

Valor Prognóstico da Relação Troponina/Linfócito em Pacientes com Miocardite Associada a Inibidores de Checkpoint Imunológico

Prognostic Value of Troponin to Lymphocyte Ratio in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myocarditis

Wanwen Chen,^{1,2} Wenhao Zhang,^{1,2} Caiyin Luo,^{1,2} Junying Cai,^{1,2} Xinqing Lin,^{3,4,5,6} Chengzhi Zhou,^{3,4,5,6} Yuwen He¹

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University,¹ Guangzhou, Guangdong – China

Guangzhou Medical University,² Guangzhou, Guangdong – China

State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University,³ Guangzhou, Guangdong – China

Guangzhou Institute of Respiratory Health, Guangzhou Medical University,⁴ Guangzhou, Guangdong – China

National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Medical University,⁵ Guangzhou, Guangdong – China

The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University,⁶ Guangzhou, Guangdong – China

Resumo

Fundamento: A miocardite associada a inibidores de checkpoint imunológico (ICI) é um evento adverso relacionado ao sistema imunológico (IrAE) raro, mas potencialmente fatal. A troponina cardíaca (cTn) e a contagem absoluta de linfócitos (ALC) foram relatadas como associadas à miocardite por ICI.

Objetivo: Nosso objetivo foi investigar o valor prognóstico da combinação dessas duas características (razão cTn/ALC) na miocardite associada à ICI.

Métodos: Nosso centro realizou uma análise retrospectiva de 46 pacientes com miocardite por ICI (casos) e 46 pacientes sem miocardite após receberem ICI (controles). Obtivemos dados sobre enzimas cardíacas, parâmetros sanguíneos de rotina e outros biomarcadores clínicos. A significância estatística foi definida como um nível α bilateral de 0,05. A associação entre essas covariáveis e os desfechos clínicos da miocardite mediada por ICI também foi testada.

Resultados: Valores anormalmente elevados de cTn ($p < 0,001$), razão cTn/ALC ($p < 0,001$) e diminuição de ALC ($p < 0,001$) foram observados em pacientes que desenvolveram miocardite por ICI. A razão cTn/ALC foi associada ao desenvolvimento de miocardite grave (OR, 5,05; IC 95%, 1,22-20,84; $p = 0,025$). A análise de sobrevida e a análise de regressão de Cox indicaram que uma razão cTn/ALC mais alta emergiu como um preditor independente significativo para eventos cardíacos adversos maiores (MACE) [RR, 5,64; IC 95%, 1,43-22,34; $p = 0,014$].

Conclusões: Um aumento na razão cTn/ALC foi associado à gravidade da miocardite por ICI e pode ser um preditor eficaz de mau prognóstico em pacientes com miocardite associada à ICI.

Palavras-chave: Inibidores de Checkpoint Imunológico; Miocardite; Troponina; Contagem de Linfócitos; Prognóstico.

Abstract

Background: Immune checkpoint inhibitor (ICI)-associated myocarditis is a rare but life-threatening immune-related adverse event (irAE). Cardiac troponin (cTn) and absolute lymphocyte count (ALC) have been reported to be associated with ICI-myocarditis.

Objective: We aimed to investigate the prognostic value of the combination of these two features (cTn/ALC ratio) in ICI-associated myocarditis.

Methods: Our center performed a retrospective analysis of 46 patients with ICI myocarditis (cases) and 46 patients without myocarditis after receiving ICI (controls). We obtained data on cardiac enzymes, routine blood parameters, and other clinical biomarkers. Statistical significance was defined as a two-sided α level of 0.05. The association between these covariates and the clinical outcomes of ICI-mediated myocarditis was also tested.

Results: Abnormally elevated cTn ($p < 0.001$), cTn/ALC ratio ($p < 0.001$), and decreased ALC ($p < 0.001$) were observed in patients who developed ICI-myocarditis. The cTn/ALC ratio was associated with the development of severe myocarditis (OR, 5.05; 95% CI, 1.22-20.84; $p = 0.025$). Survival analysis and Cox regression analysis indicated that a higher cTn/ALC ratio emerged as a significant independent predictor for major adverse cardiac events (MACE) [HR, 5.64; 95%CI, 1.43-22.34; $p = 0.014$].

Correspondência: Yuwen He e Chengzhi Zhou •

The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University No.28, Qiaozhong Road, Liwan District, Guangzhou City, Guangdong Province, 510145 – China

E-mail: heyuwen82@126.com, doctorzcz@163.com

Artigo recebido em 23/01/2025, revisado em 29/04/2025, aceito em 14/05/2025

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

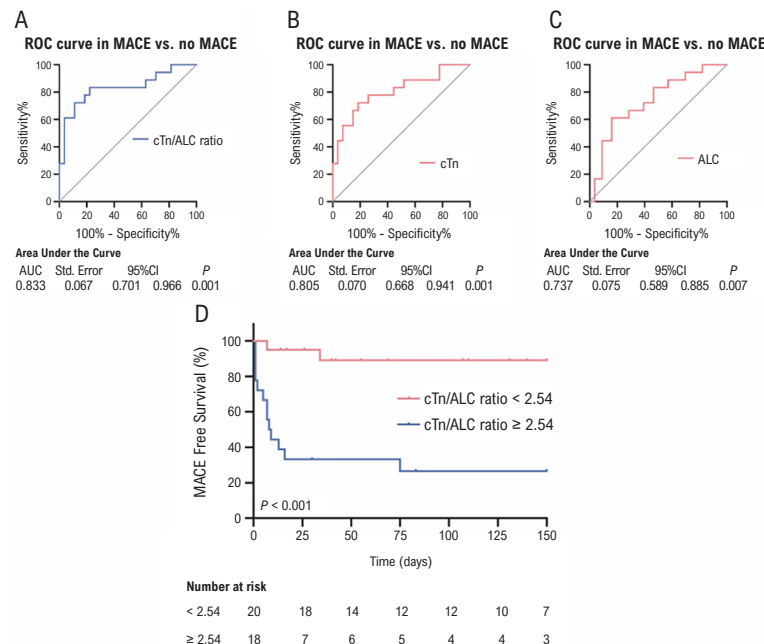
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250047>

