

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

mgr farm. Filip Dolatowski

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

**Toksyczność narządowa przeciwciał monoklonalnych.
Zapobieganie i leczenie wybranych działań niepożądanych przeciwciał
monoklonalnych.**

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Dorota Prokop

Poznań 2026

Spis treści

Wstęp.....	3
Historia immunologii oraz przeciwciał monoklonalnych.....	3
Obecna wartość rynkowa przeciwciał.....	5
Budowa przeciwciał monoklonalnych.....	5
Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych.....	6
Klasy przeciwciał monoklonalnych.....	7
Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych.....	8
Działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych.....	12
Toksyczność skórna.....	12
Toksyczność ze strony układu oddechowego.....	14
Toksyczność wątrobowa.....	15
Toksyczność ze strony układu pokarmowego.....	16
Toksyczność ze strony układu endokrynnego.....	17
Toksyczność ze strony układu nerwowego.....	19
Toksyczność ze strony układu odpornościowego.....	19
Podsumowanie.....	20
Bibliografia.....	21

Wstęp

Leczenie onkologiczne oparte na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych staje się coraz powszechniejsze. Dostęp do nowych cząsteczek otwiera nowe ścieżki terapeutyczne poprawiając bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia choroby nowotworowej. W poniższej pracy skupiono się na aspekcie bezpieczeństwa, pod kątem działań niepożądanych jakie mogą występować podczas immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, możliwości ich zapobiegania oraz leczenia.

Historia immunologii oraz przeciwciał monoklonalnych

Dotarcie do aktualnego stanu wiedzy medycznej w dziedzinie immunologii zajęło badaczom ponad 100 lat. Na wstępie warto przywołać kilka milowych osiągnięć należących do protoplastów immunologii.

Pod koniec XIX wieku podjęto pierwsze działania, stanowiące podwaliny współczesnych terapii opartych na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych. Mianem narodzin immunologii historycy określają odkrycie Emila von Behringa, wcześniej ucznia Roberta Kocha, który to w 1890 roku opracował surowicę przeciw błonicy. Naukowiec pracował wraz z japońskim asystentem Shibasaburō Kitasato. Skuteczność opracowanego preparatu zachęciła Behringa do kontynuowania pracy, czego efektem w kolejnych latach była surowica przeciwżółcowa. Badacz za swoje osiągnięcia został uhonorowany Nagrodą Nobla w 1901 roku. Warto nadmienić, iż była to pierwsza nagroda przyznana przez Komitet Noblowski w dziedzinie fizjologii lub medycyny [1-3].

W tym samym czasie swoje badania prowadził Paul Ehrlich. Zaproponował koncepcję „magicznych pocisków” będącej załącznikiem terapii celowanej. Termin „magicznych pocisków” odnosił się do przeciwciał, mogących specyficznie reagować ze zmienionymi komórkami. Zakładał, iż na ścianach komórek są łańcuchy boczne odporności mogące łączyć się specyficznie z trucizną żółcowa. W swoich pracach oparł się na podobieństwie reakcji chemicznej do połączenia toksyna - antytoksyna. W 1908 roku za swoje badania otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny [3-5].

Aby dobrze zrozumieć istotę immunologii, podejmowano dalsze prace. Kolejne badania w XX wieku przyniosły odpowiedź na pytanie o strukturę przeciwciał. Należy wskazać na badania nad pneumokokowym zapaleniem płuc, które prowadził Oswald Avery. Badacz w 1917 roku wykazał, iż bakterie wydzielają specyficzne substancje, które wytrącają się w kontakcie z antypneumokokową surowicą. Dalsze badania nad zrozumieniem

biochemicznej istoty powyższego zjawiska Avery prowadził z Michaelem Heidelbergerem. Efektem ich prac było wyjaśnienie w 1923 roku zjawiska precypitacji opartego na reakcji antygenu pochodzenia bakteryjnego z przeciwciałem pochodzącym z surowicy. Avery i Heidelberg odkryli, że antygen ma budowę polisacharydu, natomiast przeciwciało jest białkiem. Był to pierwszy raz, kiedy precyzyjnie opisano zjawisko oddziaływania antygen-przeciwciało [3,6,7].

W kolejnych dziesięcioleciach XX wieku pogłębiano wiedzę na temat immunologii. Próby leczenia surowicą były obarczone dużym niepowodzeniem poprzez reakcje niepożądane związane z wykorzystaniem materiału biologicznego.[8] Wciąż brakowało możliwości ukierunkowanych i skutecznych badań nad przeciwciałami. Największą przeszkodą, z którą mierzyli się badacze był brak możliwości produkcji wyselekcjonowanych przeciwciał. Pozytywny rezultat osiągnęli dopiero Cesar Milstein oraz Georg Köhler dopiero w latach 70. XX wieku. Badacze stworzyli hybrydomową linię komórkową opartą na fuzji mysich limfocytów B oraz komórek szpiczaka. Linia komórkowa cechowała się nieśmiertelnością oraz dawała możliwość wyselekcjonowania komórek produkujących przeciwciała specyficzne do danego antygeny. W powyższy sposób uzyskano pierwsze przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies - MAbs) [8-10].

Za swoje osiągnięcie badacze otrzymali w 1984 rok Nagrodę Nobla. Powyższe osiągnięcie otworzyło nowe perspektywy rozwoju badań nad immunologią oraz wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych w leczeniu onkologicznym.

Zatwierdzenie pierwszego leku opartego na przeciwciele monoklonalnym nastąpiło w 1986 roku. Historycznym preparatem był Orthoclone OKT3. Zastosowano wówczas muromonab-CD3, do produkcji którego użyta została metoda pozyskiwania zaproponowana przez Milsteina i Köhlera. Lek był używany w transplantologii, aby zapobiegać odrzuceniu przeszczepu [2,11,12]. Z kolei pierwszym przeciwciałem monoklonalnym, które znalazło zastosowanie w hematologii był rituximab pod nazwą handlową Rituxan od 1997 roku w USA oraz od 1998 roku w Europie pod nazwą MabThera. Wskazaniem do stosowania są chłoniak nieziarniczy oraz białaczka limfatyczna B-komórkowa [2,13-17]. Rok 1998 przyniósł rejestrację pierwszego preparatu w leczeniu onkologicznym, mianowicie trastuzumabu pod nazwą handlową Herceptin. Pierwotnie stosowany był w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi [2,13,17].

Obecna wartość rynkowa przeciwciał

Przeciwciała monoklonalne oraz ich zastosowanie w wielu gałęziach medycyny jest nie do przecenienia. Z powodzeniem i wysoką skutecznością stosowane są w leczeniu chorób zakaźnych, zwyrodnienia plamki żółtej, astmy, chorób autoimmunologicznych jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna, łuszczyca, czy stwardnienie rozsiane. Jednak najszerszej stosowane są w schorzeniach hematologicznych oraz onkologicznych [2,18,19].

