

Przegląd wybranych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu nowotworów.

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

Autor: mgr farm Ola Walczak-Koza

Kierownik specjalizacji: mgr farm Anna Wolińska

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów, a także przeszkodą w wydłużaniu średniej długości życia w każdym kraju na świecie [1]. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia z 2019 r. nowotwory są pierwszą lub drugą najczęstszą przyczyną zgonów przed 70 rokiem życia w 112 z 183 krajów i zajmują trzecie lub czwarte miejsce w kolejnych 23 krajach [2]. Szacunki GLOBOCAN 2020 wskazują, że w 2020 roku odnotowano 19,3 miliona nowych przypadków nowotworów i prawie 10 milionów zgonów [3]. Obecnie obok metod chirurgicznych w leczeniu nowotworów stosuje się także chemioterapię, radioterapię oraz immunoterapię. Spośród stosunkowo nowych metod ogólnoustrojowego leczenia chorób nowotworowych coraz większą nadzieję pokłada się w terapii przeciwciałami monoklonalnymi.

Ludzkie immunoglobuliny to cząsteczki w kształcie litery Y o masie cząsteczkowej około 150 kDa, składające się z czterech elementów związanych kowalencyjnie - dwóch łańcuchów lekkich i dwóch łańcuchów ciężkich. Zarówno łańcuchy ciężkie, jak i lekkie mają część stałą, która jest identyczna we wszystkich immunoglobulinach tego samego izotypu oraz unikalną część zmienną zawierającą miejsce wiązania antygeny zlokalizowane na dwóch krótkich ramionach cząsteczki. Region wiążący antygen (Fab) można oddzielić od regionu krystalizującego cząsteczki (Fc) poprzez cięcie papainą. Fragmenty Fab zawierają domeny zmienne, które składają się z trzech hiperzmiennych sekwencji aminokwasowych odpowiedzialnych za specyficzność przeciwciała (regiony determinujące komplementarność - CDR) osadzone w zasadniczo stałych „regionach zrębowych”. Część Fc cząsteczki zawiera tylko stałe części dwóch cząsteczek łańcucha ciężkiego określa ona izotyp przeciwciała (IgA, IgD, IgE, IgG lub IgM) i służy jako miejsce wiązania dopełniacza i leukocytów. Krążące przeciwciała chronią organizm gospodarza na dwa sposoby [4]:

- bezpośrednie wiązanie i neutralizację toksyn
- aktywację odpowiedzi immunologicznej gospodarza dwoma szlakami:
 - wiązanie i aktywację dopełniacza C1q w regionie Fc, co prowadzi do powstania kompleksu ataku błony, lizującego komórkę docelową („cytotoksyczność za pośrednictwem dopełniacza”)
 - zapoczątkowanie odpowiedzi komórkowej („cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała”) zachodzącej poprzez wiązanie receptorów Fc (CD16, CD32 i CD64) na komórkach NK, monocytach i makrofagach.

Poszczególne izotypy i podklasy różnią się zdolnością do aktywacji tej odpowiedzi. Ludzkie przeciwciała IgM prawie wyłącznie aktywują dopełniacz, izotypy IgG (a zwłaszcza podklasy IgG1 i IgG3) prowadzą do silnej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

Poszukiwania surowicy o działaniu przeciwnowotworowym sięgają ostatnich lat XIX wieku. Héricourt i Richet jako pierwsi przeprowadzili doświadczalną terapię, przygotowując surowicę na podstawie ekstraktów z mięsaka kostnego u zwierząt i stosując ją u ponad 50 pacjentów z mięsakiem kości, uzyskując obiecujące wyniki [5]. Jednak dopiero 70 lat później Porter [6] i Waxdal et al. [7] scharakteryzowali domniemaną antytoksynę jako Y-kształtną immunoglobulinę. W 1975 roku Kohler i Milstein [8] opublikowali wyniki pracy opisującej sposób produkcji linii komórkowych będących wynikiem fuzji 2 rodzajów komórek i wykazujących cechy obu komórek macierzystych. Limfocyty B wytwarzające przeciwciała były izolowane i unieśmiertelniane przez hybrydyzację z myszą linią komórkową szpiczaka, w ten sposób powstała linia komórkowa zdolna do wytwarzania przeciwciał monoklonalnych (mAb) [8]. Za to odkrycie przyznano im w 1984 roku nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny. W 1980 r. rozpoczęto leczenie pierwszego pacjenta z nawrotowym chłoniakiem. Przeciwciała, które powodowało lizę komórek nowotworowych pacjenta in vitro, okazało się niestety klinicznie nieskuteczne z powodu znacznych ilości krążącego antygeny docelowego. Co ważne terapia

