

Zapalenie mięśnia sercowego indukowane inhibitorami punktów kontrolnych – przegląd systematyczny

Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis (ICI-myocarditis) – systematic review

Damian Stencelewski¹, Khrystyna Dovbysh¹, Łukasz Wójcik², Dariusz Kozłowski³

¹ II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

² Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital im. M. Kopernika

³ Zakład Ratownictwa Medycznego, Katedra Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Pomorski w Słupsku

Streszczenie

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (immune checkpoint inhibitors, ICI) znacząco zmieniała współczesne leczenie nowotworów, poprawiając przeżycie pacjentów z zaawansowanymi chorobami nowotworowymi. Aktywacja odpowiedzi immunologicznej wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (immune-related adverse events, irAEs). Jednym z najpoważniejszych i potencjalnie śmiertelnych powikłań terapii ICI jest zapalenie mięśnia sercowego (ICI-myocarditis, ICIM). Pomimo niskiej częstości występowania około 0,3–1,1% leczonych pacjentów, cechuje się wysoką śmiertelnością spośród wszystkich irAEs, sięgającą 30–50%. Poniższa praca przeglądowa przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący zapalenia mięśnia sercowego związanego z terapią inhibitorami punktów kontrolnych (ICIM). Omówiono w niej wskazania leków z grupy ICI, czas pojawiania się objawów kardi toksyczności, najczęściej opisywane mechanizmy patofizjologiczne oparte na ekspansji klonalnej limfocytów T i reakcji krzyżowej, a także aktualne strategie diagnostyczne i terapeutyczne. *Geriatrics 2026;20:181-187. doi: 10.53139/G.20262027*

Słowa kluczowe: immunoterapia, inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, zapalenie mięśnia sercowego, kardi toksyczność, kardioonkologia

Abstract

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has significantly transformed modern cancer treatment, improving survival outcomes in patients with advanced malignancies. However, activation of the immune system is associated with the risk of immune-related adverse events (irAEs). One of the most serious and potentially fatal complications of ICI therapy is immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis (ICI-myocarditis, ICIM). Despite its low incidence, affecting approximately 0.3–1.1% of treated patients, it is associated with the highest mortality rate among all irAEs, reaching 30–50%. This review article summarizes the current state of knowledge regarding ICI-associated myocarditis (ICIM). It discusses the approved indications for ICI therapies, the timing of cardiotoxicity onset, the most commonly proposed pathophysiological mechanisms involving clonal expansion of T lymphocytes and cross-reactive immune responses, as well as current diagnostic and therapeutic strategies. *Geriatrics 2026;20:181-187. doi: 10.53139/G.20262027*

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint Inhibitors, myocarditis, cardiotoxicity, cardio-oncology

Wstęp i charakterystyka leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych

Fizjologicznie układ odpornościowy wykorzystuje receptory o charakterze hamującym (tzw. immunolo-

giczne punkty kontrolne), które pełnią kluczową rolę w utrzymaniu tolerancji immunologicznej, ograniczając reakcje autoimmunizacyjne oraz chroniąc tkanki przed uszkodzeniem. Komórki nowotworowe mogą

jednak wykorzystywać te mechanizmy, wykazując nadekspresję odpowiednich ligandów, co umożliwia im skuteczne unikanie nadzoru immunologicznego (tzw. *immune evasion*). Inhibitory punktów kontrolnych stanowią grupę przeciwciał monoklonalnych wykorzystywanych w immunoterapii nowotworów, które blokują szlaki hamujące odpowiedź immunologiczną, prowadząc do reaktywacji funkcji efektorowych limfocytów T oraz nasilenia eliminacji komórek nowotworowych [1]. W praktyce klinicznej stosowane są obecnie trzy główne klasy inhibitorów punktów kontrolnych (tabela I). Dodatkowo rozwój terapii obejmuje ukierunkowanie na alternatywne punkty kontrolne, w tym szlak LAG-3 (np. relatlimab) [2]. Efektem nasilonej aktywacji układu immunologicznego jest zniesienie mechanizmów obwodowej tolerancji immunologicznej, co może skutkować naciekiem prawidłowych tkanek przez autoreaktywne limfocyty oraz rozwojem immunologicznych działań niepożądanych.