Conclusions: An increase in the cTn/ALC ratio was associated with the severity of ICI-myocarditis and could be an effective predictor of poor prognosis in patients with ICI-associated myocarditis.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitors; Myocarditis; Troponin; Lymphocyte Count; Prognosis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Valor Prognóstico da Relação Troponina/Linfócito em Pacientes com Miocardite Associada a Inibidores de Checkpoint Imunológico



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(8):e20250047

Introdução

O inibidor do checkpoint imunológico (ICI), que foi aprovado para tratamento de primeira linha em uma infinidade de tipos de câncer, demonstrou eficácia notável.^{1,2} No entanto, o ICI pode ser acompanhado por um perfil de toxicidades autoimunes conhecidas como eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (IrAEs).³ Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados mostrou que IrAEs fatais ocorreram em 0,43% dos pacientes que receberam inibidores da proteína 1 de morte celular programada (PD-1)/ligante 1 de morte celular programada (PD-L1), entre os quais a miocardite associada à ICI (0,24%) foi comum.⁴ Dados consistentes do mundo real confirmaram uma maior incidência de miocardite^{5,6} e uma alta mortalidade de miocardite mediada por ICI, variando de 35-50%.⁷⁻⁹ Portanto, a identificação de biomarcadores prognósticos é crucial para reconhecer prontamente pacientes com risco de desfechos ruins de miocardite associada à ICI e fornecer terapia personalizada precoce.

A detecção de indicadores circulatórios pode ser um método não invasivo promissor para investigar fatores que

afetam o prognóstico de pacientes com miocardite grave após receberem ICI. A troponina cardíaca (cTn), um biomarcador de lesão miocárdica, está frequentemente associada à gravidade e aos desfechos da miocardite associada à ICI.¹⁰⁻¹² Dados recentes sugerem que parâmetros inflamatórios hematológicos, como a contagem absoluta de linfócitos (ALC), estão associados à miocardite por ICI e apresentam um importante papel prognóstico para eventos cardíacos adversos maiores (MACE) subsequentes.^{13,14} Como a cTn é um biomarcador cardíaco específico com alta sensibilidade e a ALC é o único parâmetro declinado que foi significativamente diferente entre o grupo com miocardite e o grupo sem miocardite, questionamos se a integração dessas duas características — alto nível de cTn e baixo nível de ALC — poderia superar qualquer parâmetro isoladamente. Portanto, objetivamos validar a hipótese de que a razão entre cTn e ALC (razão cTn/ALC), esperada ser alta no primeiro e baixa no último, melhoraria a capacidade de prever o risco de desfechos ruins em pacientes com miocardite mediada por ICI, amplificando a diferença significativa. Poucos estudos sobre a relação entre a razão cTn/ALC e desfechos clínicos

Artigo Original

de miocardite associada a ICI foram relatados. Portanto, conduzimos um estudo retrospectivo de 46 pacientes com miocardite associada a ICI e 46 controles para caracterizar o papel da razão cTn/ALC na miocardite por ICI. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico da relação cTn/ALC na predição de desfechos clínicos de pacientes com miocardite associada à ICI.

Métodos

População de pacientes

Um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico foi conduzido em um grande hospital. Pacientes que desenvolveram miocardite associada à ICI (casos) de maio de 2019 a agosto de 2022, incluindo aqueles que foram transferidos para o nosso hospital devido à miocardite, foram incluídos no estudo. Os controles foram selecionados aleatoriamente de todos os pacientes que iniciaram a terapia com ICI durante o mesmo intervalo de tempo e foram confirmados como não tendo desenvolvido quaisquer IAEs na proporção de 1:1. O procedimento aleatório foi realizado usando uma sequência numérica aleatória gerada por computador, garantindo que cada paciente elegível tivesse a mesma chance de ser incluído no grupo controle. Os critérios de exclusão incluíram falta de dados clínicos, outras causas de miocardite, pacientes com comorbidades inflamatórias, pacientes com outros IAEs relevantes e doenças infecciosas e pacientes com disfunção hepática ou renal. Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Médica de um grande hospital. Os participantes forneceram seu consentimento informado por escrito para participar deste estudo. A investigação obedeceu aos princípios descritos na Declaração de Helsinque.

Coleta de dados

Dados demográficos (idade, sexo e índice de massa corporal), fatores de risco cardiovascular, estado de malignidade (tipo de câncer e estágio clínico), medicamentos para câncer (terapia tumoral prévia e status do tratamento com ICI), desfechos clínicos (MACE e sobrevida) e parâmetros hematológicos (biomarcadores cardíacos e células sanguíneas) foram extraídos retrospectivamente de prontuários médicos eletrônicos. Os dados foram registrados no momento do início da miocardite associada à ICI no grupo com miocardite e antes da última dose de ICI nos controles.