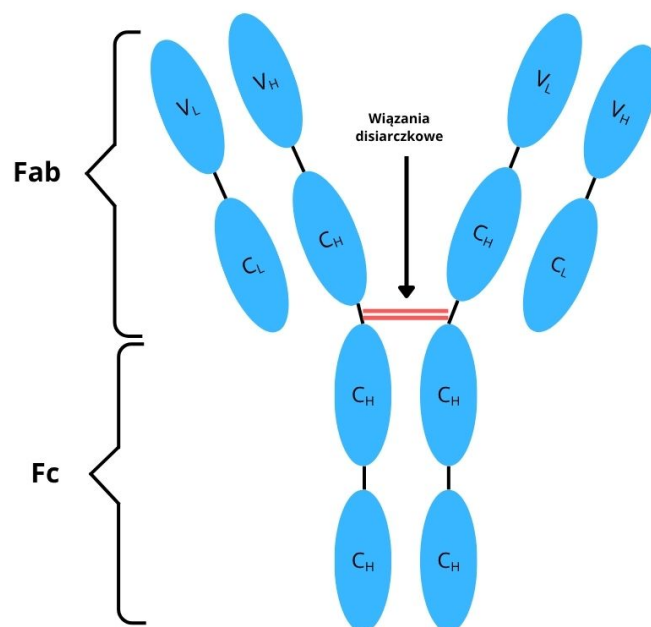
Szerokie zastosowanie w wielu jednostkach chorobowych jest jednym z czynników wpływających na rosnący udział przeciwciał monoklonalnych na rynku farmaceutycznym. Analizy rynkowe dosadnie świadczą jak duży udział gospodarczy posiadają producenci leków opartych na przeciwciałach monoklonalnych [37]. Z opublikowanych analiz można wyczytać, że w roku 2023 wartość wynosiła 222,6 mld USD - 230,87 mld USD. Kolejno w 2024 roku 252,6 mld USD - 263,28 mld USD. W raportach zaprezentowano również szacowane wartości w kolejnych latach, które mają wynieść 497,5 mld USD w 2029 roku, 533,54 mld USD w 2030 roku oraz 792,37 mld USD w 2032 roku [20-22].

Łatwo zaobserwować jak duży potencjał rozwoju posiadają leki oparte na przeciwciałach monoklonalnych. Również pokładane są ogromne nadzieje branży farmaceutycznej na pozyskanie nowych, coraz skuteczniejszych terapii.

Budowa przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne strukturalnie są glikoproteinami o masie cząsteczkowej około 150 kDa. Zbudowane są z dwóch par łańcuchów polipeptydowych. Każda para składa się z łańcucha ciężkiego (H) i łańcucha lekkiego (L) każda. Pomiedzy parami występują wiązania disiarczkowe łączące oba fragmenty. Tak zbudowana cząsteczka jest w kształcie litery Y [22]. Każdy z łańcuchów ciężkich zbudowany jest z trzech stałych domen (C) oraz jednej domeny zmiennej (V). Z kolei łańcuchy lekkie składają się z jednej domeny zmiennej i jednej domeny stałej [22,23]. Pod względem pełnienia funkcji immunologicznych istotne jest położenie wyżej wymienionych domen w ramionach i podstawie przeciwciał monoklonalnych. Mianowicie, każde z ramion przeciwciała monoklonalnego zakończone jest dwoma domenami zmiennymi pochodzącymi odpowiednio z łańcucha lekkiego i łańcucha ciężkiego każda. Tak zbudowane ramiona tworzą miejsca wiązania antygeny (Fab). Dwa ramiona pozwalają na związanie dwóch identycznych antygenów, a wiązanie to jest możliwe dzięki ruchomej strukturze. Z kolei podstawę litery Y w budowie przeciwciała monoklonalnego stanowią dwie domeny stałe pochodzące z łańcuchów

ciężkich. Jest to miejsce krystalizujące, bądź inaczej określane jako fragment stały (Fc). Fragment stały jest rozpoznawany przez receptory komórek efektorowych, co determinuje efekt obronny [8,18,23,24]



Ryc. 1. Budowa przeciwciał monoklonalnych.

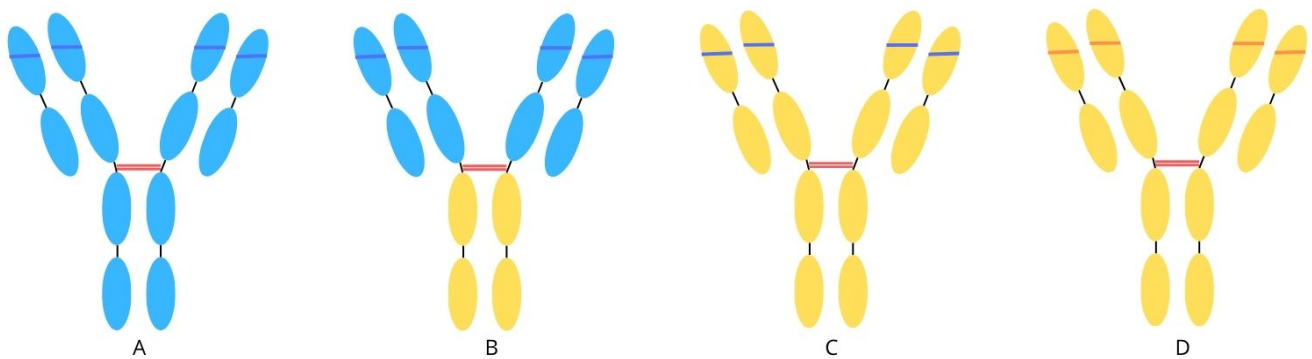
Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne posiadają charakterystyczne dla swojej grupy nazewnictwo. Nazwy przeciwciał kończą się na „-mab” (ang. *monoclonal antibody*). Zależnie od rodzaju przeciwciała, co wynika z ich pochodzenia i struktury różnią się przyrostkiem w nazewnictwie (Tabela 1).

Rodzaj przeciwciała	Przyrostek	Przykład
mysie	-omab	blinatumomab
himeryczne	-ximab	cetuximab
humanizowane	-zumab	bevacizumab
ludzkie	-umab	ipilimumab

Tabela 1. Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne mysie zbudowane są z białka pochodzenia wyłącznie mysiego, przez co cechują się najwyższą immunogennością. Himeryczne przeciwciała monoklonalne składają się z fragmentu zmiennego (Fab) mysiego oraz fragmentu stałego (Fc) pochodzenia ludzkiego. Jeszcze mniejszym udziałem części mysiej cechują się przeciwciała monoklonalne humanizowane, gdyż posiadają jedynie obszary wiązania antygen (CDR ang. *complementarity-determining regions*) wyżej wspomnianego pochodzenia. Przeciwciała monoklonalne ludzkie zawierają z swojej budowy wyłącznie białko pochodzenia ludzkiego [10,25].



Ryc. 2. Rodzaje przeciwciał monoklonalnych.

A - mysie; B - himeryczne; C - humanizowane; D - ludzkie

Klasy przeciwciał monoklonalnych

Kolejną systematyzacją przeciwciał monoklonalnych jest podział na klasy. Przynależność do danej klasy jest uzależniona od rodzaju łańcucha ciężkiego w cząsteczce, co z kolei warunkuje strukturę w białku tworzącym dany łańcuch. Wyróżniamy klasy IgM, IgA, IgD, IgE, IgG. Dzięki swoim korzystnym parametrom farmakokinetycznym, jak długi okres półtrwania, przeciwciała monoklonalne klasy IgG znalazły zastosowanie terapeutyczne, a właściwie są jedyną klasą wykorzystywaną w tym przeznaczeniu [18,23].

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne są grupą heterogenną pod względem mechanizmu działania. Opisano różne drogi działania przeciwciał, poprzez które mogą wpływać bezpośrednio na receptory komórek docelowych lub pośrednio przez aktywację komórek układu immunologicznego. Podstawowym podziałem przeciwciał monoklonalnych pod kątem ich mechanizmu działania jest podział na immunozależne oraz immunoniezależne. Innymi słowy są to mechanizmy, które odpowiednio wymagają, bądź nie wymagają efektorów w postaci komórek układu odpornościowego. Działanie immunoniezależne przeciwciał monoklonalnych opiera się na zahamowaniu szlaków przekazywania sygnałów w komórkach poprzez wiązanie z odpowiednim receptorem błonowym komórki, czego efektem będzie zahamowanie procesu proliferacji. Kolejnym efektem działania bez aktywacji układu immunologicznego przez przeciwciała jest wprowadzanie komórki na ścieżkę zaprogramowanej śmierci, czyli apoptozy [5,26-28].