Wskazania kliniczne do stosowania ICI

Zastosowanie immunoterapii w onkologii ulega stałemu i dynamicznemu poszerzeniu. Współczesne schematy terapeutyczne coraz częściej przesuwają leki z grupy inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) z linii leczenia zaawansowanego do terapii pierwszego rzutu, a także do leczenia adjuwantowego oraz neoadjuwantowego. Do kluczowych wskazań klinicznych należy czerniak złośliwy, w którym immunoterapia, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych (np. niwolumab w połączeniu z ipilimumabem), stanowi obecnie podstawę leczenia choroby w stadium uogólnienia, jak również terapii uzupełniającej po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Podobny postęp obserwuje się w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), gdzie inhibitory punktów kontrolnych stosowane

są zarówno w jak i w skojarzeniu z chemioterapią systemową. W raku jasnokomórkowym nerki (RCC) standard postępowania w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej stanowią obecnie terapie skojarzone, obejmujące połączenie dwóch leków immunokompetentnych lub immunoterapii z inhibitorem kinaz tyrozynowych, czego przykładami są schematy niwolumab plus ipilimumab oraz pembrolizumab plus aksytynib. Immunoterapia znalazła również ugruntowane miejsce w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego, gdzie stosowana jest po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub jako leczenie podtrzymujące. Istotną rolę inhibitory punktów kontrolnych odgrywają także w hematologii, stanowiąc opcję terapeutyczną u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w przypadku nawrotu choroby lub jej oporności na standardowe leczenie.

Epidemiologia występowania ICIM

ICIM jest uznawane za rzadkie, jednakże wyjątkowo ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu powikłanie immunoterapii. Częstość jego występowania szacuje się na około 0,3-1,1%, natomiast dane pochodzące z rejestrów sugerują, że rzeczywista zapadalność może być wyższa i wynosić od około 1% do nawet 4%. Rozbieżność ta może wynikać prawdopodobnie z obecności przypadków o skąpoobjawowym lub bezobjawowym przebiegu, które mogą pozostawać nierozpoznane [2,4]. Ryzyko rozwoju ICI-mycarditis istotnie wzrasta u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną, w szczególności w przypadku jednoczesnego zastosowania przeciwciał anty-PD-1 oraz anty-CTLA-4. W tej populacji chorych ryzyko wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego jest ponad dwukrotnie wyższe niż w przypadku monoterapii, a śmiertelność może sięgać nawet 50% [3]. Charakterystyczną cechą tego powikłania jest jego

Tabela I. Zestawienie trzech głównych grup inhibitorów punktów kontrolnych

Table I. Overview of the three major classes of immune checkpoint inhibitors

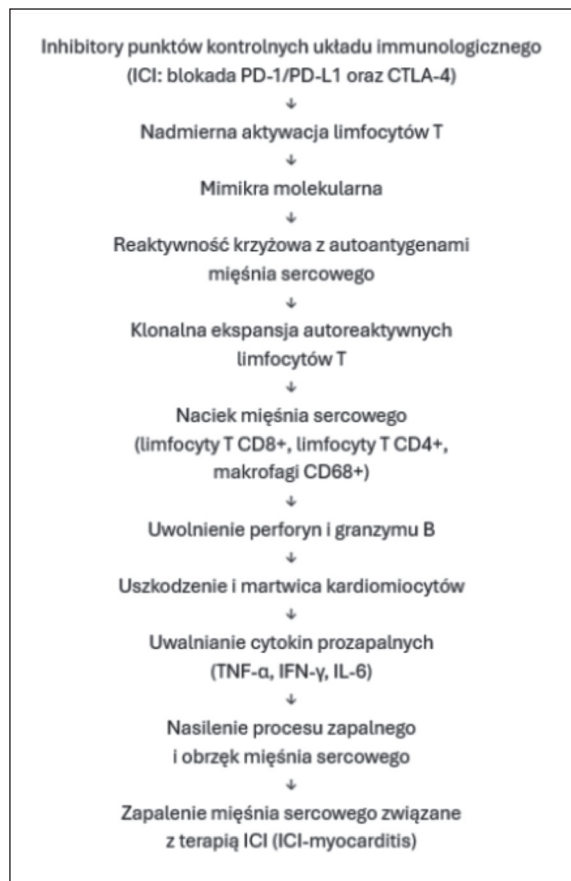
Klasa leku (Inhibitory)	Główny punkt uchwytu (Cel)	Lokalizacja celu komórkowego	Przykłady leków	Faza i miejsce działania
Anty-PD-1	Receptor PD-1	Powierzchnia aktywowanych limfocytów T	Pembrolizumab, niwolumab	Faza efektorowa (obwodowa) – bezpośrednio w środowisku guza
Anty-PD-L1	Ligand PD-L1	Komórki nowotworowe oraz komórki prezentujące antygen (APC)	Atezolizumab, durwalumab, awelumab	Faza efektorowa (obwodowa) – blokowanie sygnału hamującego od nowotworu
Anty-CTLA-4	Receptor CTLA-4	Powierzchnia limfocytów T (konkuruje z CD28 o wiązanie z B7 na APC)	Ipilimumab, tremelimumab	Wczesna faza aktywacji (indukcji) – głównie w węzłach chłonnych