Diagnóstico e definições

O diagnóstico de miocardite por ICI foi realizado por oncologistas e cardiologistas experientes com base nos critérios clínicos das diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia ou nas características histológicas padrão presentes na biópsia endomiocárdica.¹⁵ A classificação da miocardite relacionada à ICI foi realizada usando os Critérios Comuns de Toxicidade para Eventos Adversos (versão 5.0)¹⁶ Os casos foram categorizados como miocardite grave se apresentassem miocardite de grau ≥ 3 , enquanto miocardite leve foi definida como miocardite de grau ≤ 2 . MACE foi definido como um composto de morte

cardiovascular, parada cardíaca, choque cardiogênico e bloqueio cardíaco completo hemodinamicamente significativo.⁸ A sobrevida livre de MACE de pacientes com miocardite relacionada à ICI foi calculada a partir do diagnóstico de miocardite associada à ICI até o MACE ou a última data de acompanhamento. A relação cTn/ALC foi calculada usando a seguinte equação: relação cTn/ALC = cTn (pg/mL)/ALC (K/ μ L).

Análise estatística

Variáveis contínuas foram resumidas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil (IIQ). A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens. Variáveis contínuas foram comparadas usando um teste-t para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney. O teste qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher foi usado para analisar variáveis categóricas. A análise de correlação de Pearson foi realizada para avaliar as relações lineares entre cTn/ALC e NT-proBNP, bem como entre cTn/ALC e outros marcadores laboratoriais clínicos. Os coeficientes de correlação e os valores de p correspondentes foram calculados para determinar se existem associações significativas entre as variáveis. Curvas ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) foram construídas para avaliar a capacidade discriminatória da razão cTn/ALC para diagnóstico, diferenciação de gravidade e predição de MACE e para calcular o valor de corte ideal usando o Índice de Youden. A significância estatística das diferenças entre as AUCs foi avaliada usando o teste DeLong, implementado no SPSS (versão 27.0). Análises de regressão logística univariável e multivariável foram realizadas para identificar fatores associados à miocardite grave, com razões de chances (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95% calculados usando estimativa de máxima verossimilhança. Além disso, análise de regressão logística binária foi conduzida para avaliar as potenciais interações entre cTn/ALC, NT-proBNP e outros marcadores laboratoriais clínicos na predição de MACE. Termos de interação foram incluídos no modelo de regressão. Curvas de Kaplan-Meier foram usadas para quantificar a relação entre a razão cTn/ALC e a sobrevida livre de MACE. Modelos de risco proporcional de Cox univariável e multivariável foram construídos para determinar os fatores prognósticos associados à sobrevida livre de MACE em pacientes com miocardite, com razões de risco (RR) e intervalos de confiança (IC) de 95% estimados com base na função de verossimilhança parcial. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de $P < 0,05$. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o SPSS Statistics 26.0 e o GraphPad Prism 9.4. As figuras foram criadas utilizando o GraphPad Prism 9.4 e o Microsoft PowerPoint 16.71.

Resultados

População do estudo e características dos pacientes

Um total de 46 pacientes com diagnóstico clínico de miocardite associada à ICI foram incluídos no estudo, e

apenas um caso foi confirmado patologicamente (Tabela Suplementar 1). Dada a raridade da miocardite associada à ICI e a disponibilidade limitada de dados, incluímos todos os casos elegíveis identificados durante o período do estudo (amostragem por conveniência). As características clínicas basais de todos os pacientes são mostradas na Tabela 1. Entre os 46 pacientes com miocardite associada à ICI, a idade média foi de 60 ± 11 anos, e 76,1% eram do sexo masculino. Pacientes com fatores de risco cardíaco representaram 50,0% dos casos, entre os quais o tabagismo representou 32,6%, seguido pela hipertensão (21,7%), que não diferiu significativamente entre os grupos de miocardite e controle.

A indicação mais comum para ICI em nossa coorte foi câncer de pulmão. A maioria dos pacientes em ambos os

grupos foi tratada com inibidores de PD-1. Além disso, a terapia combinada (ICI combinado com quimioterapia ou ICI combinado com terapia-alvo) foi o tipo de tratamento predominante em ambos os grupos.

Comparação dos resultados dos exames laboratoriais no grupo miocardite e no grupo controle

Comparamos os resultados dos exames clínicos de pacientes com miocardite com os dos controles. O nível de cTn na apresentação foi significativamente maior em pacientes com miocardite por ICI do que nos controles, enquanto uma diminuição significativa foi observada na ALC no grupo com miocardite. Um aumento na relação cTn/ALC foi observado no grupo com miocardite (Tabela 2).

Tabela 1 – Características clínicas dos casos de miocardite e controles

	Casos (n=46)	Controles (n=46)	Valor-p
Idade, y, média $\pm$ DP	60 $\pm$ 11	61 $\pm$ 8	0,731
Sexo masculino, n (%)	35 (76,1)	35 (76,1)	1.000
IMC, kg/m², média $\pm$ DP	22,2 $\pm$ 3,5	23,4 $\pm$ 3,2	0,109
Fatores de risco cardiovascular			
Tabagismo (atual ou passado), n (%)	15 (32,6)	19 (41,3)	0,388
Diabetes mellitus, n (%)	5 (10,9)	7 (15,2)	0,536
Hipertensão, n (%)	10 (21,7)	8 (17,4)	0,599
Hiperlipidemia, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)	1.000
Nenhum fator de risco cardiovascular, n (%)	23 (50,0)	22 (47,8)	0,835
Tipo de câncer primário			
Câncer de pulmão, n (%)	36 (78,3)	45 (97,8)	0,004
Tumores gastrointestinais, n (%)	2 (4,3)	1 (2,2)	1.000
Timoma, n (%)	5 (10,9)	0 (0,0)	0,066
Hepatoma, n (%)	2 (4,3)	0 (0,0)	0,475
Câncer renal, n (%)	1 (2,2)	0 (0,0)	1.000
Tratamento prévio de câncer			
Quimioterapia, n (%)	19 (41,3)	18 (39,1)	0,832
Inibidores de VEGF ou EGFR, n (%)	9 (19,6)	13 (28,3)	0,328
Radiação, n (%)	5 (10,9)	2 (4,3)	0,432
Cirurgia, n (%)	16 (34,8)	4 (8,7)	0,002
Tratamento ICI			
Monoterapia com ICI, n (%)	11 (23,9)	1 (2,2)	0,002
ICI combina quimioterapia, n (%)	31 (67,4)	43 (93,8)	0,002
ICI combina inibidores de VEGF ou EGFR, n (%)	7 (15,2)	12 (26,1)	0,198
Tipo ICI			
Qualquer PD-1	44 (95,7)	46 (100,0)	0,475
Qualquer PD-L1	2 (4,3)	0 (0,0)	0,475