Przykłady przeciwciał monoklonalnych immunoniezależnych wraz z ich mechanizmem działania przedstawiono w Tabeli 2.

Przeciwciało monoklonalne	Punkt uchwytu / receptor	Mechanizm działania
Bevacizumab	VEGF	Blokowanie receptora VEGF (neutralizacja czynności biologicznej receptora) —> hamuje wzrost guza poprzez cofanie nowopowstałego unaczynienia guza i normalizację już powstałego unaczynienia
Cetuximab	EGFR	Blokowanie receptora EGFR (neutralizacja czynności biologicznej receptora) —> zahamowanie proliferacji komórek, angiogenezy, migracji komórek, aktywacja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC)
Panitumumab	EGFR	Blokowanie receptora EGFR (neutralizacja czynności biologicznej receptora) —> zahamowanie proliferacji komórek, angiogenezy, migracji komórek
Pertuzumab	HER2	Blokowanie receptora HER2 (neutralizacja czynności biologicznej receptora) —> zahamowanie wzrostu komórek, inicjacja apoptozy, aktywacja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC)
Trastuzumab	HER2	Blokowanie receptora HER2 (neutralizacja czynności biologicznej receptora) —> zahamowanie wzrostu komórek, inicjacja apoptozy, aktywacja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC)

Tabela 2. Przeciwciała monoklonalne immunoniezależne.

VEGF - śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń, EGFR - nabłonkowy czynnik wzrostu naczyń,

HER - naskórkowy czynnik wzrostu typu 2.

Odmiernym do wyżej przedstawionego jest mechanizm działania immuno zależny. W tym mechanizmie, zależnie od ścieżki postępowania, przeciwciała monoklonalne mogą wywołać różne efekty. Są to: zależna od przeciwciał cytotoksyczność komórkowa (ADCC ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), zależna od przeciwciał fagocytoza komórkowa (ADCP ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*), zależna od dopełniacza cytotoksyczność (CDC ang. *complement-dependent cytotoxicity*) oraz blokada punktów kontrolnych [5,26-28].

Mechanizm ADCC jest oparty na wiązaniu przeciwciała fragmentem zmiennym Fab z komórką nowotworową, z kolei fragmentem stałym Fc z komórką efektorową układu immunologicznego. Komórkami efektorowymi są głównie komórki naturalni zabójcy (NK ang. *natural killer*) [28,29]. Specyfika działania komórek NK polega na wiązaniu z przeciwciałem za pośrednictwem receptora $FC\gamma R$ występującym na komórce układu odpornościowego. Efektem aktywacji powyższego receptora jest wydzielanie enzymów - perforyny i granzym, które wywołują wejście komórki nowotworowej na ścieżkę apoptozy [30,31].

Odmiernym mechanizmem jest cytotoksyczność zależna od dopełniacza (CDC). Przebiega ona na aktywacji trzech ścieżek przekazywania: klasycznej, lektynowej oraz alternatywnej. Efektem aktywacji tych ścieżek, które jednocześnie mogą się nakładać i wzmacniać wzajemnie swój sygnał, są opsonizacja komórek, liza komórek oraz aktywacja komórek układu odpornościowego. Z punktu widzenia leczenia przeciwnowotworowego interesująca jest ścieżka klasyczna, która może być aktywowana przez przeciwciała monoklonalne [32].

Przeciwciało monoklonalne	Punkt uchwytu / receptor	Mechanizm działania
Obinutuzumab	Antygen CD20	Łączenie z antygenem CD20 obcym na limfocytach B → Aktywacja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (komórki NK niszczą limfocyty B, aktywacja cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (liza komórek limfocytów B), aktywacja apoptozy komórki
Ofatumumab		
Rituximab		

Tabela 3. Przeciwciała monoklonalne immuno zależne.

Kolejnym mechanizmem działania przeciwciał monoklonalnych jest blokada punktów kontrolnych. Opiera się na interakcji z receptorem programowanej śmierci komórki (PD ang. *programmed death*). Receptory PD obecne są na limfocytach T i odpowiadają za negatywną kontrolę układu odpornościowego. Powyższy receptor łączy się z ligandem PD-L1 (główny udział w regulacji) lub PD-L2. Połączenie receptor-ligand hamuje odpowiedź limfocytów T. Tkanka nowotworowa posiada zdolność do wytwarzania na swojej powierzchni ligandów dla receptora PD, dzięki czemu układ immunologiczny jest inaktywowany. Konsekwencją takiego przekąźnictwa jest obrona nowotworu przed usunięciem zmienionej tkanki przez komórki gospodarza.

Przeciwciała monoklonalne działając terapeutycznie w leczeniu onkologicznym blokują receptor PD na powierzchni limfocytów T, bądź blokują ligand dla powyższego receptora. Efektem blokady punktów kontrolnych jest utrzymanie aktywności limfocytów T, mogących pełnić funkcje obronne przed zmienioną nowotworowo tkanką.

Analogiczne działanie w przekąźnictwie komórkowym cechuje antygen 4 związany z limfocytym T cytotoksycznym (CTLA-4 ang. *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*). Również pełni funkcję negatywnej kontroli, której blokadę wykorzystuje się w terapeutycznym zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych [33,34].

Przeciwciało monoklonalne	Punkt uchwytu / receptor	Mechanizm działania
Atezolizumab	PD-L1	Blokada ligandu dla receptora PD obecnego na komórkach guza → brak inaktywacji receptora PD na powierzchni limfocytów T, przywrócenie funkcji przeciwnowotworowej limfocytów T
Avelumab	PD-L1	Blokada ligandu dla receptora PD obecnego na komórkach guza → brak inaktywacji receptora PD na powierzchni limfocytów T, przywrócenie funkcji przeciwnowotworowej limfocytów T, aktywacja komórek NK - cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ADCC)
Ipilimumab	CTLA-4	Blokada CTLA-4 obecnego na limfocytach T → zablokowanie hamującego sygnału dla limfocytów T, zwiększenie liczby aktywnych limfocytów T, wzrost liczby limfocytów T efektorowych
Nivolumab	PD-1	Połączenie z receptorem PD blokuje jego interakcję z ligandem dla receptora PD → brak hamującego efektu na limfocyty T ze strony guza
Pembrolizumab	PD-1	Połączenie z receptorem PD blokuje jego interakcję z ligandem dla receptora PD → brak hamującego efektu na limfocyty T ze strony guza

Tabela 4. Przeciwciała monoklonalne blokujące punkty kontrolne.

Koniugaty to przeciwciała monoklonalne połączone z cytotoksyczną cząsteczką leku za pomocą łącznika chemicznego. Zadaniem tak zbudowanej struktury leku jest doprowadzenie małej cząsteczki cytotoksycznej bezpośrednio do guza nowotworowego. Za osiągnięcie odpowiedniej destynacji odpowiedzialne jest przeciwciało monoklonalne nacelowane na konkretny receptor powierzchniowy tkanki nowotworowej. Terapeutyczne stosowanie koniugatów na korzyści w postaci ominięcia ogólnoustrojowego działania cząsteczki cytotoksycznej, efekt działania nakierowany jest na tkankę nowotworową. Obserwujemy mniejszą toksyczność jednocześnie z korzystniejszymi parametrami farmakokinetycznymi leku [35,36].