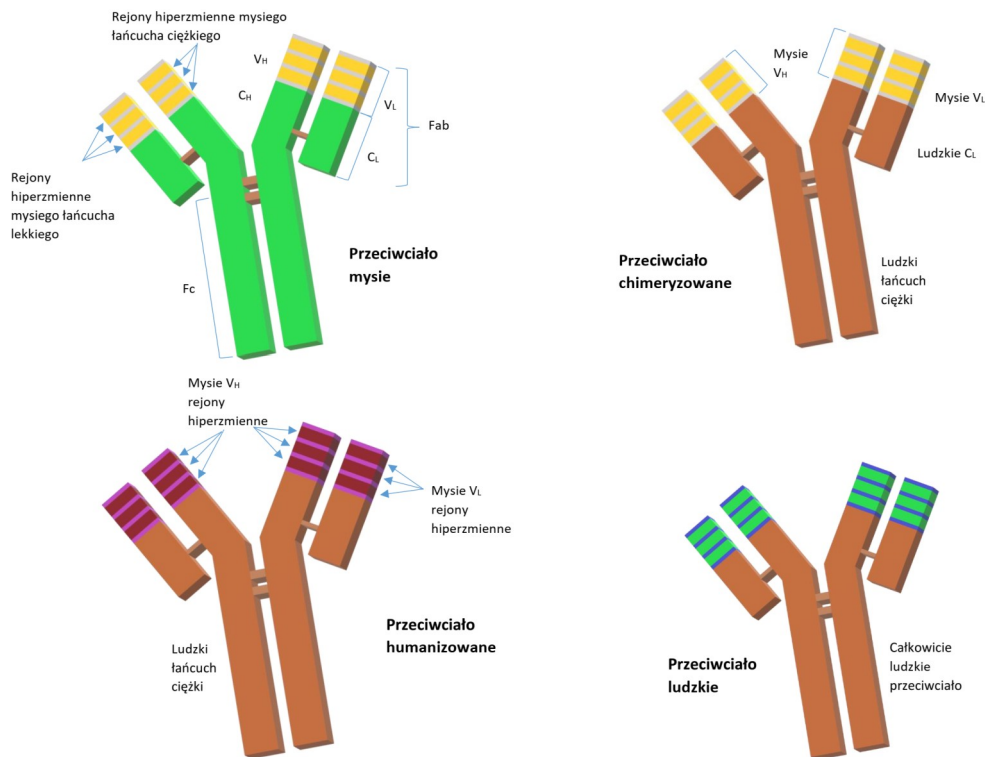
była bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjenta [9]. Podobne badania wykazały uzyskanie jedynie krótkotrwałych odpowiedzi na leczenie mysimi przeciwciałami u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego [10]. Godnym uwagi wyjątkiem był pacjent z chłoniakiem z limfocytów B, który osiągnął całkowitą remisję po leczeniu mysimi przeciwciałami rozpoznającymi unikalną immunoglobulinę obecną na złośliwych limfocytach B pacjenta [11]. Mimo, że receptor immunoglobulinowy okazał się idealnym celem dla przeciwciał monoklonalnych ze względu na jego selektywną ekspresję na komórkach złośliwych - technika ta polegała na tworzeniu przeciwciał specyficznych dla każdego pacjenta i okazała się zbyt uciążliwa i kosztowna do rutynowego użytku klinicznego.

Pierwotnie stosowane przeciwciała mysie miały dwie główne wady. Ich pochodzenie prowadziło do rozpoznania przez układ odpornościowy gospodarza i do powstania ludzkich przeciwciał przeciw mysim przeciwciałom (HAMA). HAMA nie tylko inaktywowały i eliminowały mysie przeciwciała po wielokrotnym podaniu, ale także tworzyły kompleksy przeciwciało-HAMA co prowadziło do reakcji alergicznych, aż do wstrząsu anafilaktycznego włącznie, ograniczając możliwość wielokrotnego podania. Ze względu na różnice między mysim i ludzkim układem odpornościowym, mysia część Fc również osłabiła możliwość indukowania cytotoksyczności komórkowej zależnej od dopełniacza i przeciwciał, ograniczając możliwości terapeutyczne. Aby przezwyciężyć te problemy, pierwotnie mysie cząsteczki były stopniowo modyfikowane w celu zminimalizowania zawartości immunogennej i umożliwienia wyzwolenia skuteczności immunologicznej. W pierwszym etapie domeny stałe mysiej cząsteczki zostały zastąpione ich odpowiednimi ludzkimi odpowiednikami, co doprowadziło do powstania tak zwanego chimerycznego przeciwciała. Sekwencje ludzkich genów typowo pobierano z łańcucha lekkiego kappa i łańcucha ciężkiego IgG1. Wybrano podklasę IgG1, ponieważ jest ona najbardziej skuteczna w aktywacji dopełniacza i cytotoksycznych komórek efektorowych. Dodatkową korzyścią jest zastąpienie około dwóch trzecich cząsteczki ludzkim białkiem, dzięki czemu immunogenność uzyskanej cząsteczki została zmniejszona, co umożliwiło wydłużenie okresu półtrwania w surowicy i wielokrotne zastosowanie. Udoskonaleniem tej strategii było zmodyfikowanie humanizowanych przeciwciał poprzez przeszczepienie mysiego CDR do ludzkich przeciwciał, w wyniku czego powstała cząsteczka w około 95% pochodzenia ludzkiego. Dalszy rozwój doprowadził do produkcji w pełni ludzkich przeciwciał [4].

Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym, które zostało zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), był muromonab-CD3, który był stosowany jako lek zapobiegający odrzuceniu przeszczepów [12]. Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym, które okazało się skuteczne w leczeniu guzów litych, był trastuzumab [13].