IMC: índice de massa corporal; VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular; EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; ICI: inibidores de checkpoint imunológico.

Artigo Original

Tabela 2 – Resultados de exames laboratoriais na apresentação em pacientes com miocardite associada à inibidores de checkpoint imunológico e controles

	Casos (n=46)	Controles (n=46)	Valor-p
cTn (pg/mL)	0,88 (0,20-4,57)	0,00 (0,00-0,01)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	1326,25 (335,90-6198,00)	83,37 (28,42-240,00)	<0,001
CK (U/L)	659,75 (205,70-3451,40)	62,50 (41,45-89,15)	<0,001
CK-MB (U/L)	62,50 (27,00-123,00)	10,00 (7,00-14,00)	<0,001
ALC (K/μL)	0,50 (0,30-0,90)	1,55 (1,00-2,00)	<0,001
CMB (K/μL)	0,50 (0,30-0,80)	0,65 (0,50-0,90)	0,041
ANC (K/μL)	11,85 (7,20-16,20)	4,25 (3,00-5,60)	<0,001
PLT (K/μL)	179,00 (96,00-254,00)	229,00 (187,00-318,00)	0,017
Razão cTn/ALC	2,47 (0,30-11,73)	0,00 (0,00-0,01)	<0,001

Comparação dos resultados dos exames laboratoriais no grupo com miocardite grave e no grupo com miocardite leve

No grupo com miocardite, 31 pacientes (67,3%) apresentaram miocardite grave associada à ICI. No momento da apresentação, a mediana de cTn foi de 2,19 pg/mL no grupo com miocardite grave e de 0,03 pg/mL no grupo com miocardite leve. Por outro lado, pacientes com miocardite grave apresentaram menor ALC na apresentação, em comparação com pacientes com miocardite leve. A relação cTn/ALC aumentou significativamente no grupo com miocardite grave. A análise de regressão logística univariada e multivariada demonstrou que uma relação cTn/ALC mais alta foi independente e positivamente correlacionada com miocardite grave (Tabelas 3 e 5).

Correlação entre a proporção de troponina e linfócitos e o prognóstico

Durante um acompanhamento mediano de 69 dias (IIQ: 17-227), MACE ocorreu em 18 casos (39,1%) e 16 de 46 (34,8%) (Tabela Suplementar 2). Curvas ROC foram usadas para calcular o ponto de corte ideal para prever MACE em pacientes com miocardite. Para avaliar o valor preditivo da razão cTn/ALC para desfechos em pacientes com miocardite mediada por ICI, curvas ROC para razão cTn/ALC, cTn e ALC foram comparadas. Em múltiplas curvas ROC para identificar pacientes que desenvolveram MACE, a razão cTn/ALC mostrou melhor desempenho do que cTn ou ALC (Figura Central). No entanto, o teste de DeLong não revelou diferenças estatisticamente significativas na AUC entre a razão cTn/ALC e cTn ($p = 0,77$) ou ALC ($p = 0,30$). Com base na análise da curva ROC, determinou-se que o valor de corte ideal da razão cTn/ALC foi de 2,54 por meio do Índice de Youden. Os pacientes com miocardite foram classificados em dois grupos [grupo com razão cTn/ALC baixa (razão cTn/ALC < 2,54) e grupo com razão cTn/ALC alta (razão cTn/ALC $\geq$ 2,54)] de acordo com o valor de corte e a curva de Kaplan-Meier foi gerada. Uma curva de sobrevida livre de MACE significativamente menor foi observada em pacientes com razão cTn/ALC $\geq$ 2,54 (Figura Central). Não foi encontrada relação linear significativa ou interação potencial entre a razão cTn/ALC e NT-proBNP ou outras variáveis (Tabelas Suplementares 3 e 4).

Para determinar se a razão cTn/ALC era um preditor independente de MACE em pacientes que sofriam de miocardite associada à ICI, também realizamos análises de regressão de Cox univariada e multivariada (Tabelas 4 e 6). Pacientes com miocardite foram divididos em um grupo alto e um grupo baixo de acordo com o valor de corte ideal de cada covariável obtido usando curvas ROC. A análise de regressão de Cox univariada mostrou que pacientes com uma razão cTn/ALC maior ($\geq$ 2,54) tiveram um prognóstico pior. Na análise de regressão de Cox multivariada, uma razão cTn/ALC maior foi significativamente e independentemente associada a uma tendência à redução da sobrevida livre de MACE em pacientes com miocardite relacionada à ICI. Portanto, a razão cTn/ALC permaneceu um forte preditor independente de sobrevida livre de MACE em pacientes com miocardite mediada por ICI após o ajuste para outros fatores de confusão. Esses dados sugeriram o valor da razão cTn/ALC para prever MACE em pacientes com miocardite mediada por ICI.