wczesny i często gwałtowny przebieg kliniczny. Mediana czasu od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia objawów wynosi 30-34 dni [4]. Ponad 80% przypadków ujawnia się w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia, najczęściej po pierwszych trzech cyklach immunoterapii [5]. Późne manifestacje, występujące po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, należą do rzadkości. W związku z tym szczególnego znaczenia nabiera ściśle monitorowanie pacjentów w początkowym okresie leczenia, kiedy ryzyko rozwoju zapalenia mięśnia sercowego jest najwyższe.

Patomechanizm ICIM

Patomechanizm ICIM opiera się głównie na utracie tolerancji immunologicznej wobec autoantygenów zlokalizowanych w obrębie mięśnia sercowego. Naturalnie szlak PD-1/PD-L1 ulega ekspresji na kardiomiocytach w odpowiedzi na stres komórkowy, pełniąc istotną funkcję kardioprotekcyjną poprzez hamowanie aktywności naciekających limfocytów oraz ograniczanie uszkodzenia tkanki mięśnia sercowego. Farmakologiczne zablokowanie tego szlaku znosi ten mechanizm ochronny [6]. Patofizjologię zapalenia mięśnia sercowego indukowanego przez inhibitory punktów kontrolnych można opisać jako wieloetapowy proces obejmujący fazę rozpoznania, nacieku oraz destrukcji tkankowej. W fazie rozpoznania kluczową rolę odgrywają zjawiska mimikry molekularnej oraz obecność wspólnych punktów, prowadzące do reaktywności krzyżowej limfocytów T (tzw. *cross-reactivity*). W efekcie limfocyty T pierwotnie ukierunkowane przeciwko antygenom nowotworowym mogą rozpoznawać strukturalnie zbliżone autoantygeny, obecne w kardiomiocytach. Następnie dochodzi do infiltracji komórkowej mięśnia sercowego. W wyniku odblokowania punktów kontrolnych dochodzi do ekspansji autoreaktywnych limfocytów T, które przenikają przez śródbłonek naczyń i naciekają tkankę mięśnia sercowego. W nacieku zapalnym dominują limfocyty T CD8+, limfocyty T CD4+ oraz makrofagi CD68+. Ostatecznie dochodzi do fazy destrukcji, w czasie której dochodzi do nasilonej aktywności cytotoksycznej oraz lokalnej odpowiedzi zapalnej. Limfocyty T CD8+ uwalniają czynniki efektorowe, takie jak perforyny i granzymy, prowadząc do bezpośredniej lizy oraz martwicy kardiomiocytów. Proces ten jest dodatkowo podtrzymywany przez wydzielanie cytokin prozapalnych, w szczególności TNF- α oraz IFN- γ , co nasila uszkodzenie tkanki oraz może obejmować układ bódźco-przewodzący serca. Opisany mechanizm (rycina 1) nie ogranicza się wyłącznie do mięśnia sercowego. U

około 25-40% pacjentów obserwuje się współistniejące zajęcie mięśni szkieletowych, prowadzące do rozwoju zapalenia mięśni oraz zespołu miastenicznego przypominającego miastenie, co zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej.