Klasyfikacja i rodzaje mAb

Istnieją cztery rodzaje przeciwciał wymienione poniżej (ich pogładowa budowa przedstawiona jest na Rycinie nr 1):



Rycina nr 1. Pogładowa budowa czterech rodzajów przeciwciał monoklonalnych. Fab – fragment wiążący antygen, V_H – część zmienna łańcucha ciężkiego, V_L – część zmienna łańcucha lekkiego, C_H – część stała łańcucha ciężkiego, C_L – część stała łańcucha lekkiego, F_C – fragment krystalizujący.

Mysie

Pierwszym odkrytym i reprodukowanym mAb było mysie przeciwciało monoklonalne. Ten typ mAb powstaje w wyniku pobrania limfocytów B ze śledziony myszy, a następnie fuzji z nieśmiertelną linią komórek szpiczaka pozbawioną genu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPTR) [14]. Wszystkie te mAb są identyfikowane nazwą kończąca się na -omab (tj. blinatumomab, kapromab). Reakcje alergiczne są powszechne w przypadku stosowania u ludzi i często prowadzą do indukcji przeciwciał przeciwko tym lekom. Mysie mAb mają również krótki okres półtrwania, z powodu stosunkowo słabego wiązania z ludzkim FcRn (noworodkowy receptor Fc) [15]. Ich zastosowanie w onkologii może być ograniczone, ponieważ są „stosunkowo słabymi rekruterami funkcji efektorowej, zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej i cytotoksyczności zależnej od dopełniacza”, czyli funkcji niezbędnych do zniszczenia nowotworu.

Chimeryczne

Chimeryczne mAb wykorzystują region zmienny specyficzny dla mysiego antygeny, ale pozostałe łańcuchy ciężkie i lekkie są ludzkie. Dokonano tego za pomocą technik inżynierii genetycznej, co dało mAb, które są w przybliżeniu 65% ludzkie i 35% mysie [15]. Chimeryczne mAb są identyfikowane z nazwami kończącymi się na -ksymab (tj. rytuksymab, infliksymab, cetuksymab). W porównaniu z ich mysimi odpowiednikami, te mAb „wykazują wydłużony okres półtrwania u ludzi i wykazują zmniejszoną immunogenność, niemniej jednak skłonność chimerycznych mAb do indukowania przeciwciał przeciwleukowych jest nadal znaczna” [15].

Humanizowane

Humanizowane mAb to takie w których tylko rejony hiperzmienne są pochodzenia mysiego. Częsteczki tych przeciwciał są pochodzenia ludzkiego w około 95%. Skutkuje to zmniejszeniem produkcji przeciwciał przeciwleukowych. Jednak proces tworzenia tych cząsteczek jest żmudny i ma ograniczenia. Te mAb są identyfikowane z nazwami kończącymi się na -zumab (tj. trastuzumab, alemtuzumab, bewacyzumab).

Ludzkie

Wraz z rozwojem nowej technologii udało się stworzyć w pełni ludzkie mAb. Są one tworzone przy użyciu zwierząt posiadających ludzkie geny Ig. Transgeny te obejmują części regionów zmiennych, które umożliwiają rekombinację ludzkich przeciwciał [16]. Inaktywowano własne endogenne geny Ig zwierzęcia, umożliwiając wytworzenie w pełni ludzkich mAb. Te mAb są mniej antygenowe i lepiej tolerowane w porównaniu z innymi klasami mAb. Ponadto wydaje się, że pozostają obecne w krążeniu dłużej w porównaniu z innymi klasami [15]. Te mAb są identyfikowane z nazwami kończącymi się na -umab (tj. Ofatumumab, daratumumab, denosumab).

Istnieją trzy typy mAb, które zależą od sposobu ich modyfikacji: nieskoniugowane lub nagie, skoniugowane i biswoiste.

Nieskoniugowane mAb

Nieskoniugowane lub „nagie” mAb to te przeciwciała, które działają samodzielnie. Są najczęściej stosowane w leczeniu raka. W większości przypadków cząsteczki te przyczepiają się do antygenów na komórkach nowotworowych, mAb przyciąga komórki odpornościowe i pomaga we wzmacnianiu rozpoznawania komórek rakowych przez układ odpornościowy, prowadząc do zwiększonej apoptozy [16]. Innym mechanizmem jest celowanie w punkty kontrolne układu odpornościowego, podczas gdy inne niesprężone mAb blokują antygeny na nowotworach, które pomagają im w ekspansji i proliferacji [16].

Skoniugowane mAb

Gdy mAb łączy się ze środkiem chemioterapeutycznym lub z cząstką radioaktywną, określa się je jako sprężone przeciwciało monoklonalne. MAb służy jako mechanizm dostarczania chemioterapii lub cząsteczki radioaktywnej, krążącej w ciele pacjenta, aż do znalezienia zamierzonego antygeny docelowego [16]. Metoda ta pomaga zminimalizować uszkodzenia normalnych komórek przez środki chemioterapeutyczne lub cząsteczki radioaktywne przyłączone do mAb.