Discussão

Neste estudo retrospectivo, investigamos o valor prognóstico da relação cTn/ALC na predição de desfechos em pacientes com miocardite após terapia com inibidor de checkpoint imunológico (ICI). Descobrimos que, entre os pacientes que desenvolveram miocardite após tratamento com ICI, relações cTn/ALC mais altas no momento do início estavam associadas a manifestações clínicas mais graves e pior prognóstico. Especificamente, a relação cTn/ALC pode prever de forma eficaz e independente a gravidade e o prognóstico da miocardite relacionada à ICI. A relação cTn/ALC integra dois biomarcadores distintos, porém complementares: troponina cardíaca (cTn), um marcador específico de lesão miocárdica, e ALC, que reflete o estado imunológico sistêmico e frequentemente está reduzida em casos graves. Comparado aos biomarcadores tradicionais cTn ou ALC, a cTn/ALC não apenas considera a desregulação imunológica (ALC), mas também amplifica o sinal de lesão miocárdica (cTn). Como um biomarcador composto, a relação cTn/ALC fornece uma reflexão mais precoce e abrangente do estado fisiopatológico do paciente. Nosso estudo estabelece o valor de corte da

Tabela 3 – Resultados dos exames laboratoriais na apresentação em pacientes com miocardite leve e miocardite grave

	Miocardite grave (n=31)	Miocardite leve (n=15)	Valor-p
cTn (pg/mL)	2,19 (0,48-9,92)	0,03 (0,01-0,26)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	3000,50 (528,50-9049,00)	282,05 (22,20-860,90)	0,004
CK (U/L)	991,35 (300,20-4013,10)	280,80 (154,05-2147,75)	0,089
CK-MB (U/L)	87,50 (44,00-141,00)	23,00 (16,00-38,00)	0,001
ALC (K/ μ L)	0,35 (0,20-0,70)	0,90 (0,60-1,30)	0,002
CMB (K/ μ L)	0,55 (0,30-1,00)	0,40 (0,25-0,65)	0,228
ANC (K/ μ L)	13,65 (9,20-17,40)	4,45 (3,25-11,40)	0,002
PLT (K/ μ L)	168,50 (79,00-255,00)	207,00 (168,50-227,00)	0,423
PCR(mg/L)	45,8 (13,84-116,90)	43,26 (14,23-116,29)	0,235
IFN- γ (pg/mL)	1,58 (1,01-3,59)	1,38 (0,34-2,82)	0,974
TNF- α (pg/mL)	1,23 (0,77-3,54)	1,22(0,65-3,59)	0,335
Duração da terapia hormonal (dia)	23 (4-37)	11 (3-24)	0,115
Dose total de terapia hormonal (mg)	1500,00 (570,00-3584,00)	1000,00(600,00-3180,00)	0,108
Razão cTn/ALC	4,87 (1,98-19,84)	0,07 (0,00-0,58)	<0,001

Tabela 4 – Resultados de exames laboratoriais na apresentação em pacientes com prognóstico de miocardite associada à inibidores de checkpoint imunológico

	MACE (n=18)	Livre de MACE (n=28)	Valor-p
cTn (pg/mL)	4,57 (0,41-22,27)	0,26 (0,04-2,28)	0,017
NT-proBNP (pg/mL)	4848,00 (3775,00-9120,00)	1746,00 (334,80-5604,00)	0,031
CK (U/L)	2218,80 (457,85-3305,20)	407,2 (183,10-1965,50)	0,121
CK-MB (U/L)	109,00 (82,00-207,50)	47,00 (17,00-120,00)	0,009
ALC (K/ μ L)	0,60 (0,40-1,05)	1,00 (0,70-1,20)	0,002
CMB (K/ μ L)	0,30 (0,10-0,65)	0,30 (0,30-1,20)	0,409
ANC (K/ μ L)	7,60 (4,45-11,30)	8,60 (3,80-10,30)	0,676
PLT (K/ μ L)	247,00 (129,50-337,50)	105,00 (213,00-299,00)	0,397
IFN- γ (pg/mL)	2,98 (0,49-3,68)	1,55 (1,15-3,15)	0,620
TNF- α (pg/mL)	0,86 (0,53-3,88)	1,23 (0,88-2,88)	0,538
PCR (mg/L)	46,80 (23,03-122,92)	38,04 (9,59-116,29)	0,142
Duração da terapia hormonal (dia)	17,00 (4,00-39,00)	21,00 (5,00-32,00)	0,554
Dose total de terapia hormonal (mg)	1686,00 (932,00-3130,00)	1000,00 (570,00-3910,00)	0,181
Razão cTn/ALC	6,53 (0,68-34,18)	0,37 (0,04-2,38)	0,010

MACE: eventos cardíacos adversos maiores

relação cTn/ALC para prever o prognóstico da miocardite imunomediada. Quando a relação cTn/ALC excede esse limite, o risco de mau prognóstico aumenta significativamente. Portanto, esse limite pode ser usado para estratificação de risco em pacientes com miocardite imunomediada, ajudando os médicos a identificar prontamente pacientes com MACE de alto risco. Dada a ampla disponibilidade, padronização, baixo custo,

natureza minimamente invasiva e facilidade de interpretação das medidas de cTn e ALC, a relação cTn/ALC pode servir como um marcador preditivo clinicamente viável para a gravidade e o prognóstico da miocardite induzida por ICI.