Rycina 1. Patomechanizm zapalenia mięśnia sercowego spowodowanego ICI

Figure 1. Pathomechanisms of ICI-induced myocarditis

Kryteria rozpoznania i diagnostyka

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi rozpoznanie ICIM wymaga połączenia danych klinicznych, laboratoryjnych oraz obrazowych (rycina 2). Na tej podstawie rozpoznanie klasyfikuje się jako pewne, prawdopodobne lub możliwe [8,9] (tabela II). W diagnostyce laboratoryjnej kluczową rolę odgrywają wysokoczułe troponiny sercowe (hs-cTn, hs-cTnT), których podwyższenie obserwuje się u ponad 95% pacjentów [5]. Charakteryzują się one wysoką czułością, jednak ograniczoną swoistością, co wymaga różnicowania przede wszystkim z ostrymi

zespołami wieńcowymi (OZW) typu 1 i 2. Istotne znaczenie ma ocena dynamiki zmian stężeń troponin. Dodatkowo oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) oraz stężenia mioglobiny może ujawnić ich istotne podwyższenie w przypadku współistniejącego zapalenia mięśni szkieletowych, co pośrednio wspiera rozpoznanie podłoża immunologicznego [2]. Z kolei stężenia peptydów natriuretycznych (BNP, NT-proBNP) odzwierciedlają stopień przeciążenia hemodynamicznego i są pomocne w ocenie rozwoju niewydolności serca. Badanie elektrokardiograficzne (EKG) wykazuje nieprawidłowości u około 85% pacjentów, jednak mają one charakter nieswoisty [9]. Do najczęstszych zmian należą nowe zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok AV I–III stopnia), które w ciężkich przypadkach mogą prowadzić do nagłych zaburzeń rytmu i zatrzymania krążenia, a także nowe bloki odnog pęczka Hisa (RBBB, LBBB) oraz komorowe zaburzenia rytmu o podłożu zapalnym. W diagnostyce obrazowej istotną rolę odgrywają echokardiografia (ECHO) oraz rezonans magnetyczny serca (CMR). W ECHO frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) pozostaje prawidłowa u ponad 50% pacjentów we wczesnej fazie choroby [8], co oznacza, że prawidłowy wynik nie wyklucza rozpoznania. W związku z tym szczególne znaczenie ma ocena globalnego odkształcenia podłużnego (GLS), pozwalająca na wykrycie subklinicznej dysfunkcji skurczowej jeszcze przed obniżeniem LVEF. CMR stanowi podstawową nieinwazyjną metodę obrazową w diagnostyce ICIM. Interpretacja badania opiera się na kryteriach Lake Louise [10]. W CMR stwierdza się cechy obrzęku mięśnia sercowego w postaci wydłużenia czasów relaksacji T2, a także cechy uszkodzenia tkankowego lub martwicy, manifestu-

jące się jako podwyższone wartości T1 oraz późne wzmocnienie pokontrastowe (LGE) w sekwencjach T1-zależnych. Złotym standardem diagnostycznym pozostaje biopsja endomiokardialna (EMB). Kryterium histopatologicznym jest obecność nacieków limfocytarnych (CD3+, CD8+) z towarzyszącą martwicą kardiomiocytów [7]. Ze względu na inwazyjność oraz ryzyko powikłań, takich jak perforacja ściany serca, EMB wykonywana jest głównie w przypadkach diagnostycznie niejednoznacznych, po wykluczeniu innych częstszych przyczyn zapalenia mięśnia sercowego.