Bispecyficzne mAb

Ten unikalny typ mAb jest połączeniem dwóch różnych mAb, co pozwala na przyłączenie się do dwóch różnych antygenów w tym samym czasie. Jednym celem jest białko znajdujące się na komórkach rakowych, a drugim celem jest białko znajdujące się w komórkach odpornościowych. Ta kombinacja pozwala na połączenie komórek odpornościowych i komórek rakowych w nadziei na wywołanie zwiększonej odpowiedzi immunologicznej i zniszczenie komórek rakowych [16].

W poniższej tabeli (Tabela nr 1) przedstawiono spis wybranych przeciwciał używanych w leczeniu pacjentów z nowotworami.

Przeciw ciało monoklonalne	Zastosowanie w leczeniu	Mechanizm działania	Sposób podania	Efekty uboczne
Alemtuzumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [17]	Przewlekła białaczka limfocytowa z limfocytów B	Wiąże się z antygenem CD52, który znajduje się głównie na powierzchni limfocytów T i limfocytów B	i.v. rozpocząć od dawki 3 mg przez 2 godziny dziennie; dawka może być zwiększono do 30 mg trzy razy w tygodniu w zależności od tolerancji, zalecana premedykacja z glikokortykosteroidu, leku przeciwhistaminowego i paracetamolu	Ból głowy, zmęczenie, wysypka, choroby tarczycy, nudności, limfocytopenia, rozwój przeciwciał, niedobory odporności, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, reakcje związane z infuzją
Atezolizumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ nieskoniugowane [18]	miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak urotelialny, miejscowo zaawansowany lub rozsiały niedrobnokomórkowy rak płuc, drobnokomórkowy rak płuc, rak wątrobowokomórkowy, potrójnie ujemny rak piersi	P/ciało skierowane przeciwko PD-L1	i.v. 840 mg co 2 tygodnie, 1680 mg co cztery tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie w zależności od wskazania, pierwsze podanie 60 min, jeśli dobrze tolerowane kolejne 30 min	zmęczenie, zmniejszony apetyt, nudności i infekcje, zakażenie dróg moczowych
Bevacizumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [19]	Mnogie raki guzów litych (rak piersi, szyjki macicy, jelita grubego, gęzki, płuca, jajnika, raka nerkowokomórkowego, pierwotnej otrzewnej, jajowodu)	Wiąże się z VEGF i zapobiega wiązaniu się z jego receptorami	i.v.; podawać 5–15 mg / kg co 2-3 tygodnie w zależności od typu nowotworu	Perforacje żołądkowo-jelitów, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, ból głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, krwotok, leukopenia, zakażenie górnych dróg oddechowych, duszność, reakcje związane z infuzją
Blinatumomab Klasyfikacja: p/ciało mysie Typ: bi-specyficzny [20]	Nawrotowa lub oporna na leczenie ALL z ujemnym chromosomem Philadelphia	Wiąże się z CD19 na prekursorowych komórkach B i z CD3 na powierzchni komórek T.	i.v. ciągle przez 28 dni; podawać dożylnie 5-28 mcg na dobę w zależności od wagi i cyklu. Premedykacja z glikokortykosteroidu i paracetamolu, pacjenci powinni być hospitalizowani przez pierwsze 9 dni pierwszego cyklu i pierwsze 2 dni drugiego cyklu.	Obrzęk, nadciśnienie, neurotoksyczność, ból głowy, wysypka, hipokaliemia, nudności, wymioty, ból brzucha, pancytopenia, gorączka neutropeniczna, gorączka, podwyższona aktywność ALAT, reakcje związane z infuzją
Brentuximab vedotin Klasyfikacja: p/ciało chimeryczne Typ: sprzężony [21]	Nawrotowy lub oporny chłoniak Hodgkina; ogólnoustrojowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek; Ziarniak grzybiasty CD30 (+) (NHL)	Celuje w antygen CD30 i dostarcza lek o nazwie MMAE	i.v.; zalecana dawka to 1,8 mg/kg mc. do 180 mg, przez 30 minut co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek	Neuropatia obwodowa, zmęczenie, wysypka, toksyczność ze strony przewodu pokarmowego, neutropenia, niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel, gorączka, reakcje związane z infuzją
Cetuxymab Klasyfikacja: p/ciało chimeryczne Typ: nieskoniugowany [22]	Rak jelita grubego; nowotwory głowy i szyi	Blokuje wiązanie ligandów z EGFR	i.v.; 250-500mg/m2 pc. w postaci 120-minutowego wlewu dożylnego, kolejne wlewy 60 min, zalecana premedykacja lekiem przeciwhistaminowym	Zmęczenie, ból, neuropatia obwodowa, ból głowy, bezsenność, utrata masy ciała, zatrudnia skórne, zaburzenia elektrolitowe, toksyczność przewodu pokarmowego, podwyższone LFT, osłabienie, kaszel, duszność, gorączka, zapalenie gardła, reakcje związane z infuzją
Daratumumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowany [23]	Szpiczak mnogi	Wiąże się z CD38	i.v.; podawać 16 mg/kg mc. Częstotliwość podań zależna od schematu i cyklu, premedykacja z glikokortykosteroidu, paracetamolu i leku przeciwhistaminowego	Zmęczenie, nudności, limfocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, ból pleców, kaszel, gorączka,
Denosumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowany [24]	Przerzuty do kości	Wiąże się z RANKL i blokuje jego interakcję z RANK	s.c.; podawać 120 mg co 4 tygodnie, zalecane monitorowanie poziomu wapnia.	Martwica kości szczęki, hipokalcemia, hipofosfatemia, duszność,