Em pacientes diagnosticados com miocardite por ICI, mais da metade dos casos evoluiria para miocardite grave, o que está associado ao mau prognóstico da miocardite mediada por

Artigo Original

Tabela 5 – Análise de regressão logística dos resultados dos exames laboratoriais associados à gravidade da miocardite associada à inibidores de checkpoint imunológico

	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	OR (IC 95%)	Valor-p	OR (IC 95%)	Valor-p
NT-proBNP (pg/mL)	1,00 (1,00-1,00)	0,074	-	-
CK (U/L)	1,00 (1,00-1,00)	0,232		
CK-MB (U/L)	1,01 (0,99-1,02)	0,157	-	-
CMB (K/ μ L)	1,47 (0,34-6,25)	0,606	-	-
ANC (K/ μ L)	1,27 (1,08-1,49)	0,005	1,23 (1,00-1,50)	0,045
PLT (K/ μ L)	0,99(0,98-1,00)	0,609	-	-
PCR (mg/L)	1,00 (0,98-1,02)	0,412	-	-
IFN- γ (pg/mL)	1,79 (0,50-6,38)	0,368	-	-
TNF- α (pg/mL)	0,64 (0,22-1,84)	0,416	-	-
Duração da terapia hormonal (dia)	1,06 (0,97-1,16)	0,181	-	-
Dose total de terapia hormonal (mg)	1,00 (0,99-1,01)	0,695	-	-
Razão cTn/ALC	4,66 (1,23-17,59)	0,023	5,05 (1,22-20,84)	0,025

Tabela 6 – Análise de regressão proporcional de Cox dos resultados de exames laboratoriais associados ao prognóstico na miocardite associada à inibidores de checkpoint imunológico

	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	RR (IC 95%)	Valor-p	RR (IC 95%)	Valor-p
NT-proBNP (<2872,50 vs. $\geq$ 2872,50, pg/mL)	4,46 (1,43-13,93)	0,010	6,25 (1,63-23,94)	0,008
CK (<426,85 vs. $\geq$ 426,85, U/L)	5,68 (1,29-25,07)	0,022	-	-
CK-MB (<62,50 vs. $\geq$ 62,50, U/L)	6,09 (1,70-21,73)	0,005	-	-
CAN (<8,90 vs. $\geq$ 8,90, K/ μ L)	13,02 (1,6-100,94)	0,014	16,37 (1,75-153,01)	0,014
AMC (<0,55 vs. $\geq$ 0,55, K/ μ L)	1,09(0,45-2,63)	0,843	0,08(0,01-1,16)	0,064
PLT (<222,50 vs. $\geq$ 222,50, K/ μ L)	1,00(0,99-1,00)	0,568	0,99(0,98-1,02)	0,905
PCR (<29,42 vs. $\geq$ 29,42, mg/L)	1,00(0,98-1,01)	0,797	1,02(0,98-1,04)	0,370
IFN- γ (<2,85 vs. $\geq$ 2,85, pg/mL)	1,08(0,72-1,34)	0,921	0,901(0,47-1,77)	0,779
TNF- α (<2,67 vs. $\geq$ 2,67, pg/mL)	1,20(0,74-1,93)	0,444	1,08(0,45-2,62)	0,863
Duração da terapia hormonal (<28 vs. $\geq$ 28, dia)	0,99(0,94-1,04)	0,775	1,00(0,91-1,09)	0,966-
Dose total de terapia hormonal (<1276 vs. $\geq$ 1276 mg)	1,00(0,99-1,00)	0,999	1,00(1,00-1,00)	0,394
Razão cTn/ALC (<2,54 vs. $\geq$ 2,54)	7,62 (2,15-26,96)	0,002	5,64 (1,43-22,34)	0,014

ICI.^{11,17} Dados consistentes estabeleceram que a identificação precoce de miocardite grave seguida de intervenção com altas doses e corticoides precoces pode reduzir significativamente a ocorrência de MACE.^{17,18} Portanto, indicadores para identificar a gravidade da miocardite por ICI são urgentemente necessários. Lei e Puzanov^{10,11} relataram diferenças entre miocardite leve e grave. Ambos os estudos constataram que os níveis de troponina estavam significativamente elevados em pacientes com miocardite por ICI grave. No entanto, não encontraram diferenças significativas nas células sanguíneas,

incluindo linfócitos.^{10,11} Em contraste, nosso estudo constatou que a ALC estava significativamente associada à gravidade da miocardite por ICI. Em nossa análise, encontramos não apenas diferenças nos níveis de troponina cardíaca (cTn) e linfócitos entre os grupos com miocardite leve e grave, mas também um aumento significativo na relação cTn/ALC, que combina alta cTn e baixa ALC no grupo com miocardite grave. Análises univariadas e multivariadas mostraram que a relação cTn/ALC estava independentemente associada à miocardite grave relacionada à ICI.

Enquanto isso, alguns estudos sugeriram que o NT-proBNP é um marcador de prognóstico e gravidade na insuficiência cardíaca e poderia potencialmente servir como um marcador para a gravidade e prognóstico da miocardite também.^{19,20} Portanto, também coletamos e analisamos dados de NT-proBNP desses pacientes com miocardite. No entanto, nossa análise constatou que o NT-proBNP não está fortemente associado à gravidade da miocardite imunomediada (Tabela 5). Sugere-se que o NT-proBNP não pode prever a gravidade da miocardite imunomediada, enquanto a relação cTn/ALC identificada neste estudo pode prever a gravidade da miocardite imunomediada.