Przeciwciało monoklonalne	Punkt uchwytu / receptor	Mechanizm działania
Trastuzumab + derukstekan (DXd)	HER2	Trastuzumab łączy się z komórką nowotworową poprzez receptor HER2, internalizacja przez błonę komórkową, rozerwanie linkera pomiędzy cząsteczkami koniugatu. Derukstekan powoduje uszkodzenia DNA komórki nowotworu i apoptozę. Derukstekan działa w mechanizmie inhibitora topoizomerazy I. Blokowanie receptora HER2 (neutralizacja czynności biologicznej receptora) → zahamowanie wzrostu komórek, inicjacja apoptozy, aktywacja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC)
Trastuzumab + emtanzyna (DM1)	HER2	Trastuzumab łączy się z komórką nowotworową poprzez receptor HER2, internalizacja przez błonę komórkową, następuje rozerwanie linkera pomiędzy cząsteczkami koniugatu. Emtanzyna łączy się z tubuliną blokując polimeryzację i tworzenie mikrotubul podczas podziału komórkowego. Zachamowanie cyklu komórkowego powoduje apoptozę komórek nowotworowych. Blokowanie receptora HER2 (neutralizacja czynności biologicznej receptora) → zahamowanie wzrostu komórek, inicjacja apoptozy, aktywacja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC)
Enfortumab + vedotyna (MMAE)	Nektyna-4	Enfortumab łączy się z komórką nowotworową poprzez białko adhezyjne nektynę-4, internalizacja przez błonę komórkową, następuje rozerwanie linkera pomiędzy cząsteczkami koniugatu. Vedotyna po rozszczepieniu od koniugatu działa poprzez rozrywanie sieci mikrotubul w komórce nowotworowej, co hamuje cykl komórkowy i indukuje apoptozę.

Tabela 5. Koniugaty przeciwciała monoklonalnego i cząsteczki cytotoksycznej.

Działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne charakteryzuje odmienny profil bezpieczeństwa ze szczególnym naciskiem na specyficzne dla tej grupy działania niepożądane. Należy tutaj wskazać odmienne objawy względem klasycznej chemioterapii stosowanej w leczeniu nowotworów. Ma to związek z mechanizmem działania przeciwciał monoklonalnych, czyli udziałem komórek układu immunologicznego w procesie leczenia onkologicznego oraz działania na receptory komórkowe a także wpływem na przekaźnictwo w szlakach sygnałowych komórek. Tak ukierunkowane działanie leku wiąże się z jego charakterystycznym profilem toksyczności narządowej. Dopiero zrozumienie powiązanych mechanizmów działania pozwala przewidzieć, zapobiegać oraz niwelować działania niepożądane, jeśli pojawią się w trakcie leczenia [50].

Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczamy toksyczność skórą, która dotyczy aż 44-68% zgłaszanych objawów. Nie mniej istotne są objawy ze strony układu pokarmowego wynoszące 35-50% zgłoszeń. Trzecią pod względem częstości występowania klasyfikuje się hepatotoksyczność indukowaną leczeniem immunologicznym z odsetkiem zgłoszeń na poziomie 5-10% [52].

W pracy zastosowano podział na działania niepożądane klasyfikując je według miejsca występowania - toksyczność narządowa. Aby ocenić stopień nasilenia zastosowano skalę CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria of Adverse Events*). Skala pozwala w sposób jednolity określić stopnie, tak jak są raportowane w badaniach klinicznych. Stopień pierwszy jest to brak objawów lub lekkie objawy, które nie wpływają na jakość życia i nie wymagają podjęcia leczenia. Najwyższym jest stopień piąty, czyli zgon pacjenta z powodu działań niepożądanych. Stopnie pośrednie będą różniły się specyfiką ze względu na układ narządowy, którego będą dotyczyły [38].

Toksyczność skórna

Jednymi z najczęściej występujących powikłań leczenia onkologicznego po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych są objawy skórne. Często mają postać niespecyficznej wysypki plamisto-grudkowej z dodatkowym objawem jakim jest świąd. Obserwowane są postacie liszajowe, łuszczycowe lub pęcherzowe dermatoz. Zmianom często towarzyszy stan zapalny, a same dermatozy mogą zajmować znaczną powierzchnię skóry pacjenta.

W przypadku leczenia czerniaka obserwowano również utratę pigmentacji skóry. Zmiany skórne szczególnie często obserwuje się przy stosowaniu leczenia przeciwciałami monoklonalnymi, których mechanizm działania opiera się na interakcji z receptorem

programowanej śmierci komórki. Niezwykle rzadkimi powikłaniami, jednak wysoce zagrażającymi, są zespół Stevensa-Johnsona bądź zespół Lyella. Poprzez toksyczność skórą rozumiemy także wszelkie zmiany na powierzchniach błon śluzowych, włączając nadżerki, a także zmiany ze strony paznokci i naskórka znajdującego się pod nimi, lub depigmentację włosów [39-43].

Toksyczność skórna na stopniu pierwszym zajmuje mniej niż 10 % powierzchni ciała. Nie wymaga przerwania leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie zastosowania leczenia objawowego. Stopień pierwszy niwelowany jest poprzez unikanie podrażnień skóry, delikatną i przewiewną odzież. Ogromnie znaczenie ma nawilżanie skóry, pielęgnacja, stosowanie emolientów. Ponadto wskazane jest zastosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych oraz kortykosteroidów o słabej lub umiarkowanej sile działania w postaci zewnętrznej kremów lub maści.

Drugi stopień skórnej toksyczności obejmuje 10% - 30% powierzchni ciała. Zarówno w pierwszym jak i drugim stopniu nie obserwujemy ograniczeń aktywności pacjenta, wliczając samodzielność w codziennym funkcjonowaniu. Leczenie drugiego stopnia toksyczności skórnej polega na utrzymaniu zaleceń ze stopnia pierwszego, zastosowanie kortykosteroidu na powierzchnie skóry o umiarkowanej lub wysokiej sile działania. Możliwe jest wstrzymanie terapii przeciwciałem monoklonalnym do poprawy stanu pacjenta oraz zastosowanie prednizonu w dawce 0,5-1 mg na kilogram masy ciała. Można zastosować inną substancję w dawce równoważnej, przy czym dawkę steroidu podawanego ogólnoustrojowo należy redukować przez okres najmniej 4 tygodni.

Stopień trzeci charakteryzuje ponad 30% zajęciem. powierzchni ciała pacjenta, a dodatkowo pacjent zgłasza ograniczenia w codziennych czynnościach. Na tym poziomie toksyczności obligatoryjnie należy przerwać terapię przeciwciałem monoklonalnym oraz zastosować się do zaleceń postępowania jak na stopniu drugim.

Czwarty stopień toksyczności skórnej objawia się stanem zagrożenia życia pacjenta, co wymaga pilnej hospitalizacji. Osiągnięcie tak wysokiej toksyczności uniemożliwia kontynuowanie w przyszłości leczenia przeciwciałem monoklonalnym. Wymagane jest zastosowanie metylprednizolonu w dawce 1 -2 mg na kilogram masy ciała lub równoważnej dawki innej substancji z tej grupy. Po ustabilizowaniu stanu zdrowia pacjenta można rozpocząć redukcję dawki trwającą najmniej 4 tygodnie. W stopniu czwartym toksyczności możliwe jest zastosowanie biologicznych leków zmniejszających stan zapalny. Sugerowane substancje to tocilizumab lub infliksimab [44,45]. Dawkowanie tocilizumabu to 8 mg/kg masy ciała pacjenta [46]. Z kolei infliksimabu wynosi 5 mg/kg masy ciała [47].

Toksyczność ze strony układu oddechowego

Kolejnym rodzajem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem przeciwciał monoklonalnych w chorobach nowotworowych jest toksyczność ze strony układu oddechowego. Ma to związek z mechanizmem działania leku, poprzez propagowanie stanów zapalnych w obrębie układu oddechowego [48].