<p>Dinituzumab Klasyfikacja: p/ciało chimeryczne Typ: nieskoniugowany [25]</p>	Neuroblastoma (nerwiak zarodkowy)	Wiąże się z GD2 na komórkach nerwiaka niedojrzałego, powodując lizę komórek	i.v.; podawać 17,5 mg/m ² pc. przez 10-20 godzin przez 4 kolejne dni do 5 cykli. Premedykacja przeciwbólowa w tym dożylny opioid, przeciwymiotna, przeciwgorączkowa i przeciwhistaminowa	Niedociśnienie, zespół przesiąkania włośniczek, bóle neuropatyczny, pokrzywka, zaburzenia równowagi elektrolitowej, wymioty, biegunka, pancytopenia, ciężkie reakcje związane z infuzją, gorączka, niedotlenienie
<p>Elotuzumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [26]</p>	Szpiczak mnogi	Wiąże się z SLAMF7 na komórkach szpiczaka i aktywuje cytotoksyczność komórek NK	i.v.; podawać 10 mg / kg mc. co tydzień przez pierwsze 2 28dniowe cykle, następnie co 4 tygodnie 20 mg/kg mc. Premedykacja przeciwhistaminowa H1 i H2, paracetamol i glikokortykosteroid	Zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, kaszel, ból głowy, biegunka, zmęczenie, gorączka, reakcje związane z infuzją
<p>Gemtuzumab ozogamycyna Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: sprzężony [27]</p>	CD33 (+) AML	Wiąże się z CD33 na komórkach białaczkowych i dostarcza czynnik cytotoksyczny	i.v.; podawać 3mg/m ² pc. do maksymalnej dawki 5 mg, przez 2 godziny. Premedykacja paracetamolem i lekiem przeciwhistaminowym	Mielosupresja, ból brzucha, jadłowstręt, gorączka, dreszcze, zaparcia, biegunka, duszność, zapalenie przełyku, ból głowy, infekcje, nudności, zapalenie błon śluzowych, wymioty, osłabienie, reakcja związana z infuzją
<p>Inotuzumab ozogamycyna Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: sprzężony [28]</p>	Nawrotowa lub oporna na leczenie ALL z prekursorów limfocytów B u dorosłych z ekspresją genu CD22	Wiąże się z CD22 i dostarcza czynnik cytotoksyczny do komórki rakowej	i.v.; podawać w ciągu 1 godziny, 0,5-0,8 mg/m ² pc. w dniu 1,8,15 cyklu 21-28 dniowego, do maksymalnie 6 cykli. Premedykacja glikokortykosteroidem, paracetamolem i lekiem przeciwhistaminowym	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje związane z infuzją, wydłużenie odstępu QT, toksyczność dla zarodka i płodu, toksyczność wątroby, zmęczenie, reakcje związane z infuzją
<p>Iplimumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowane [29]</p>	Czerniak, rak nerkowokomórkowy, niedrobnokomórkowy rak płuc, z przerzutami lub u nie leczonych wcześniej	Wpływa na aktywność komórek T, przylączając się do CTLA-4 i blokując jego aktywność.	i.v. 1-3 mg/kg mc w zależności od wskazania i schematu	Ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, biegunka, gorączka, trudności w oddychaniu, problemy z oddawaniem moczu, zapalenie jelita grubego, ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna, paraliż ruchowy, miastenia, aktywacja i proliferacja limfocytów T
<p>Moxetumomab pasudotox Klasyfikacja: p/ciało mysie Typ: sprzężony [30]</p>	Nawrotowa lub oporna białaczka włośniczkowa	Wiąże się z CD22 i uwalnia egzotoksynę A Pseudomonas do komórki rakowej	i.v.; podawać 0,04 mg / kg mc. w 1., 3. i 5. dniu każdego 28-dniowego cyklu, maksymalnie 6 cykli	Zespół przesiąkania włośniczek, zespół hemolityczno-mocznicy, reakcje związane z infuzją, obrzęki obwodowe, nudności, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, zaparcia, niedokrwistość, biegunka, nadciśnienie, gorączka neutropeniczna, podwyższone stężenie kreatyniny, aktywność ALAT i ASPAT i bilirubina, hypoalbuminemia, hipomagnezemia, zmniejszenie liczby płytek krwi, hiperurykemia
<p>Necitumumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowane [31]</p>	Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuc z ekspresją genu EGFR	Wiąże się z EGFR i zapobiega jego wiązaniu z ligandami	i.v.; 800 mg w ciągu 60 min. w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu	Toksyczność skórna, wysypka, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, wymioty, reakcje związane z infuzją
<p>Nivolumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowane [32]</p>	czerniak, rak płuc, rak nerkowokomórkowy, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi, rak okrężnicy i rak wątroby, rak urotelialny	łączy się z PD-1	i.v. 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 min lub 480 co 4 tygodnie w ciągu 60 min, w terapii skojarzonej z ipilimumabem 1-3 mg/kg mc.	Zmęczenie, wysypka i swędzenie, kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, obrzęki obwodowe, arytmia komorowa, zapalenie tęczówki, zawroty głowy, neuropatia obwodowa i czuciowa, złuszczenie się skóry, rumień wielopostaciowy, bielactwo