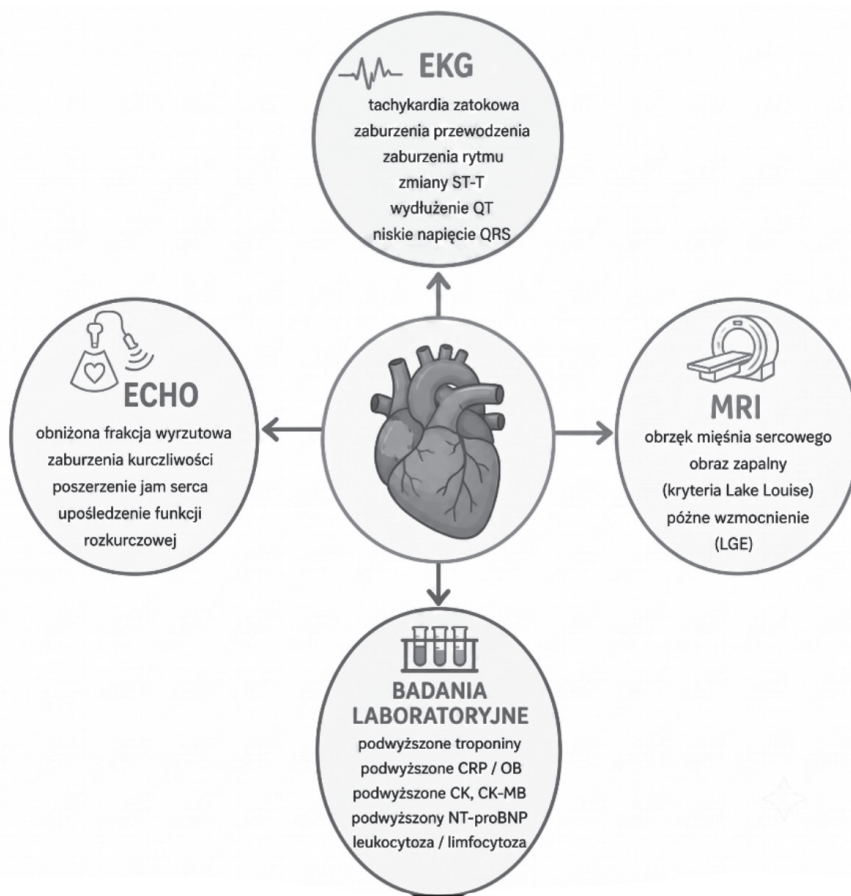
Strategie terapeutyczne i algorytm postępowania

Leczenie ICIM powinno być zastosowane jak najszybciej po wysunięciu podejrzenia. U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie nie należy odraczać terapii w oczekiwaniu na wyniki badań dodatkowych, takich jak rezonans magnetyczny serca. Ostateczna strategia postępowania oraz intensywność nadzoru zależą od przyporządkowania chorego do odpowiedniej kategorii. W przypadku rozpoznania pewnego oraz prawdopodobnego postępowanie obejmuje natychmiastowe wstrzymanie immunoterapii oraz wdrożenie leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu. Podstawę terapii stanowią glikokortykosteroidy (GKS) w wysokich dawkach, stosowane początkowo w formie pulsów dożylnych – najczęściej metyloprednizolon w dawce 500-1000 mg/dobę przez 3 kolejne dni [9]. Wykazano, że rozpoczęcie steroidoterapii w ciągu pierwszych 24 godzin od stwierdzenia wzrostu troponin wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu. Po uzyskaniu stabilizacji klinicznej oraz wyraźnej tendencji spadkowej stężeń troponin

Tabela II. Kategorie prawdopodobieństwa rozpoznania ICIM

Table II. ICIM diagnostic probability categories

Kategoria	Kryteria
Rozpoznanie PEWNE	1. Dodatni wynik biopsji endomiokardialnej LUB 2. Spełnione kryteria z Lake Louise w CMR: jednoczesny wzrost hs-cTn lub obecność nowych zmian w EKG
Rozpoznanie PRAWDOPODOBNE	1. Podwyższone stężenie hs-cTn przy braku OZW ORAZ sugerujący (ale niespełniający pełnych kryteriów) obraz CMR LUB 2. Podwyższone hs-cTn + nowe zmiany w EKG/ECHO ORAZ jednoczesne zapalenie mięśni szkieletowych potwierdzone wysokim CK
Rozpoznanie MOŻLIWE	Podwyższone stężenie hs-cTn typowymi objawami klinicznymi, ale przy prawidłowym/nieswoistym wyniku EKG, ECHO oraz CMR.



