<sup>14</sup>

### Léčba

Léčba myokarditidy asociované s ICI se odvíjí od závažnosti její prezentace a výsledků diagnostických vyšetření. Dle stávajících doporučení American Society for Clinical Oncology (ASCO) je při podezření na myokarditidu nutné ihned vysadit ICI a co nejdříve zahájit imunosupresivní terapii kortikosteroidy a eventuálně podpůrnou terapii dle klinického stavu. Jedinou výjimku představují asymptomatictí pacienti s izolovaným nálezem pozitivní tropoinu, zde můžeme pokračovat v terapii ICI a pravidelně kontrolovat symptomy pacienta, EKG, echokardiografické nálezy a hodnoty kardiomarkerů. Dle závažnosti klinické prezentace dělíme pacienty do čtyř stupňů: stupně

G1 a G2 jsou charakterizovány stabilitou stavu a minimem symptomů, zatímco stupně G3 a G4 zahrnují velmi symptomatické a nestabilní pacienty. Dle této stratifikace a výsledků diagnostických testů je pak řízen další management pacienta včetně volby terapie. Všichni symptomatictí pacienti s myokarditidou asociovanou s ICI by měli být iniciálně hospitalizováni na monitorovaném lůžku.<sup>15</sup>

Léčbou první volby myokarditidy asociované s ICI jsou kortikosteroidy. Iniciálně podáváme vysokodávkovanou terapii, typicky methylprednisolon intravenózně 1 000 mg denně po dobu tří dnů, s následným přechodem na perorální léčbu prednisonem 1 mg/kg/den s pomalým snižováním dávek v průběhu několika týdnů, a to až při normalizaci EF LK, vymizení symptomů a stabilizaci arytmií. Celková délka terapie by měla být minimálně čtyři až šest týdnů v závislosti na klinické odpovědi.<sup>16</sup> Velmi důležité je zahájit léčbu kortikosteroidy co nejdříve, ideálně do 24 hodin od počátku manifestace obtíží, a to i při dosud nepotvrzeném podezření na myokarditidu asociovanou s ICI, neboť včasné podání této terapie vede k signifikantně lepším výsledkům než její oddálená administrace.<sup>17</sup>

V terapii fulminantní myokarditidy nebo myokarditidy nereagující na vysokodávkovanou kortikoterapii využíváme aditivní imunosupresivní terapii. Indikace jejího podání je založena na histopatologické podobnosti nálezů myokarditidy asociované s ICI s nálezy při rejekci transplantovaného srdce. Využívány jsou především tacrolimus a mykofenolát mofetil. U hemodynamicky nestabilních pacientů je možné podání antitymocytárního globulinu, intravenózních gamaglobulinů či provedení plazmaferézy. Zvažováno bylo i podávání infliximabu, ale vzhledem k možnosti negativního efektu stran srdečního selhání není v současnosti v léčbě myokarditidy asociované s ICI indikován.

Podpůrná léčba myokarditidy asociované s ICI zahrnuje konvenční léčbu srdečního selhání a arytmií včetně možné indikace dočasné kardiostimulace. Pacienti v kardiogenním šoku mohou vyžadovat mechanickou srdeční podporu, její zavedení je ale nutné zvážit s ohledem na prognózu základního onkologického onemocnění.<sup>16</sup>

## Jiné kardiotoxicity asociované s ICI

Onemocnění perikardu asociované s léčbou ICI se může manifestovat jako akutní perikarditida, perimyokarditida nebo jako prostý perikardiální výpotek. Jedná se o druhou nejčastější kardiovaskulární komplikaci ICI po myokarditidě. Nejzávažnějším projevem je kardiogenní šok zapříčiněný srdeční tamponádou, kdy úmrtnost dosahuje až 21 %. Nejčastěji se perikarditida asociovaná s ICI vyskytuje u pacientů s karcinomem plic. Diagnóza se neliší od jiných typů perikarditidy, musejí být vyjádřena aspoň dvě z následujících kritérií, tedy charakteristická bolest, perikardiální třecí šelest, EKG změny nebo nově vzniklý či zhoršený výpotek při echokardiografickém vyšetření. Histologicky se jedná o lymfocytární infiltraci perikardu s nasedajícími fibrinózními nálety. Dle současných doporučení by u všech pacientů s perikarditidou měla být přerušena terapie ICI a zahájena imunosupresivní terapie kortikosteroidy. Jako adjuvantní terapii lze zvolit nesteroidní antiflogistika a colchicin, ovšem pro tento typ léčby prozatím neexistují data z klinických studií.<sup>1</sup>