				i łuszczyca, ciężkie zapalenie płuc, okrężnicy, wątroby, nerek, niedoczynność i nadczynność tarczycy,
Obinutuzumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [33]	Przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak grudkowy	Wiąże się z CD20, ostatecznie prowadząc do śmierci komórki	i.v.; 100 mg C1D1, 900mg C1D2, następnie 1000mg dzień 8 i 15 cyklu pierwszego i każdy 1 dzień kolejnego 28-dniowego cyklu, do 6 cykli. Premedykacja glikokortykosteroidem, paracetamolem i lekiem przeciwhistaminowym	Hipofosfatemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiponatremia, hypoalbuminemia, leukopenia, podwyższone LFT, niedokrwiłość, zakażenia, zmniejszony klirens kreatyniny, kaszel, reakcje związane z wlewem
Ofatumumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowany [34]	Nieleczona wcześniej CLL nawrotowa / oporna CLL	Wiąże się z antygenem CD20 na komórkach B.	i.v.; 300-2000mg dawka zależy od stadium i historii leczenia. Premedykacja glikokortykosteroidem, paracetamolem i lekiem przeciwhistaminowym	Neutropenia, zakażenie, zapalenie płuc, reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B, reakcje związane z infuzją
Olaratumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowany [35]	Mięsak	Wiąże się z PDGFR, blokując go	i.v.; podawać w dawce 15 mg/kg mc. przez 60 minut w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu. Premedykacja glikokortykosteroidem i lekiem przeciwhistaminowym	Zmęczenie, neuropatia, łysienie, nudności, zapalenie błon śluzowych, wymioty, biegunka, ból brzucha, jadłowstręt, bóle mięśniowo-szkieletowe, neutropenia, hiperglikemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, reakcje związane z infuzją
Panitumumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowany [36]	Rak jelita grubego	Blokuje wiązanie ligandów z EGFR	i.v.; podawać 6 mg/kg mc. co 14 dni.	Zmęczenie, toksyczność skórna (bardzo często), toksyczność oczna, nudności, biegunka, wymioty, duszność, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe choroby płuc, reakcje związane z infuzją
Pembrolizumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [37]	Czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak nerkowokomórkowy, rak jelita grubego	p/ciało przeciwko PD-1	i.v.; 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni we wlewie trwającym 30 min	Zmęczenie, wysypka i swędzenie, biegunka, nudności, bóle stawów, ciężkie zapalenie płuc, okrężnicy, wątroby, nerek, niedoczynność i nadczynność tarczycy, cukrzyca autoimmunologiczna,
Pertuzumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [38]	Rak piersi	Celuje w białko HER2 na komórkach raka piersi	i.v.; początkowa dawka 840 mg przez 60 minut, następnie 420 mg co 3 tygodnie	Oslabienie, bóle mięśni, neutropenia, niedokrwiłość, biegunka, nudności, wymioty, łysienie, wysypka, zmęczenie, ból głowy, dysfunkcja lewej komory serca, reakcje związane z infuzją
Ramucirumab Klasyfikacja: p/ciało ludzkie Typ: nieskoniugowany [39]	Rak jelita grubego; rak płuc; rak żołądka	Wiąże się z VEGFR2 i zapobiega wiązaniu ligandów	i.v.; podawać 8-10 mg/kg mc. przez 60 minut; harmonogram jest specyficzny dla typu raka. Premedykacja lekiem przeciwhistaminowym	Nadciśnienie tętnicze, białkomocz, reakcje związane z infuzją
Rituksymab Klasyfikacja: p/ciało chimeryczne Typ: nieskoniugowany [40]	CLL, NHL	Wiąże się z antygenem CD20	i.v.; 375-500 mg/m ² dawkowanie zależne od choroby i cyklu. Premedykacja paracetamolem i lekiem przeciwhistaminowym	Zmęczenie, dreszcze, neuropatia, nudności, limfocytopenia, niedokrwiłość, zakażenie, osłabienie, reakcje związane z infuzją, zespół rozpadu guza
Trastuzumab + emtanzyna Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: sprzężony [41]	HER2-dodatni rak piersi z przerzutami	Działa poprzez HER2 i dostarcza DM-1 do komórek rakowych	i.v. Podawać 3,6 mg / kg co 21 dni	Zmęczenie, ból głowy, neuropatia obwodowa, pancytopenia, toksyczność ze strony przewodu pokarmowego, hipokaliemia, krwotok, podwyższony LFT, bóle mięśni, krwawienie z nosa, reakcje związane z infuzją