Toksyczność płucna nie występuje często u pacjentów leczonych w monoterapii (3-5%), jednak dwukrotnie wzrasta przy zastosowaniu złożonej immunoterapii jak połączenie przeciwciał monoklonalnych o punkcie uchwytu na receptorach PD-1/PD-L1 oraz CTLA-4 [51]. Pomimo braku powszechności tego rodzaju działania niepożądane mogą powodować silne i zagrażające życiu komplikacje [49]. Z tej grupy powikłań najczęściej notowane jest zapalenie płuc związane z zastosowaną immunoterapią, objawiające się dusznością i kaszlem. Objawy nie są specyficzne, a w przypadku ich wystąpienia należy dokonać dalszej diagnostyki różnicowej, celem wykluczenia innych chorób i ich przyczyny. Kolejnymi powikłaniami, mającymi znacznie mniejszy udział, są wysięk opłucnowy, zaostrzenie obturacyjnej choroby płuc, sarkoidoza [48,51].

Stopień pierwszy toksyczności w badaniach obrazowych nie przekracza 25% zajętego miąższy płuc bądź jest ograniczony do jednego płata płucnego. Na najniższym stopniu toksyczności można rozważyć wstrzymanie kolejnych podań immunoterapii do poprawy stanu pacjenta lub kontynuować zgodnie ze schematem leczenia. Należy kontrolować stan pacjenta, celem wykluczenia zaostrzenia. Jeśli stan pacjenta ulegnie pogorszeniu i wystąpią objawy duszności, bezdechu, krótki i urywany oddech, zaostrzenie kaszlu, ból w klatce piersiowej klasyfikujemy to jako drugi stopień toksyczności. Na drugim stopniu należy bezwzględnie wstrzymać leczenie onkologiczne i wdrożyć leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg masy ciała pacjenta dobowo.

Brak poprawy po 2 dobach, bądź zaostrzenie objawów powoduje zakwalifikowanie objawów na stopień 3. Niezbędna jest pilna hospitalizacja pacjenta. Należy zastąpić steryd doustny metylprednizolonem dożylnie w dawce 1 -2 mg na kilogram masy ciała wraz z antybiotykoterapią empiryczną. Po wdrożeniu leczenia powinno się kontrolować parametry saturacji krwi pacjenta. W przypadku braku poprawy po kolejnych 2 dobach można włączyć farmakoterapię przy zastosowaniu tocilizumabu w dawce 8 mg/kg masy ciała lub infliksimabu w dawce 5 mg/kg masy ciała.

Stopień czwarty toksyczności opisywany jest jako konieczność wentylacji pacjenta lub wystąpienie incydentu wymagającego intubacji. Zarówno stopień trzeci jak i czwarty dyskwalifikują pacjenta z kontynuacji leczenia immunologicznego w przyszłości [44,45,47,48].

Toksyczność wątrobowa

Wątroba jest kolejnym narządem narażonym na negatywny wpływ immunoterpii. Również, jak w poprzednich układach, mechanizm jest oparty na stanie zapalnym toczącym się w obrębie narządu. Przed każdym podaniem leku w kolejnych cyklach leczenia należy wcześniej wykonać badania laboratoryjne. Parametrami koniecznymi do monitorowania stanu wątroby są ALT (aminotransferaza alaninowa), AST (aminotransferaza asparaginianowa) oraz bilirubina całkowita [53]. Objawami klinicznymi, które mogą sugerować pojawienie się hepatotoksyczności w przebiegu leczenia są ból w okolicy brzusznej, gorączka, żółtaczka. W przypadku wystąpienia objawów, czy to podmiotowych zgłaszanych przez pacjenta, czy to pogorzenia parametrów laboratoryjnych powinno dokonać się oceny pod kątem wykluczenia innych przyczyn uszkodzeń wątroby. Do najczęstszych przyczyn należą alkoholowe lub niealkoholowe stłuszczenie wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, zapalenie wątroby pochodzenia autoimmunologicznego, mechaniczne zatrzymanie żółci, urazy mechaniczne wątroby. Należy również pamiętać o hepatotoksycznym wpływie leków oraz suplementów diety, które pacjenci onkologiczni przyjmują [54].

Objawy uszkodzenia wątroby obserwowane są podczas stosowania leków z różnych grup jak antybiotyki (amoksycylina z kwasem klawulanowym, erytromycyna, klarytromycyna, rifampicyna, izoniazyd, pirazynamid, etambutol, tetracykliny, nitrofurantoina, kotrimoksazol), przeciwbólowe (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne), działające na ośrodkowy układ nerwowy (paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, kłozapina, risperon), leki przeciwdrgawkowe (kwas walproinowy, fenytoina), amiodaron, statyny, fenofibrat, metotreksat, omeprazol, doustna terapia antykoncepcyjna, ketokonazol, itraconazol, cyklosporyna. [55-57].

Głównymi markerami uszkodzenia wątroby są enzymy ALT lub AST. Ich poziom powyżej normy wskazuje na rozległość uszkodzenia oraz na jakim stopniu działanie niepożądane występuje. Pierwszy stopień hepatotoksyczności związanej z immunoterapią nowotworów nie przewyższa 3-krotnie górnego limitu dla tych parametrów diagnostycznych. Jest to łagodny poziom, na którym możliwe jest kontynuowanie podań leku pacjentowi. Mimo to, zaleca się wykonanie kolejnych badań laboratoryjnych co 1-2 tygodni. Mianem stopnia drugiego określamy stan, kiedy enzymy wątrobowe wzrosną 3–5-krotnie ponad limit. Należy czasowo wstrzymać kolejne podania leku

przeciwnowotworowego i kontrolować stan pacjenta co 3 dni. Ważne jest, aby wstrzymać podawanie wszystkich pozostałych leków o potencjale hepatotoksycznym, a także ustalić, czy to inne stany chorobowe nie są przyczyną obserwowanego pogorszenia wyników. Przy braku poprawy wyników pacjenta wskazane jest podanie prednizonu w dawce 0,5-1 mg/kg masy ciała. Kolejny brak stabilizacji parametrów po 5 dniach otwiera możliwość zwiększenia dawki kortykosterydu do 1-2 mg/kg masy ciała. Powrót objawów niepożądanych do stopnia pierwszego, przy jednoczasowej redukcji kortykosterydu do dawki poniżej 10 mg na dobę pozwala ponownie wdrożyć immunoterapię. Jednak, obserwując podwyższenie poziomu ALT lub AST pomiędzy 5- , a 10-krotność powyżej limitu, mamy do czynienia z trzecim poziomem toksyczności związanej z uszkodzeniem wątroby. Jak na poprzednim poziomie, wstrzymujemy kolejne podania leku zawierającego przeciwciała monoklonalne, w tym przypadku już permanentnie. Wymagana jest intensywna sterydotenapia w dawkach 1-2 mg metylprednizonu na kilogram masy ciała pacjenta. Wymagane jest codzienne monitorowanie parametrów laboratoryjnych oraz wykonanie biopsji wątroby celem dalszej diagnostyki. Na stopniu trzecim możliwe jest podanie leku immunosupresyjnego, mykofenolanu mofetilu w dawce 1000 mg dwa razy na dzień, lub leku modyfikującego przebieg reakcji immunologicznej - tocilizumabu w dawce 8 mg/kg masy ciała. W przypadku toksyczności wątroby niewskazane jest zastosowanie infliksimabu. Stopień czwarty toksyczności charakteryzuje wzrost powyżej 20-krotności ponad granicę wartości ALT lub AST. Postępowanie terapeutyczne jest takie samo jak na stopniu trzecim toksyczności [44,45,53,54]