Rycina 2. Schemat odchyśleń w badaniach dodatkowych, możliwych do zaobserwowania w trakcie diagnostyki ICIM
Figure 2. Typical abnormalities in ancillary investigations encountered during ICIM diagnosis

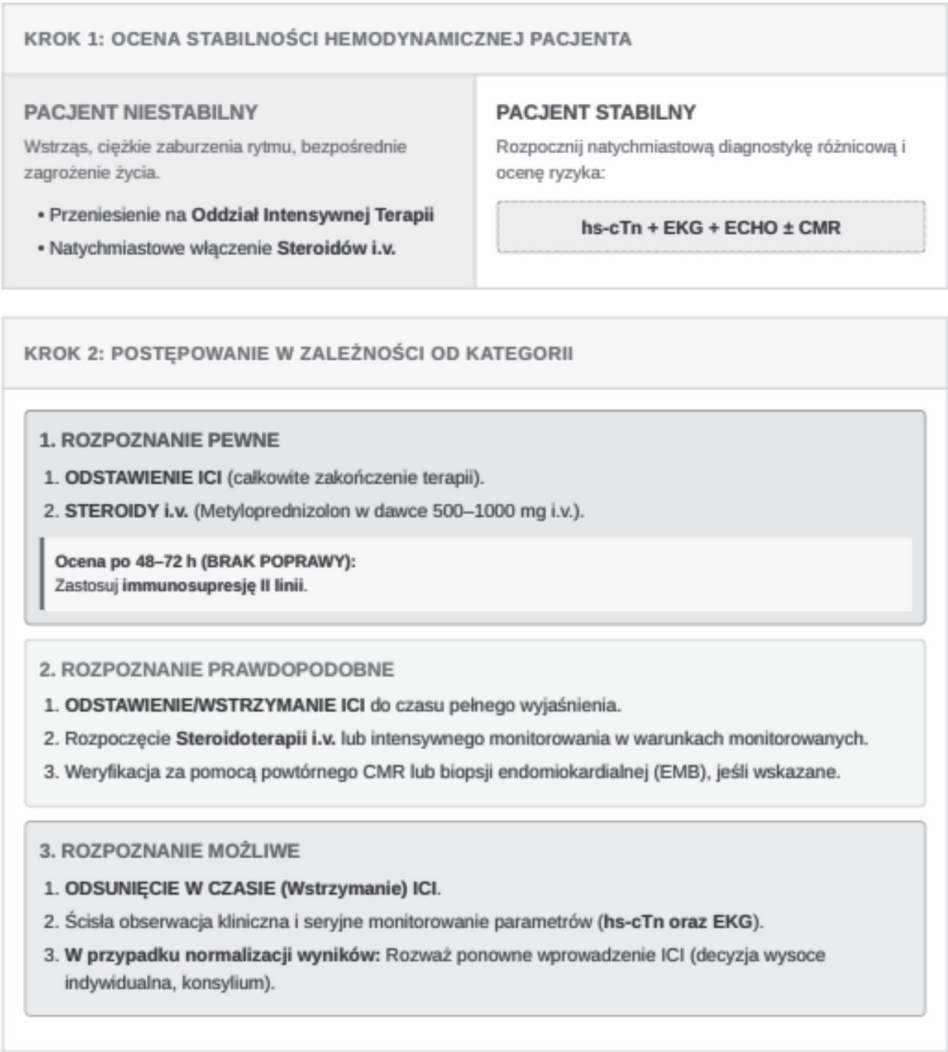
zaleca się przejście na leczenie podtrzymujące prednizolem doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę. Redukcja dawki GKS powinna być prowadzone powoli, przez co najmniej 4–6 tygodni [11], ponieważ zbyt szybka redukcja może prowadzić do nawrotu zapalenia i pogorszenia stanu klinicznego. W przypadku rozpoznania pewnego immunoterapia powinna zostać zakończona, natomiast w rozpoznaniu prawdopodobnym decyzja o jej ewentualnym wznowieniu podejmowana jest indywidualnie po zakończeniu pełnej diagnostyki. U około 30–42% pacjentów obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie steroidami, definiowany jako utrzymywanie się podwyższonych troponin lub progresja niewydolności serca i zaburzeń rytmu po 48–72 godzinach terapii [11]. W takich przypadkach stosuje się leczenia drugiego rzutu. Największe znaczenie kliniczne przypisuje się abataceptowi, będącemu białkiem fuzyjnym CTLA-4-IgG1, które hamuje kostymulację limfocytów T poprzez blokowanie interakcji