Trastuzumab Klasyfikacja: p/ciało humanizowane Typ: nieskoniugowany [42]	Rak piersi, rak żołądka	Działa na białko HER2 i hamuje wzrost i proliferację komórek rakowych	i.v.; 2-8 mg / kg mc. w zależności od schematu i cyklu	Zmniejszona LVEF, ból, dreszcze, ból głowy, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, osłabienie, kaszel, duszność, gorączka, reakcje związane z infuzją
Y-ibritumomab tiuxetan Klasyfikacja: p/ciało mysie Typ: radioimmunoterapia / sprzężona [43]	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak grudkowy z limfocytów B lub chłoniak grudkowy o niskim stopniu złośliwości u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu	Wiąże się z antygenem CD20 znajdującym się na komórkach B, umożliwiając promieniowanie z przyłączonego izotopu zniszczenie komórek rakowych i tych znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie	i.v.; 11-15 Mbq/kg mc. do maksymalnej dawki 1200MBq, podawany w określonej sekwencji, która zawiera „pretargetowanie” tkanek przy pomocy rituximabu,	Toksyczność hematologiczna, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności, ból brzucha, osłabienie, kaszel, biegunka, gorączka, wtórna białaczka, ciężkie reakcje związane z infuzją, ciężkie reakcje skórne i śluzówkowo-skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, zapalenie skóry)

Tabela 1. Wybrane przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu nowotworów.

ALL - (acute lymphoblastic leukemia) ostra białaczka limfoblastyczna; **ALAT** - aminotransferaza alaninowa; **ASPAT** - aminotransferaza asparaginowa; **CLL** - (chronic lymphocytic leukemia) przewlekła białaczka limfatyczna; **CTLA-4** - białko kontrolujące aktywność komórek T; **EGFR** - (epidermal growth factor receptor) receptor naskórkowego czynnika wzrostu; **GD2** - disialogangliozyd 2; **HER2** - (human epidermal growth factor receptor 2) receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; **LFT** - (liver function tests) parametry wątrobowe; **LVEF** - (left ventricle ejection fraction) frakcja wyrzutowa lewej komory serca; **MMAE** - monometylo-aurystatyna E; **NHL** - (non-Hodgkin lymphoma) chłoniak nieziarniczy; **PD-L1** - (programmed death-ligand 1) ligand 1 zaprogramowanej śmierci; **PDGFR** - (platelet-derived growth factor receptor) receptor płytkowego czynnika wzrostu; **RANKL** - (receptor activator for nuclear factor κ B ligand) ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B; **RANK** - (receptor activator for nuclear factor κ B) aktywator receptora jądrowego czynnika κ B; **SLAMF7** - antygen powierzchniowy CD319; **VEGF** - (vascular endothelial growth factor) czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; **VEGFR2** – receptor VEGF;

Podsumowanie

Przeciwciała monoklonalne oferują alternatywne leczenie dla pacjentów z nowotworami, u których standardowa chemioterapia nie powiodła się lub nastąpiła po niej progresja. Odkrycie tych cząsteczek zrewolucjonizowało walkę z rakiem, umożliwiając bardziej bezpośrednie podejście do uśmiercania komórek nowotworowych poprzez celowanie w specyficzne antygeny na tych komórkach. Badania kliniczne kontynuują poszukiwanie nowych antygenów charakterystycznych dla komórek nowotworowych, które mogą być celem, w nadziei na odkrycie „magicznych pocisków”, które całkowicie wyeliminują nowotwory. Chociaż powiązane z nimi skutki uboczne są łagodniejsze niż w przypadku tradycyjnej chemioterapii, środki te nadal mogą stanowić istotne zagrożenie dla pacjentów.

Przypisy.