Toksyczność ze strony układu pokarmowego

Toksyczność ze strony układu pokarmowego należy do jednej z najczęściej występujących powikłań immunoterapii przeciwnowotworowej. Do najczęstszych powikłań zaliczamy zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie żołądka [58]. Zapalenie wątroby omówiono w osobnej części opracowania poświęconej hepatotoksyczności. Stanu zapalne przełyku i błon śluzowych również można traktować jako toksyczność ze strony układu pokarmowego, omówione zostały w części poświęconej toksyczności skórnej. Do typowych objawów toksyczności ze strony układu pokarmowego zaliczamy ból w obrębie jamy brzusznej, wymioty, nudności, smoliste stolce (również zawierające krwawą treść), biegunki, zaparcia. Ogólnoustrojowa reakcja może przebiegać dodatkowo z towarzyszącą gorączką oraz przemęczeniem pacjenta [59,60]. Nasilenie objawów ze strony układu pokarmowego ma miejsce przy stosowaniu niesteroidowych leków

przeciwzapalnych, leków przeciwzakrzepowych, podczas radioterapii oraz stosowania klasycznej chemioterapii [52]. Przy podejrzeniu toksyczności ze strony układu pokarmowego należy również zastosować diagnostykę różnicową wykluczając infekcje pasożytnicze lub bakteryjne np. *Clostridoides*, *H. pylori* [60]. Obfite oraz długotrzymujące się biegunki prowadzą do wyniszczenia organizmu pacjenta. Powodują zaburzenia wodno-elektrolitowe, niedożywienie, odczuwalne przez pacjenta jako osłabienie, znużenie oraz codzienny dyskomfort związany ze zwiększoną częstotliwością wypróżnień. Leczenie objawów zależne jest od stopnia nasilenia i klasyfikacji według skali CTCAE. Biegunka jest jednym z objawów zapalenia jelita grubego. Na stopniu pierwszym toksyczności pacjent wypróżnia o 4 razy więcej niż wcześniejsza norma dobową. Zapobiegać można temu poprzez podanie loperamadu, zastosowanie niskoresztkowej diety. Należy pamiętać o odpowiednim nawodnieniu pacjenta przez wzgląd na ryzyko odwodnienia. Jeśli objawy utrzymują się dwa tygodnie, bądź częstość wypróżnień wzrośnie do 4-6 ponad normę mamy do czynienia z drugim stopniem toksyczności. Należy wstrzymać podanie immunoterapii do powrotu na stopień pierwszy toksyczności. Włączyć do leczenia powinno się kortykosteryd doustny prednizolon w dawce 40-60 mg dziennie. Warto rozważyć dodatkowe badania endoskopowe układu pokarmowego, lub biopsje celem diagnostyki oraz kontrolowania przebiegu toksyczności. Na drugim stopniu oraz kolejnych możliwe jest włączenie do leczenia objawów niepożądanych infliksimab w dawce 5 mg/kg masy ciała pacjenta. Stopień trzeci osiągany jest przez pacjentów wypróżniających się 7 lub więcej razy ponad codzienną normę. Do łagodzenia objawów stopnia trzeciego i czwartego stosujemy metylprednizolon dożylnie w dawce 1 mg/kg masy ciała [61-63].

Toksyczność ze strony układu endokrynnego

Leczenie przeciwnowotworowe oparte na immunoterapii może przebiegać również z objawami toksyczności ze strony układu endokrynnego. Do narządów najbardziej narażonych na autoimmunizację należą przysadka mózgowa (zapalenie przysadki mózgowej) nadnercza (pierwotna niewydolność nadnerczy) trzustka (cukrzyca insulinozależna / typu 1.) oraz tarczyca (najczęściej niedoczynność tarczycy) [64]. Objawy toksyczności na strukturach endokrynnych są stosunkowo późno diagnozowane. Wynika to z faktu, iż objawy niedoboru hormonów dają obraz kliniczny dopiero przy zaawansowanym zniszczeniu danego narządu, co zdecydowanie utrudnia wczesne wykrycie. Kolejną konsekwencją zaawansowanego zniszczenia narządu jest jego brak reaktywności na leczenie przeciwzapalne kortykosterydami, co także wyróżnia

toksyczność układu wydalniczego na tle pozostałych działań niepożądanych. W przypadku braku wrażliwości na leczenie pozostaje suplementacja hormonalna, jak w przypadku uszkodzenia tarczycy lub trzustki. Spośród struktur, które najczęściej są podatne na działanie immunoterapii wymieniamy tarczycę - niedoczynność tarczycy, oraz przysadkę mózgową - zapalenie przysadki mózgowej. Stąd też w pracy skupiono się na powyższych dwóch powikłaniach [65]. Do objawów toksyczności tarczycy zaliczamy zmęczenie, pogorszenie nastroju, wzrost wagi oraz zaparcia. Możliwe jest również wystąpienie toksyczności bez objawów zewnętrznych przez co konieczne jest regularne wykonywanie badań laboratoryjnych poziomu hormonów podczas leczenia immuno-onkologicznego [66]. Pierwotną niedoczynność tarczycy na stopniu pierwszym cechują łagodne objawy i nie trzeba przerywać leczenia przeciwnowotworowego. Należy szczególnie uważnie monitorować stan pacjenta, nawet przy każdym cyklu podań wykonywać badania kontrolne poziomu hormonów tarczycy. Na kolejnych stadiach, drugim oraz trzecim, objawy są ewidentnie widoczne, uporczywe i należy wdrożyć leczenie. W przypadku wzrostu stężenia hormonu TSH powyżej 10 uL/L. Zalecana dawka tyroksyny wynosi 0,5-1,5 ug/kg masy ciała. Dodatkowo, kiedy wystąpi tyroidotoksyczność wskazane jest stosowanie beta-blokerów, np. atenololu (25-50 mg dziennie) lub propranololu (10-30 mg trzy razy na dobę). Na trzecim poziomie toksyczności należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi a na stopniu czwartym, w stanie zagrożenia życia pacjenta bezwzględnie należy zaprzestać podań kolejnych cykli leczenia [64,67]. W przypadku zapalenia przysadki mózgowej wskazane jest wykonanie badań diagnostycznych jak rezonans magnetyczny, celem potwierdzenia diagnozy. W łagodnych stopniach toksyczności można kontynuować podawanie leków przeciwnowotworowych mając na uwadze dokładną kontrolę stanu pacjenta. Objawy są lekkie i nieuciążliwe, głównie jest to zmęczenie, anoreksja. Monitorowanie poziomu hormonów pozwoli włączyć hormonalną terapię zastępczą. Tak też, oznaczenie poziomu kortyzolu w godzinach porannych pozwoli wdrożyć suplementację hydrokortyzonem w dawce 10-20 mg, a zbadanie poziomu TSH oraz tyroksyny (T4) umożliwi zainicjowanie suplementację jak opisano wcześniej w przypadku toksyczności tarczycy. Kiedy pacjent zacznie odczuwać gorsze samopoczucie z bólem głowy jego stan klasyfikujemy jako drugi stopień toksyczności. Wskazane jest wstrzymanie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi a rozpoczęcie sterydoterapii prednizolonem 0,5-1 mg/kg masy ciała. Brak poprawy stanu pacjenta lub zaostrzenie objawów w postaci bólu głowy, zaburzeń widzenia, spadku ciśnienia, zaburzeń elektrolitowych klasyfikujemy jako kolejne stopnie

toksyczności. Należy zmienić steryd na cetyloprednizolon w dawce 2 mg/kg masy ciała pacjenta oraz ściśle monitorować postęp [44].

Toksyczność ze strony układu nerwowego

Neurotoksyczność także możemy obserwować przy stosowaniu leków immunologicznych. Ten rodzaj toksyczności występuje rzadziej (1-5%) w porównaniu do wcześniej przedstawionych działań niepożądanych po immunoterapii przeciwnowotworowej [68]. Zwiększoną częstotliwość obserwowano po podaniach atezolizumabu w porównaniu do pozostałych przeciwciał monoklonalnych [69]. Jednakowoż, kiedy wystąpią objawy neurotoksyczności związanej z immunoterapią są one poważne i zagrażają życiu pacjenta. Objawami mogą być zespół Guillaina-Barra (polineuropatia obwodowa), zespół Millera-Fishera, zespół cieśni nadgarstka, zapalenie nerwów oraz polineuropatia demielinizacyjna. Do grupy działań niepożądanych ze strony układu nerwowego możemy zaliczyć również objawy nerwowo-mięśniowe jak miastenia Gravis. Poprzez zaburzenia stymulacji nerwowej mięśni może dojść do duszności na skutek osłabienia mięśni oddechowych [69-71]. Leczenie powikłań neurologicznych immunoterapii opiera się na zastosowaniu sterydów odpowiednio do stopnia toksyczności jak we wcześniej opisywanych toksycznościach układowych. Dodatkowo możliwe jest włączenie zabiegów dializy albuminowej, plazmaferezy w przypadku obwodowych neuropatii a w pozostałych przypadkach włączenie leków modyfikujących jak infliksimab, tocilizumab, mykofenolan mofetilu [70].