CD80/CD86 na komórkach prezentujących antygen [11]. Alternatywną opcją terapeutyczną jest ruksolitynib, inhibitor kinaz janusowych, który ogranicza sygnalizację cytokinową, w tym szlaki zależne od interferonu gamma, prowadząc do stopniowego wygaszenia odpowiedzi zapalnej. W przypadkach ciężkich lub opornych stosuje się również mykofenolan mofetylu, immunoglobuliny dożylnie (IVIG), przeciwciała antytymocytarne (ATG) oraz plazmaferezę, której celem jest m.in. redukcja krążących przeciwciał i potencjalnych mediatorów zapalnych [2]. Należy podkreślić, że infliksimab, mimo skuteczności w leczeniu innych immunologicznych działań niepożądanych ICI, jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca i nie powinien być rutynowo stosowany w ICI-myocarditis ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory. Oddzielne postępowanie dotyczy chorych z rozpoznaniem możliwym. Kategoria ta obejmuje pacjentów z izolowa-

nym, niewielkim wzrostem hs-cTn, bez jednoznacznych zmian w EKG oraz badaniach obrazowych. W tej grupie zaleca się czasowe wstrzymanie immunoterapii oraz ścisłą obserwację kliniczną z codziennym monitorowaniem troponinu i EKG (rycina 3). Wśród tej grupy pacjentów nie zaleca się rutynowego wdrażania wysokodawkowej steroidoterapii. Kluczowe znaczenie ma diagnostyka różnicowa (tabela 3), obejmująca wykluczenie m.in. ostrego zespołu wieńcowego, zatorowości płucnej, infekcyjnego zapalenia mięśnia sercowego. W przypadku normalizacji parametrów laboratoryjnych i wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego możliwe jest rozważenie kontynuacji immunoterapii celem leczenia choroby podstawowej.

Tabela III. Zestawienie kluczowych jednostek w trakcie prowadzenia diagnostyki różnicowej zapalenia mięśnia sercowego
Table III. Summary of key conditions to consider in the differential diagnosis of myocarditis

Jednostka chorobowa
OZW
Zatorowość płucna
Zapalenie osierdzia
Zapalenie płuc
Takotsubo
Choroba refluksowa przełyku (ChRP)



Rycina 3 Propozycja algorytmu postępowania wśród pacjentów z podejrzeniem ICIM
Figure 3. Proposed algorithm for the management of patients with suspected ICIM

Wnioski

ICIM stanowi rzadkie, lecz potencjalnie zagrażające życiu powikłanie immunoterapii, charakteryzujące się możliwością gwałtownego przebiegu i występujące najczęściej w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Pacjenci kwalifikowani do terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego często obciążeni są licznymi chorobami współistniejącymi, dlatego kluczowe znaczenie ma zachowanie wysokiej czułości klinicznej oraz przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki różnicowej w przypadku podejrzenia ICI-myocarditis. Badania dodatkowe odgrywają istotną rolę w procesie diagnostycznym, jednak prawidłowa wartość LVEF nie wyklucza rozpoznania. Szczególnie przydatnymi narzędziami diagnostycznymi pozostają ocena globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory

oraz CMR. Kategoryzacja chorych pod względem prawdopodobieństwa występowania ICI-myocarditis może usprawnić proces diagnostyczno-terapeutyczny oraz wspierać podejmowanie właściwych decyzji klinicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Damian Stencelewski

II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Smoluchowskiego 17, 80-211 Gdańsk

☎ (+48 58) 584 47 60

✉ damian.sten777@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2012;12(4):252-64.
2. Ammirati E, & Moslehi JJ. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a review of current state of knowledge. *Journal of Cardio-Oncology*, 2024;13(1):45-58.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2015;373(1):23-34.
4. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet*, 2018;391(10123):933.
5. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018;71(16):1755-67.
6. Tarrio ML, Grabie NBu, DX, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte apoptosis in T cell-mediated myocarditis. *Journal of Immunology*, 2012;188(10):4876-84.
7. Johnson DB, Balko JM, Compton, ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 2016;375(18):1749-55.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA). *European Heart Journal*, 2022;43(41):4229-361.
9. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(36):4073-126.
10. Ferreira V M, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018;72(24):3158-76.
11. Salem JE, Allenbach Y, Yannoutsos A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *New England Journal of Medicine*, 2019;380(24):2377-9.