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*.
2. Mathers, C. D. (2020). History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Archives of Public Health*, 78(1), 1-13.
3. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*.
4. Stern, M., & Herrmann, R. (2005). Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Critical reviews in oncology/hematology*, 54(1), 11-29.
5. Hericourt, J., & Richet, C. H. (1895). De la serotherapie dans le traitement du cancer. *CR Acad Sci*, 121, 567-9.
6. Porter, R. R. (1967). The structure of antibodies. *Scientific American*, 217(4), 81-93.
7. Waxdal, M. J., Konigsberg, W. H., & Edelman, G. M. (1968). The covalent structure of a human γ G-immunoglobulin. III. Arrangement of the cyanogen bromide fragments. *Biochemistry*, 7(5), 1967-1972.
8. Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *nature*, 256(5517), 495-497.
9. Nadler, L. M., Stashenko, P., Hardy, R., Kaplan, W. D., Button, L. N., Kufe, D. W., ... & Schlossman, S. F. (1980). Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer research*, 40(9), 3147-3154.
10. Ritz, J., & Schlossman, S. F. (1982). Utilization of monoclonal antibodies in the treatment of leukemia and lymphoma.
11. Miller, R. A., Maloney, D. G., Warnke, R., & Levy, R. (1982). Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *New England Journal of Medicine*, 306(9), 517-522.
12. Kaunitz, J. D. (2017). Development of monoclonal antibodies: the dawn of mAb rule. *Digestive diseases and sciences*, 62(4), 831-832.
13. Shepard, H. M., Phillips, G. L., Thanos, C. D., & Feldmann, M. (2017). Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical medicine*, 17(3), 220.
14. Liu, J. K. (2014). The history of monoclonal antibody development—progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of medicine and surgery*, 3(4), 113-116.
15. Buss, N. A., Henderson, S. J., McFarlane, M., Shenton, J. M., & De Haan, L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Current opinion in pharmacology*, 12(5), 615-622.
16. Merino, A. G. (2011). Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurología (English Edition)*, 26(5), 301-306.
17. Demko, S., Summers, J., Keegan, P., & Pazdur, R. (2008). FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *The Oncologist*, 13(2), 167-174.
18. Ning, Y. M., Suzman, D., Maher, V. E., Zhang, L., Tang, S., Ricks, T., ... & Pazdur, R. (2017). FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. *The oncologist*, 22(6), 743.
19. Cohen, M. H., Shen, Y. L., Keegan, P., & Pazdur, R. (2009). FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin®) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *The oncologist*, 14(11), 1131-1138.
20. Przepiorka, D., Ko, C. W., Deisseroth, A., Yancey, C. L., Candau-Chacon, R., Chiu, H. J., ... & Pazdur, R. (2015). FDA approval: blinatumomab. *Clinical Cancer Research*, 21(18), 4035-4039.
21. Richardson, N. C., Kasamon, Y. L., Chen, H., de Claro, R. A., Ye, J., Blumenthal, G. M., ... & Pazdur, R. (2019). FDA approval summary: brentuximab vedotin in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma. *The oncologist*, 24(5), e180.
22. Graham, J., Muhsin, M., & Kirkpatrick, P. (2004). Cetuximab. *Nature reviews Drug discovery*, 3(7).
23. Bhatnagar, V., Gormley, N. J., Luo, L., Shen, Y. L., Sridhara, R., Subramaniam, S., ... & Pazdur, R. (2017). FDA approval summary: daratumumab for treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *The oncologist*, 22(11), 1347.
24. Zaheer, S., LeBoff, M., & Lewiecki, E. M. (2015). Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(3), 461-470.
25. Dhillon, S. (2015). Dinutuximab: first global approval. *Drugs*, 75(8), 923-927.
26. Gormley, N. J., Ko, C. W., Deisseroth, A., Nie, L., Kaminskas, E., Kormanik, N., ... & Pazdur, R. (2017). FDA drug approval: elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, 23(22), 6759-6763.
27. Jen, E. Y., Ko, C. W., Lee, J. E., Del Valle, P. L., Aydanian, A., Jewell, C., ... & Pazdur, R. (2018). FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia. *Clinical cancer research*, 24(14), 3242-3246.
28. Jen, E. Y., Ko, C. W., Lee, J. E., Del Valle, P. L., Aydanian, A., Jewell, C., ... & Pazdur, R. (2018). FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia. *Clinical cancer research*, 24(14), 3242-3246.
29. Sondak, V. K., Smalley, K. S., Kudchadkar, R., Gripon, S., & Kirkpatrick, P. (2011). Ipilimumab. *Nature reviews Drug discovery*, 10(6), 411-412.
30. Dhillon, S. (2018). Moxetumomab pasudotox: first global approval. *Drugs*, 78(16), 1763-1767.
31. Garnock-Jones, K. P. (2016). Necitumumab: First global approval. *Drugs*, 76(2), 283-289.
32. Kazandjian, D., Suzman, D. L., Blumenthal, G., Mushti, S., He, K., Libeg, M., ... & Pazdur, R. (2016). FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *The oncologist*, 21(5), 634.
33. Cameron, F., & McCormack, P. L. (2014). Obinutuzumab: first global approval. *Drugs*, 74(1), 147-154.

34. Lemery, S. J., Zhang, J., Rothmann, M. D., Yang, J., Earp, J., Zhao, H., ... & Pazdur, R. (2010). US Food and Drug Administration approval: ofatumumab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. *Clinical Cancer Research*, 16(17), 4331-4338.
35. Shirley, M. (2017). Olaratumab: first global approval. *Drugs*, 77(1), 107-112.
36. Giusti, R. M., Shastri, K. A., Cohen, M. H., Keegan, P., & Pazdur, R. (2007). FDA drug approval summary: Panitumumab (Vectibix™). *The oncologist*, 12(5), 577-583.
37. Sul, J., Blumenthal, G. M., Jiang, X., He, K., Keegan, P., & Pazdur, R. (2016). FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. *The oncologist*, 21(5), 643.
38. Amiri-Kordestani, L., Wedam, S., Zhang, L., Tang, S., Tilley, A., Ibrahim, A., ... & Cortazar, P. (2014). First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(21), 5359-5364.
39. Casak, S. J., Fashoyin-Aje, I., Lemery, S. J., Zhang, L., Jin, R., Li, H., ... & Pazdur, R. (2015). FDA approval summary: ramucirumab for gastric cancer. *Clinical Cancer Research*, 21(15), 3372-3376.
40. Leget, G. A., & Czuczman, M. S. (1998). Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. *Current opinion in oncology*, 10(6), 548-551.
41. Amiri-Kordestani, L., Blumenthal, G. M., Xu, Q. C., Zhang, L., Tang, S. W., Ha, L., ... & Cortazar, P. (2014). FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(17), 4436-4441.
42. Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *New England journal of medicine*, 357(1), 39-51.
43. Davies, A. J. (2007). Radioimmunotherapy for B-cell lymphoma: Y 90 ibritumomab tiuxetan and I 131 tositumomab. *Oncogene*, 26(25), 3614-3628.