Toksyczność ze strony układu odpornościowego

Działania niepożądane leków opartych na przeciwciałach monoklonalnych mogą dotyczyć reakcji ze strony układu odpornościowego. Są one szczególnie niebezpieczne dla pacjentów rozpoczynających leczenie. Pierwsze podanie leku jest obarczone ryzykiem reakcji anafilaktycznej. Dotyczy to także reakcji związanych z infuzją leku jak anafilaksje lub reakcje nadwrażliwości. Według źródeł ten typ objawów niepożądanych wciąż może być poniżej oczekiwanego poziomu raportowania częstotliwości występowania [72]. Anafilaksje są to uogólnione relacje organizmu na czynnik drażniący, które pojawiają się szybko, w ciągu kilku minut lub godzin. Kolejne działanie niepożądane wiąże się z reakcją organizmu na infuzję leku. Zarówno odpowiedź na podanie leku jak i anafilaksja objawiają się obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, gorączka, dreszcze, wysypka, duszności, świszczący oddech [73]. Kiedy pojawią się objawy mogących sugerować

reakcję ze strony układu odpornościowego należy przerwać podanie leku do wyrównania stanu pacjenta. Profilaktyka tego typu działań niepożądanych polega na podaniu pacjentowi kortykosterydu, leku przeciwhistaminowego oraz przeciwwymiotnego jako premedykację przed infuzją immunoterapii, zależnie od ryzyka wystąpienia toksyczności [74,75]. Do leków zapobiegających wymiotom zaliczamy antagonistów receptora dla serotoniny 5-HT₃ (ondansetron, palonosetron), antagonistów receptora neurokininy NK₁ (aprepitant, netupitant), mniejsze znaczenie ma antagonist receptoru dopaminowego D₂ (metoklopramid) [76]. W przypadku wystąpienia gorączki zaleca się stosowanie paracetamolu. Trudności oddechowe należy neutralizować salbutamolem, lekiem rozszerzającym drogi oddechowe, a w ciężkich przypadkach zastosować tlen. [74,75]. Zaostrzenia anafilaksji opanowuje się przy zastosowaniu epinefryny dawkując 0,01 mg na kilogram masy ciała. W leczeniu wstrząsu możliwe jest zastosowanie płynoterapii stosując roztwory krystaloidów lub koloidów. Wystąpienie bradykardii opanowuje się podając 600 mg atropiny dożylnie, z kolei hipotensję podając dopaminę lub wazopresynę [75]

Podsumowanie

Przeciwciała monoklonalne są stosowane do celowanego leczenia nowotworów. Jest to niewątpliwie ogromny postęp w onkologii, poprawa bezpieczeństwa przy jednoczesnym utrzymaniu wysokiej skuteczności. W powyższej pracy zwrócono uwagę na toksyczność wybranych układów, narażonych na działania niepożądane podczas leczenia. Stosując tą grupę leków należy być przygotowanym na pojawienie się odmiennych objawów niepożądanych w stosunku do klasycznej chemioterapii. Dobre zrozumienie mechanizmów powstawania toksyczności pozwoli skutecznie zapobiegać oraz leczyć w przypadku wystąpienia. Wzrost częstości stosowania przeciwciał monoklonalnych sprawia, że zaprezentowane toksyczności będą miały coraz większy odsetek występowania. Odpowiednie zarządzanie takimi zdarzeniami zapewni bezpieczne prowadzenie pacjenta przez kolejne cykle immunoterapii.

Bibliografia

1. Behring E. Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität at und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Dtsch Med Wochenschr 1890; 16(49): 1113-1114.
2. Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. Crit Rev Oncol Hematol. 2005; 54(1): 11-29.
3. Grylewski R. Magiczny pocisk, czyli początki i rozwój immunologii. Medical Tribune. 2015; (1).
4. Streibhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. Nat Rev Cancer. 2008; 8(6): 473-80.
5. Weiner GJ. Monoclonal antibody mechanisms of action in cancer. Immunol Res. 2007; 39(1-3):271-8.
6. Van Epps HL. How Heidelberger and Avery sweetened immunology. J Exp Med. 2005; 202(10):1306.
7. Van Epps HL. Michael Heidelberger and the demystification of antibodies. J Exp Med. 2006; 203(1):5.
8. Wysocki P. Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych. Onkol Prak Klin. 2014;10(4):175–83.
9. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975; 256(5517):495-7.
10. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. Curr Opin Pharmacol. 2012; 12(5):615-22.
11. Sgro C. Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. Toxicology. 1995; 105(1):23-9.
12. Todd PA, Brogden RN. Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potential. Drugs. 1989; 37(6):871-99.
13. Krawczyk P, Wojtas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. Onkol Prak Klin. 2015;11(2):76-86.
14. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, Leonard JE, McClure A, Weaver R, Cairelli S, Rosenberg J. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. Curr Pharm Biotechnol. 2000;1(1):1-9.
15. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera> data wejścia:21.08.2025.
16. <https://www.drugs.com/history/rituxan.html> data wejścia: 21.08.2025.
17. Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, Galon J, Sautès-Fridman C, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L. Trial Watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy. Oncoimmunology. 2014; 3(1):e27048.
18. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. Pharmacol Res Perspect. 2019; 7(6):e00535.
19. Powroźnik B, Kubowicz P, Pękala E. Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. Postepy Hig Med Dosw. 2012; 66: 663-673.
20. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/monoclonal-antibodies-market> data wejścia: 22.08.2025.
21. https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/monoclonal-antibody-mabs-therapeutics-market-115323820.html?gad_source=1&gad_campaignid=251806516&gbraid=0AAAAADxY7SydS3LbVT38Q3FyMqklUEKGO&gclid=EAlaIqobChMlw76p0J-UjgMV8BeiAx0hZyi1EAAAYASAAEgKQofD_BwE data wejścia: 22.08.2025.
22. <https://www.fortunebusinessinsights.com/monoclonal-antibody-therapy-market-102734> data wejścia: 22.08.2025.
23. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017; 6(9):576-588.
24. BL Meirion, Hawkins RE, Russell SJ. Monoclonal Antibodies in Medicine. BMJ 1992; 305:1348-52.
25. Sosińska-Mielcarek K, Jassem J. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów litych. Onkol Prak Klin. 2005 ;1(4): 225–232.
26. Sharkey RM, Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer: new prospects for antibodies and immunoconjugates. CA Cancer J Clin. 2006; 56(4):226-43.
27. Mohit E, Hashemi A, Allahyari M. Breast cancer immunotherapy: monoclonal antibodies and peptide-based vaccines. Expert Rev Clin Immunol. 2014; 10(7):927-61.
28. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. Ann Oncol. 2001;12 (1):35-41.
29. Morse JW, Rios M, Ye J, Rios A, Zhang CC, Daver NG, DiNardo CD, Zhang N, An Z. Antibody therapies for the treatment of acute myeloid leukemia: exploring current and emerging therapeutic targets. Expert Opin Investig Drugs. 2023; 32(2):107-125.
30. Vincken R, Armendáriz-Martínez U, Ruiz-Sáenz A. ADCC: the rock band led by therapeutic antibodies, tumor and immune cells. Front Immunol. 2025;16:1548292.
31. Curnow SJ, Glennie MJ, Stevenson GT. The role of apoptosis in antibody-dependent cellular cytotoxicity. Cancer Immunol Immunother. 1993;36(3):149-55.