Dalším možným kardiotoxickým účinkem ICI je rozvoj tako-tsubo kardiomyopatie. Častěji se tato jednotka vyskytuje u pacientů léčených kombinací dvou ICI, riziko jejího rozvoje pak ještě více zvyšuje současná terapie cytotoxickou chemoterapií. Přesný mechanismus vzniku tako-tsubo kardiomyopatie v těchto případech není dosud přesně znám. Zmiňován je možný přímý vliv ICI na koronární tepny, zvyšující jejich náchylnost ke spasmům. S ohledem na obecně přijímanou etiologii tako-tsubo kardiomyopatie se ale jako pravděpodobné jeví omráčení myokardu vysokými koncentracemi adrenalinu a noradrenalinu uvolněnými z nadledvin a z postgangliových synaptických nervových zakončení v myokardu v důsledku administrace ICI.<sup>18</sup> Diagnostika se opět nijak neliší od ostatních typů syndromu tako-tsubo kardiomyopatie. Je postavena na klinických projevech, EKG změnách, jen mírné elevaci markerů myokardiální nekrózy, typickým echokardiografickým a MR nálezem a absencí významných změn epikardiálních věnčitých tepen při selektivní koronarografii. I v případě tako-tsubo kardiomyopatie asociované s ICI byla měla být terapie ICI přerušena a zahájena imunosupresivní terapie kortikosteroidy.<sup>1</sup>

U některých jedinců léčených ICI může dojít k rozvoji akutního koronárního syndromu. Zde se předpokládá vztah mezi aktivací T lymfocytů navozenou ICI a s ní související destabilizací aterosklerotického plátu v koronárním řečišti. Dalšími příčinami mohou být koronární arteriitida či spasmus věnčité tepny.<sup>5</sup>

Mezi další nežádoucí kardiovaskulární účinky ICI patří vaskulitidy, nejčastěji polymyalgia rheumatica a temporální arteriitida. Nástup potíží je oproti jiným kardiovaskulárním nežádoucím účinkům opožděný s mediánem okolo 55 dnů. Mortalita je nižší než u jiných nežádoucích účinků (6,1 %). Ke zhoršení zraku došlo přibližně u 27,8 % případů temporální arteriitidy. Terapie by měla zahrnovat ukončení terapie ICI a zahájení kortikoterapie dle doporučení pro léčbu temporální arteriitidy.<sup>5</sup>

## Závěr

Myokarditida je nejčastější kardiální komplikací léčby ICI, jejíž časná diagnostika je zcela zásadní vzhledem k vysoké mortalitě dosahující 30–50 %. K rozvoji myokarditidy může dojít kdykoli v průběhu léčby ICI, nejčastěji však v prvních třech měsících jejich podávání. Klinické projevy jsou rozmanité a nespecifické. Řada pacientů může být asymptomatická, nicméně až v polovině případů dochází k rozvoji závažných, život ohrožujících manifestací. V diagnostice je využívána řada neinvazivních modalit včetně MR, v nejasných případech je ale nutné provést biopsii myokardu. Léčbou první volby je vysokodávkovaná kortikoterapie, iniciálně intravenózní, následně perorální, s pomalým snižováním dávek v průběhu řady týdnů po dosažení kontroly onemocnění. V případech fulminantní myokarditidy a u jedinců nereagujících na kortikoterapii je indikována kombinovaná imunosupresivní léčba.

**Prohlášení autorů o možném střetu zájmů, financování**  
Žádný z autorů sdělení není v možném střetu zájmů a financování ve vztahu k tématu a obsahu sdělení.

## Literatura

1. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2021;23:79.
2. Ederhy S, Salem J-E, Dercle L, et al. Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis of Immune Checkpoints Inhibitors Related Myocarditis. *Front Oncol* 2021;11:640985.
3. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, et al. Cardiotoxicity of contemporary anticancer immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2020;22:62.
4. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98–106.
5. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, et al. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:11.
6. Johnson DB, Balko JM, Compton, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749–1755.
7. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S. Diagnosis of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Systematic Review. *Int J Cardiol* 2019;296:113–21.
8. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–1764.
9. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391:933.
10. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714–1727.
11. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose nivolumab. *Cancer Sci* 2016;107:1055–1058.
12. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:467–478.
13. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J* 2020;41:1733–1743.
14. Raikhelkar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2019;34:303–306.
15. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073–4126.
16. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, Yang EH. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:11.
17. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;141:2031–2034.
18. Coen M, Rigamonti F, Roth A, Koessler T. Chemotherapy-induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2017;17:394.