A identificação precoce e o tratamento direcionado de pacientes com alto risco de MACE também são cruciais para a melhoria do prognóstico. Um biomarcador barato e amplamente disponível que possa estratificar o risco de mau prognóstico no momento do diagnóstico pode ser útil. A troponina é um indicador altamente específico de dano ao tecido cardíaco e pode ser detectada no soro. Em um estudo de Waissengein, constatou-se que MACE é mais comum em pacientes com cTn basal elevada em pacientes com eventos adversos cardiovasculares, incluindo miocardite. Além disso, níveis elevados de cTn no acompanhamento emergiram como um preditor independente significativo para o desenvolvimento de desfechos adversos.²¹ Da mesma forma, um estudo de Puzanov mostrou que um nível mais alto de cTn estava associado ao aumento da mortalidade.¹¹ O exame de células sanguíneas periféricas é um procedimento de rotina para pacientes com câncer antes e após a administração de ICI; portanto, as células sanguíneas periféricas são frequentemente utilizadas como indicadores prognósticos para pacientes com câncer. Um estudo retrospectivo realizado por Drobni et al. demonstrou que houve uma diminuição estatisticamente significativa na ALC desde o início até antes da última dose de ICI até o início da miocardite em pacientes com miocardite associada a ICI. Além disso, uma maior diminuição na ALC foi associada à ocorrência de MACE subsequentes. Uma redução na ALC > 35% foi associada a piores desfechos após miocardite mediada por ICI, sugerindo que a medição da ALC poderia ser usada como um algoritmo diagnóstico em miocardite associada a ICI.¹³ Outro estudo conduzido por Xie et al. mostrou que o nível de ALC na apresentação foi menor do que o nível de ALC basal em pacientes com miocardite associada a ICI¹⁷ (Tabela 7). Em nosso estudo, observamos níveis elevados de cTn e níveis reduzidos de ALC no grupo MACE. Mais importante ainda, a razão entre esses dois marcadores (razão cTn/ALC) apresentou correlação significativa com o prognóstico de miocardite relacionada à ICI. Com base na análise ROC e na análise de sobrevida, a razão cTn/ALC demonstrou maior valor preditivo para MACE em comparação com cTn ou ALC isoladamente. O valor de corte ideal para a razão cTn/ALC para avaliar o risco de MACE foi definido como 2,54. Sugere-se que a razão cTn/ALC, como preditor do prognóstico de miocardite imunomediada, tenha melhor valor clínico em comparação com cTn e ALC como marcadores individuais. No entanto, além da cTn e ALC, alguns estudos sugeriram que o NT-proBNP não é apenas um marcador prognóstico para insuficiência cardíaca, mas também pode ser um indicador relevante para o prognóstico de miocardite.^{19,20} Portanto, também coletamos dados de NT-proBNP de pacientes com miocardite imunomediada e analisamos sua correlação

com o prognóstico. Constatamos que o NT-proBNP também está associado ao prognóstico de pacientes com miocardite imunomediada (Tabela 6) e, portanto, realizamos a análise da curva ROC. Os resultados mostraram que, em comparação com o NT-proBNP, a relação cTn/ALC apresenta valor preditivo superior para eventos de MACE. Esses achados indicam que, em comparação com cTn, ALC e NT-proBNP, a relação cTn/ALC é um preditor de prognóstico mais eficaz e clinicamente valioso em pacientes com miocardite imunomediada.

Este estudo apresenta diversas limitações que devem ser reconhecidas. Primeiramente, o delineamento retrospectivo e unicêntrico introduz um potencial viés de seleção. Nossa abordagem de amostragem por conveniência (incluindo todos os casos elegíveis durante o período do estudo) pode não representar totalmente a população mais ampla de miocardite associada à ICI, especialmente dada a raridade dessa condição. Além disso, o grupo controle, embora selecionado aleatoriamente, foi derivado da mesma instituição, o que pode limitar a generalização de nossos achados. Em segundo lugar, o pequeno tamanho da amostra ($n = 46$) e a curta duração do acompanhamento (mediana de 69 dias) restringem o poder estatístico para detectar associações sutis e desfechos em longo prazo. Esses fatores também podem contribuir para os intervalos de confiança mais amplos observados em nossas análises de regressão logística e regressão de Cox. Embora nossos achados sugiram uma forte associação entre a razão cTn/ALC e os desfechos, o amplo IC enfatiza a necessidade de validação adicional em coortes maiores. Portanto, conduziremos futuros estudos multicêntricos com coortes maiores e acompanhamentos mais longos para validar nossos achados e refinar a utilidade prognóstica da razão cTn/ALC.

Conclusões

Em nossa coorte, o aumento da relação cTn/ALC que ocorreu em pacientes com miocardite associada à ICI pode contribuir para a estratificação de risco em pacientes com miocardite associada à ICI. A relação cTn/ALC na apresentação emergiu como um preditor independente significativamente forte do prognóstico em pacientes com miocardite associada à ICI.

Agradecimentos

Somos gratos aos pacientes do Primeiro Hospital Afiliado da Universidade Médica de Guangzhou que participaram deste estudo, bem como a todos os profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chen W, Lin X, Zhou C, He Y; Obtenção de dados: Chen W, Zhang W, Luo C, Cai J; Análise e interpretação dos dados: Chen W, Zhang W, Luo C; Análise estatística: Chen W, Zhang W, Luo C; Redação do manuscrito: Chen W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Zhang W, Zhou C, He Y.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Artigo Original

Tabela 7 – Resumo dos estudos sobre o papel da contagem absoluta de linfócitos (ALC) e/ou cTnI na miocardite associada à inibidores de checkpoint imunológico (ICI)