32. Derer S, Beurskens FJ, Rosner T, Peipp M, Valerius T. Complement in antibody-based tumor therapy. *Crit Rev Immunol*. 2014;34(3):199-214.
33. Malesa A, Nowak J, Skórka K, Karp M, Giannopoulos K. Immunoterapia z użyciem przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak PD-1/PD-L1 w chorobach nowotworowych. *Acta Haematologica Polonica*. 2018; 49(4): 207-227.
34. Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematologica Polonica*. 2012; 43(2a): 132-145.
35. Grzywa A. Immunokoniugaty stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym. *Farm Pol*. 2021; 77(9): 581-587.
36. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*. 2020; 25(20): 4764.
37. Maggon K. Monoclonal antibody "gold rush". *Curr Med Chem*. 2007; 14(18): 1978-87.
38. Płużański A. Słownik terminów onkologicznych. *Gastroenterologia kliniczna*. 2010; 2(4): 117-120.
39. Vaez-Gharamaleki Y, Akbarzadeh MA, Jadidi-Niaragh F, Mahmoodpoor A, Sanaie S, Hosseini MS. Dermatologic toxicities related to cancer immunotherapy. *Toxicol Rep*. 2025;14:102021.
40. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345-361.
41. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):31-39.
42. Wang H, Mustafa A, Liu S, Liu J, Lv D, Yang H, Zou J. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in Head and Neck Cancer: From Identification to Management. *Front Pharmacol*. 2019;10:1254.
43. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, Delli F, Fotiadou C, Kemanetzi C, Lazaridou E. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Literature Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(1):e2021155.
44. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-1238.
45. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126.
46. Daoudlarian D, Segot A, Latifyan S, Bartolini R, Joo V, Mederos N, Bouchaab H, Demicheli R, Abdelhamid K, Ferahta N, Doms J, Stalder G, Noto A, Mencarelli L, Mosimann V, Berthold D, Stravodimou A, Sartori C, Shabafrouz K, Thompson JA, Wang Y, Peters S, Pantaleo G, Obeid M. Tocilizumab and immune signatures for targeted management of cytokine release syndrome in immune checkpoint therapy. *Ann Oncol*. 2025;36(4):444-459.
47. Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, Tchakarov A, Glass WF, Sheth RA, Layman RM, Dadu R, Abdelwahab N, Abdelrahim M, Diab A, Yee C, Abudayyeh A. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *Oncoimmunology*. 2021;10(1):1877415.
48. Ghanbar MI, Suresh K. Pulmonary toxicity of immune checkpoint immunotherapy. *J Clin Invest*. 2024;134(2):e170503.
49. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-1616.
50. Rached L, Laparra A, Sakkal M, Danlos FX, Barlesi F, Carbonnel F, De Martin E, Ducreux M, Even C, Le Pavec J, Michot JM, M Ribeiro J, Scotte F, Ponce Aix S, Lambotte O, Baldini C, Champiat S. Toxicity of immunotherapy combinations with chemotherapy across tumor indications: Current knowledge and practical recommendations. *Cancer Treat Rev*. 2024;127:102751.
51. Zhong L, Altan M, Shannon VR, Sheshadri A. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:255-269.
52. Kröner PT, Mody K, Farraye FA. Immune checkpoint inhibitor-related luminal GI adverse events. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(6):881-892.
53. Lasagna A, Sacchi P. The ABC of Immune-Mediated Hepatitis during Immunotherapy in Patients with Cancer: From Pathogenesis to Multidisciplinary Management. *Cancers*. 2024;16(4):795.
54. Liu Z, Zhu Y, Xie H, Zou Z. Immune-mediated hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: Current updates and future perspectives. *Front Pharmacol*. 2023;13:1077468.

55. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):329-40.
56. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(6):104-109.
57. Małysz M, Więcek A, Piechaczek M, Pomierny-Chamióło LB. Polekowe uszkodzenia wątroby (DILI) – mechanizmy i diagnostyka. *Farm Pol*. 2021; 78(8): 460–468.
58. Esfahani K, Meti N, Miller WH Jr, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ*. 2019;191(2):40-46.
59. Pedersini R, Buffoni M, Petrelli F, Ghidini A, di Mauro P, Amoroso V, Parati MC, Laini L, Cosentini D, Schivardi G, Ippolito G, Berruti A, Laganà M. Gastrointestinal Toxicity of Antibody Drug Conjugates (ADCs) in Metastatic Breast Cancer: A Pooled Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2024;24(5):411-420.
60. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis and Hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(9):180.
61. Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving PM. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(4):222-234.
62. Balducci D, Quatraccioli C, Benedetti A, Marzoni M, Maroni L. Gastrointestinal disorders as immune-related adverse events. *Explor Target Antitumor Ther*. 2021;2(2):174-186.
63. Riveiro-Barciela M, Carballal S, Díaz-González Á, Mañosa M, Gallego-Plazas J, Cubiella J, Jiménez-Fonseca P, Varela M, Menchén L, Sangro B, Fernández-Montes A, Mesonero F, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivera F, Londoño MC. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;47(4):401-432.
64. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):389-399.
65. Casagrande S, Sopetto GB, Bertalot G, Bortolotti R, Racanelli V, Caffo O, Giometto B, Berti A, Vecchia A. Immune-Related Adverse Events Due to Cancer Immunotherapy: Immune Mechanisms and Clinical Manifestations. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7):1440.
66. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, Martin L, Rodien P. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017;6(8):1923-1929.
67. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019;40(1):17-65.
68. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH, Picca A, Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, Villagrán-García M, Ciano-Petersen NL, Massacesi L, Hervier B, Guégan S, Kramkimel N, Vano Y, Salem JE, Allenbach Y, Maisonneuve T, Assaad S, Maureille A, Devic P, Weiss N, Pegat A, Maucourt-Boulch D, Ricard D, Honnorat J, Psimaras D, Joubert B. Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. *Brain Commun*. 2023;5(3):169.
69. Ruggiero R, Balzano N, Di Napoli R, Fraenza F, Pentella C, Riccardi C, Donniacuo M, Tesorone M, Danesi R, Del Re M, Rossi F, Capuano A. Do peripheral neuropathies differ among immune checkpoint inhibitors? Reports from the European post-marketing surveillance database in the past 10 years. *Front Immunol*. 2023;14:1134436.
70. Zhao Z, Zhang C, Zhou L, Dong P, Shi L. Immune Checkpoint Inhibitors and Neurotoxicity. *Curr Neuroparmacol*. 2021;19(8):1246-1263.
71. Fellner A, Makranz C, Lotem M, Bokstein F, Taliansky A, Rosenberg S, Blumenthal DT, Mandel J, Fichman S, Kogan E, Steiner I, Siegal T, Lossos A, Yust-Katz S. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol*. 2018;137(3):601-609.
72. Labella M, Castells M. Hypersensitivity reactions and anaphylaxis to checkpoint inhibitor-mono-clonal antibodies and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(6):623-629.
73. Peterson C. An AP Perspective on Infusion Reactions in the Era of Immunotherapy. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(3):247-252.
74. Maksymowicz M, Podhorecka M. Adverse events of monoclonal antibodies use in therapy of hematological malignancies. *Hematol Clin Pract*. 2021;12(3–4): 121–131.
75. Barroso A, Estevinho F, Hespanhol V, Teixeira E, Ramalho-Carvalho J, Araújo A. Management of infusion-related reactions in cancer therapy: strategies and challenges. *ESMO Open*. 2024;9(3):102922.
76. Kawęcki A, Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. *Varia Medica*. 2018; 2(2):159–167.