N	Desenho do estudo	Número de pacientes com miocardite associada à ICI	Principais descobertas do ALC	Principal descoberta cTn	Ano de publicação
1 ²²	Estudo retrospectivo	12	Linfopenia foi encontrada em 66,7% dos pacientes com IRAEs cardíacos (66,7%)	Todos os pacientes apresentaram elevações no nível de cTn.	2016
2 ²¹	Estudo retrospectivo	81	N / D	A troponina foi associada à miocardite grave, e MACE (níveis máximos de troponina após miocardite) foram relacionados à gravidade da miocardite.	2023
3 ²³	Estudo prospectivo	60	N / D	Dentro de 72 horas de admissão, a cTn aumentou em pacientes com miocardite em comparação ao limite superior de referência, com graus variados.	2023
4 ¹¹	Estudo retrospectivo	15	N / D	Níveis mais elevados de cTn na apresentação correlacionaram-se com a progressão para miocardite grave. Níveis mais elevados de cTn foram associados ao aumento da mortalidade.	2021
5 ¹³	Estudo retrospectivo	55	Em alguns casos, houve uma redução estatisticamente significativa na ALC desde o início do estudo até antes da última dose de ICI e até o início do quadro de miocardite. Uma redução maior na ALC também foi associada à ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores subsequentes.	N / D	2020
6 ¹⁷	Estudo retrospectivo	46	O nível de ALC na apresentação em pacientes com miocardite associada à ICI foi menor que o nível de ALC basal.	N / D	2022

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Guangzhou Municipal Science and Technology Bureau (202102010186, 202201020466); Guangdong Pharmaceutical Association (2023A30) and Guangzhou Medical University (02-445-2301186).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do The Medical Ethics Committee of the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University sob o número de protocolo 2022-80. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo

estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Devido à presença de informações clínicas sensíveis e à contínua curadoria de dados, o conjunto completo de dados não está disponível publicamente neste momento. No entanto, os dados necessários para avaliar os resultados deste estudo podem ser disponibilizados aos revisores mediante solicitação, sob confidencialidade e conformidade ética.

Referências

1. 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;16:223-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
2. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al. Cancer Immunotherapy: Opportunities and Challenges in the Rapidly Evolving Clinical Landscape. *Eur J Cancer.* 2017;81:116-29. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.035.
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-Related Adverse Events with Immune Checkpoint Blockade: A Comprehensive Review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
4. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Fatal Adverse Events Associated with Programmed Cell Death Protein 1 or Programmed Cell Death-Ligand 1 Monotherapy in Cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835919895753. doi: 10.1177/1758835919895753.
5. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
6. Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular Complications of Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer. *Eur Heart J.* 2022;43(42):4458-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehac456.
7. Awadalla M, Golden DLA, Mahmood SS, Alvi RM, Mercaldo ND, Hassan MZO, et al. Influenza Vaccination and Myocarditis Among Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):53. doi: 10.1186/s40425-019-0535-y.
8. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
9. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-89. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
10. Lei Y, Zheng X, Huang Q, Li X, Qiu M, Liu M. Intrinsic Differences in Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis: A Retrospective Analysis of Real World Data. *Front Pharmacol.* 2022;13:914928. doi: 10.3389/fphar.2022.914928.
11. Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, Jacobs DM, Chilbert MR, Sharma UC, et al. Clinical Characteristics, Time Course, Treatment and Outcomes of Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6):e002553. doi: 10.1136/jitc-2021-002553.
12. Liu Q, Yu Y, Lin J, Wang Y, Ai L, Li 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. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.023.
13. Drobni ZD, Zafar A, Zubiri L, Zlotoff DA, Alvi RM, Lee C, et al. Decreased Absolute Lymphocyte Count and Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23):e018306. doi: 10.1161/JAHA.120.018306.
14. Moey MYY, Tomdino AN, McCallen JD, Vaughan LM, O'Brien K, Naqash AR, et al. Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity in Lung Cancer Patients from a Rural Setting. *JACC CardioOncol.* 2020;2(3):491-502. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.005.
15. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current State of Knowledge on Aetiology, Diagnosis, Management, and Therapy of Myocarditis: A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
16. U. S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Washington: HHS; 2017.
17. Xie X, Wang L, Li Y, Xu Y, Wu J, Lin X, et al. Multi-Organ Immune-Related Adverse Event is a Risk Factor of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis in Cancer Patients: A Multi-Center Study. *Front Immunol.* 2022;13:879900. doi: 10.3389/fimmu.2022.879900.
18. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation.* 2020;141(24):2031-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703.
19. De Luca G, Campochiaro C, Palmisano A, Bruno E, Vignale D, Peretto G, et al. Myocarditis in Anti-Synthetase Syndrome: Clinical Features and Diagnostic Modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(7):1902-10. doi: 10.1093/rheumatology/kead541.
20. Suzuki T, Lyon A, Saggat R, Heaney LM, Aizawa K, Cittadini A, et al. Editor's Choice-Biomarkers of Acute Cardiovascular and Pulmonary Diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(5):416-33. doi: 10.1177/2048872616652309.
21. Waissengein B, Abu Ata B, Merimsky O, Shamai S, Wolf I, Arnold JH, et al. The Predictive Value of High Sensitivity Troponin Measurements in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(3):409-18. doi: 10.1007/s00392-022-02118-8.
22. Xiao J, Li X, Wang X, Guan Y, Liu H, Liang J, et al. Clinical characteristics and management of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity: A single-center experience. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2023;10:1093383. doi:10.3389/fcvm.2023.1093383.
23. Lehmann LH, Heckmann MB, Bailly G, Finke D, Procureur A, Power JR, et al. Cardiomyocyte Biomarkers in the Diagnosis and Prognostication of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation.* 2023;148(6):473-86. doi:10.1161/circulationaha.123.062405.

*Material suplementar

Para informação adicional do Material Suplementar 1, por favor, clique aqui.
Para informação adicional do Material Suplementar 2, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons