

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z oddziałem Analityki Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego**

**Działania niepożądane przeciwnowotworowej terapii
celowanej i immunoterapii**

mgr farm. Elżbieta Niedziałek

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: dr n. farm. Monika Wróbel
Specjalista farmacji klinicznej

Wrocław 2025r.

Spis treści

Słownik użytych skrótów	3
Wstęp.....	5
1. Działania niepożądane terapii celowanej i immunoterapii	6
2. Działania niepożądane leków celowanych	8
2.1. Inhibitory wzrostu komórek nowotworowych.....	8
2.2. Inhibitory kinazy serynowo-treoninowej i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami.....	9
2.3. Inhibitory PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy).....	10
2.4. Inhibitory angiogenezy	10
2.5. Przeciwciała monoklonalne (MoAb)	11
2.6. Koniugaty przeciwciało–lek (ADC)	11
3. Działania niepożądane immunoterapii.....	13
3.1. Inhibitory punktów kontrolnych	14
3.2. Adoptywne terapie komórkowe	14
3.3. Przeciwciała bispecyficzne (BsAbs).....	15
3.4. Szczepionki przeciwnowotworowe	15
3.5. Cytokiny.....	16
4. Ogólne zasady postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych..	18
5. Sposoby pokonywania oporności nowotworów	22
6. Podsumowanie	24
7. Piśmiennictwo.....	25

Słownik użytych skrótów

ACT (ang. Adoptive Cell Therapy) - Adoptywna terapia komórkowa
ADC (ang. Antibody Drug Conjugate) - Koniugat przeciwciało-lek
ALK (ang. Anaplastic Lymphoma Kinase) - Kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALL (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia) - Ostra białaczka limfoblastyczna
AML (ang. Acute Myeloid Leukemia) - Ostra białaczka szpikowa
AT2 – (ang. Angiotensin II Type 2 Receptor) – receptor angiotensyny II typu 2
BCC (ang. Basal Cell Carcinoma) - Rak podstawnokomórkowy
BCG (ang. Bacillus Calmette-Guerin) - Szczepionka BCG
Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2) – białko antyapoptotyczne Bcl-2
BCMA (ang. B-Cell Maturation Antigen) - Antygen dojrzewania limfocytów B
BTK (ang. Bruton's tyrosine kinase – Kinaza Brutona
BsAb (ang. Bispecific antibody) - Przeciwciało dwuswoiste
BRAF (ang. B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) - Kinaza BRAF
BRCA (ang. Breast Cancer gene (BRCA1/BRCA2)) - Geny BRCA
CAR-T (ang. Chimeric Antigen Receptor) – Chimeryczny Receptor Antygenowy
T-Cell Therapy - Terapia chimerycznym receptorem antygenowym limfocyty T
CDK4/6 (ang. cyclin-dependent kinase 4/6) – Cyklinozależna kinaza 4/6
CLL (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia) - Przewlekła białaczka limfocytowa
CRC (ang. Colorectal Cancer) - Rak jelita grubego
CRS (ang. Cytokine Release Syndrome) - Zespół uwalniania cytokin
CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) - Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
CTLA-4 (ang. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) - Antygen związany z limfocytami T cytotoksycznymi
ECM – (eng. Extracellular Matrix) – Macierz zewnątrzkomórkowa
EGFR (eng. Epidermal Growth Factor Receptor) - Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
FLT3 (ang. Fms-like tyrosine kinase 3) – Kinaza tyrozynowa FLT3
GPX4 (ang. Glutathione Peroxidase 4) - Peroksydaza glutationowa
GSH/GSSG (ang. Glutathione reduced/ oxidized) - Glutation zredukowany/ utleniony
HDAC (ang. histone deacetylase) – Deacetylaza histonowa
HER2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) - Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
ICI (ang. Immune Checkpoint Inhibitor) - Inhibitor punktu kontroli immunologicznej
ICANS (ang. Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity) –Zespół Neurotoksyczności komórek efektorowych układu odpornościowego
IDH2 (ang. Isocitrate Dehydrogenase 2) - Dehydrogenaza izocytrynianowa
IFN- α / IFN- β / IFN- γ (ang. Interferon) - Interferon- α , β , γ
ILD (ang. Interstitial Lung Disease) - Śródmiąższowa choroba płuc
IL-1 / IL-2 / IL-6 (ang. Interleukin 1/2/6) - Interleukina 1/2/6
irAE (ang. Immune-related Adverse Event) - Zdarzenia niepożądane związane z immunoterapią
JAK (ang. Janus kinase) – kinaza Janusowa

MAPK/ERK (ang. Mitogen Activated Protein Kinase/Extracellular Signal Regulated Kinase)
 – Kinaza białkowa aktywowana mitogenem/ Kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym
 mTOR (ang. Mammalian / Mechanistic Target of Rapamycin) - Mechaniczny/słaby cel rapamycyny 1
 NHL (ang. Non-Hodgkin Lymphoma) - Chłoniak nieziarniczy
 Nrf2 (ang. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)– Czynn timer jądrowy związany z erytroidem 2
 NSCLC (ang. Non-Small Cell Lung Cancer) - Niedrobnokomórkowy rak płuca
 PARP (ang. Poly(ADP-ribose) Polymerase) - Polimeraza poli(ADP-rybozy)
 PDGFR (ang. Platelet- Derived Growth Factor) – Płytkopochodny czynnik wzrostu
 PD-1/PD-L1 (ang. Programmed Death-1 / Programmed Death Ligand-1 Receptor) - ligand programowanej śmierci komórki
 PI3K (ang. Phosphatidylinositol 3-kinase – Kinaza fosfatydylinozytolu 3
 RCC (ang. Renal Cell Carcinoma) - Rak nerkowokomórkowy
 ROS (ang. Reactive Oxygen Species) - Reaktywne formy tlenu
 SLC7A11 – (ang. Solute Carrier Family 7 Member 11) – składnik transportera cysteiny /glutaminianu
 TAA (ang. Tumor-Associated Antigen) - Antygen związany z nowotworem
 TKI (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor) - Inhibitor kinazy tyrozynowej
 Trx (ang. Thioredoxin) - Tiorredoksyna
 TME (ang. Tumor Microenvironment) - Mikrośrodowisko guza
 TNF- α (ang. Tumor Necrosis Factor Alpha) - Czynn timer martwicy nowotworu alfa
 VEGF (eng. Vascular Endothelial Growth Factor) - Czynn timer wzrostu śródbłona naczyniowego

Wstęp

Obecnie istnieje wiele strategii leczenia nowotworów i badań nad poszukiwaniem coraz bardziej precyzyjnych oraz bezpieczniejszych rozwiązań w dziedzinie onkologii. Wybór postępowania terapeutycznego zależy między innymi od typu nowotworu, stopnia jego zaawansowania, stanu zdrowia pacjenta i chorób towarzyszących. Chemioterapia, radioterapia, terapia hormonalna, operacyjne usunięcie guza, terapia celowana, immunoterapia, terapia fotodynamiczna, przeszczep komórek macierzystych oraz ich skojarzenia należą do wiodących metod leczenia. Największy postęp w ciągu ostatnich lat obserwuje się w dwóch dziedzinach: terapii celowanej i immunoterapii [1,2,3,4].

Terapie celowane, zwane medycyną personalizowaną, polegają na optymalizacji i indywidualizacji leczenia na podstawie diagnozy pacjenta w zakresie zaburzeń molekularnych i genetycznych w komórkach nowotworowych. W ramach terapii personalizowanej stosuje się głównie drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz białkowych, inhibitory naprawy DNA nowotworu, przeciwciała monoklonalne i leki antyangiogenne. Ten rodzaj leczenia zaleca się najczęściej w raku płuca, przewlekłej białaczce szpikowej, raku wątrobowokomórkowym, raku nerki, raku jelita grubego, raku piersi, raku żołądka, w czerniaku, w niektórych typach chłoniaków. W celu zwiększenia skuteczności lub przełamania oporności nowotworu terapie celowane mogą być kojarzone z innymi metodami leczenia raka takimi jak: chemioterapia, chirurgia, immunoterapia lub inne terapie celowane [1,2].

Natomiast immunoterapia nie jest ukierunkowana na konkretny cel molekularny i w większości przypadków pełni rolę uzupełniającą do stosowanego standardowo leczenia. Nowotwory złośliwe mają zdolność unikania układu odpornościowego, namnażania się i dawania przerzutów. Celem immunoterapii jest uporządkowanie swoistości i pamięci adaptacyjnej układu odpornościowego pacjenta. Zastosowanie kliniczne aktualnie znajdują leki immunokompetentne z grupy: cytokin, przeciwciał monoklonalnych, koniugatów lek-przeciwciało, przeciwciał bispecyficznych, inhibitorów punktów kontrolnych oraz adoptywna terapia komórkowa (immunoterapia komórkowa) i szczepionki przeciwnowotworowe. Immunoterapia wpłynęła znacząco na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia w wybranych rodzajach nowotworów, takich jak: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, czerniak, rak pęcherza moczowego, rak endometrium [2].

Zarówno terapia celowana jak i immunoterapia nie są pozbawione ograniczeń, do których należą: działania niepożądane leków, oporność układu immunologicznego, zmienność

odpowiedzi chorego na zastosowane leki oraz brak biomarkerów predykcyjnych utrudniających kwalifikację do leczenia.

W pracy omówiono najważniejsze działania niepożądane terapii celowanej i immunoterapii, wybrane sposoby ich leczenia oraz kierunki terapeutyczne i badawcze dotyczące pokonywania oporności nowotworów.

1. Działania niepożądane terapii celowanej i immunoterapii

W porównaniu z klasyczną chemioterapią leczenie celowane i immunoterapia są mniej toksyczne oraz bardziej komfortowe dla pacjenta. Skutki uboczne charakterystyczne dla klasycznej chemioterapii, najczęściej nudności, wymioty, niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość, są związane z immunosupresją. Natomiast działania niepożądane terapii celowanych i immunoterapii są przede wszystkim wynikiem autoimmunizacji. Objawy łagodne terapii celowanych i immunoterapii są zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi, wysypką, zapaleniem błon śluzowych i supresją szpiku kostnego. Zdarzają się również ciężkie i zagrażające życiu powikłania wymagające hospitalizacji, takie jak niewydolność oddechowa, zespół uwalniania cytokin, encefalopatia, zaburzenia świadomości, drgawki, zapalenie jelita grubego, ciężka biegunka, zaburzenia endokrynologiczne, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego, nadciśnienie i zastoinowa niewydolność serca. Działania niepożądane terapii celowanych, których wystąpienie może niepokoić pacjenta i wymaga kontaktu z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką dotyczą nieprawidłowych wyników morfologii krwi, objawów infekcji przebiegających z gorączką, występowania siniaków, krwawienia, kaszlu, świstów oddechowych, braku tchu, przyspieszonego oddechu i/lub bicia serca, bólu lub obrzęku kończyny, bólu w klatce piersiowej, zażółcenia skóry lub białkówki oczu, ciemnego zabarwienia moczu, bólu po prawej stronie okolicy żołądka, zmęczenia, nudności i wymiotów. Znajomość patofizjologii i leczenia zagrażających życiu powikłań jest kluczowa dla pracy medycznych zespołów interdyscyplinarnych w oddziałach szpitalnych [5]. Dodatkowo skojarzone leczenie niesie ze sobą ryzyko skumulowanych skutków ubocznych. Porównanie działań niepożądanych i częstości ich występowania na przykładzie skojarzonego leczenia (olaparyb + durwalumab) dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela nr 1. Działania niepożądane terapii celowanej i immunoterapii na przykładzie skojarzonego leczenia (olaparyb + durwalumab) [6,7].

Działania niepożądane immunoterapii na przykładzie leku durwalumab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw PD-L1)	Działania niepożądane terapii celowanej na przykładzie leku olaparyb (inhibitor PARP)	Częstość występowania
· Zakażenia górnych dróg oddechowych · Niedoczynność tarczycy · Kaszel/kaszel mokry · Biegunka, ból brzucha · Wysypka, świąd · Artralgia · Gorączka, uczucie zmęczenia	· Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia · Zmniejszenie łaknienia · Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku · Kaszel, duszność · Wymioty, biegunka, nudności, · Niestrawność · Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)
· Zapalenie płuc, grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej · Nadczynność tarczycy · Zapalenie pęcherzyków płucnych, · Dysfonia · Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej · Nocne poty · Ból mięśni · Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria · Obrzęk tkanek obwodowych · Reakcja związana z infuzją	· Limfopenia, małopłytkowość · Zwiększenie aktywności aminotransferaz · Wysypka · Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi · Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)
· Zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy · Zapalenie mięśnia sercowego · Choroba śródmiąższowa płuc · Zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki · Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid · Zapalenie mięśni · Zapalenie nerek	· Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa · Nadwrażliwość · Zapalenie skóry · Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)/

Działania niepożądane immunoterapii na przykładzie leku durwalumab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw PD-L1)	Działania niepożądane terapii celowanej na przykładzie leku olaparyb (inhibitor PARP)	Częstość występowania
· Trombocytopenia o podłożu immunologicznym · Cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, moczówka prosta · Zapalenie błony naczyniowej oka · Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych · Nieinfekcyjne zapalenie mózgu · zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego · Zapalenie wielomięśniowe, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym · Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	· Obrzęk naczynioruchowy · Polekowe uszkodzenie wątroby · Rumień guzowaty	rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 osób) / częstość nieznana

2. Działania niepożądane leków celowanych

Niewątpliwą zaletą większości leków celowanych jest doustna postać farmaceutyczna, która eliminuje ryzyko powikłań związanych z podaniem pozajelitowym. Skutki uboczne terapii personalizowanej są związane przede wszystkim z celem molekularnym odpowiedzialnym za mechanizm działania danego leku, który polega na blokowaniu specyficznych cząsteczek lub szlaków komórkowych kluczowych dla wzrostu, podziału, angiogenezy i rozprzestrzeniania się nowotworu przy jednoczesnym oszczędzaniu zdrowych tkanek. W tej grupie leków można wyróżnić: inhibitory kinaz białkowych, inhibitory naprawy DNA, przeciwciała monoklonalnych, leki antyangiogenne [1,4].

2.1. Inhibitory wzrostu komórek nowotworowych

Inhibitory wzrostu komórek nowotworowych stanowią szeroką grupę substancji skierowanych przeciwko kinazom, czyli enzymom odpowiedzialnym za fosforylację białek, co zatrzymuje lub reguluje szlaki sygnałowe kontrolujące rozwój komórek raka. Głównymi modulatorami tych szlaków sygnałowych są białka regulatorowe o aktywności kinaz tyrozynowych. Kinazy tyrozynowe odpowiadają za transmisję zewnętrznego sygnału do wnętrza komórki oraz

regulują wiele procesów wewnątrzkomórkowych, takich jak: wzrost, różnicowanie, cykl komórkowy, ukształtowanie i adhezja komórek, sygnalizacja transbłonowa i wewnątrzkomórkowa, wymiana jonowa oraz aktywność niektórych neurotransmiterów [1,4].

Zaburzenie aktywności kinazy tyrozynowej, która między innymi wynika z mutacji genu naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), odgrywa patogenną rolę w niektórych nowotworach złośliwych, na przykład w niedrobnokomórkowym raku płuca. Najczęściej stosowanymi lekami z wyżej wymienionej grupy są inhibitory odwracalne EGFR (erlotynib i gefitynib) oraz inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji (afatynib), który zapewnia nieodwracalną blokadę osi sygnałowej od receptora EGFR, HER2 i HER4 [4]. Związane z tym leczeniem działania niepożądane o różnym nasileniu, najczęściej zmiany skórne, osłabienie, biegunka i hepatotoksyczność, obserwuje się u 70% pacjentów. Większość skutków ubocznych ma łagodny lub umiarkowany i odwracalny charakter. Rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym działaniem niepożądanym inhibitorów kinazy tyrozynowej jest śródmiąższowa choroba płuc (ILD) [4,8]. Wytyczne postępowania w przypadku toksyczności inhibitorów kinaz tyrozynowych obejmują regularne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta oraz wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych takich jak morfologia, próby wątrobowe, stężenie kreatyniny, ciśnienie tętnicze. W zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych zaleca się leczenie objawowe lub czasowe wstrzymanie terapii i redukcję dawki. W przypadku ciężkich powikłań konieczne może być trwałe odstawienie leku. Standardowo w przypadku wysypki zaleca się miejscowo glikokortykosteroidy, w biegunce nawodnienie i stosowanie loperamidu, przy nadciśnieniu tętniczym włączenie leków hipotensyjnych. Edukacja pacjenta i wczesna identyfikacja objawów niepożądanych stanowią kluczowy element skutecznego i bezpiecznego stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych [9].

2.2. Inhibitory kinazy serynowo-treoninowej i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami

Inhibitory kinazy serynowo-treoninowej BRAF (wemurafenib, dabrafenib) oraz inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami MEK1 i MEK2 (trametinib, kobimetynib) blokują elementy szlaku sygnałowego MAPK/ERK, który odpowiada za proliferację komórek nowotworowych. Leki te są szeroko stosowane w leczeniu czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi tych leków są gorączka, bóle stawów, wysypka, zmęczenie, fotouczulenie, łysienie oraz nadwrażliwość skórna. U części pacjentów może wystąpić kardiomiopatia lub nadciśnienie tętnicze [1].

Mimo wysokiej selektywności wobec komórek nowotworowych, leczenie inhibitorami kinaz białkowych niesie ze sobą ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów. Zjawisko to obserwowano szczególnie u pacjentów leczonych wemurafenibem i dabrafenibem, u których opisywano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry. Mechanizm ten tłumaczy się aktywacją mutacji RAS, która uruchamia nadmierną proliferację komórek w zdrowych tkankach [5,9].

2.3. Inhibitory PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy)

Inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb) hamują działanie enzymu biorącego udział w naprawie uszkodzeń DNA, prowadząc do kumulacji mutacji i śmierci komórek nowotworowych. Są standardowym leczeniem pacjentów między innymi z rakiem jajnika, piersi, prostaty i trzustki. Inhibitory PARP zostały zatwierdzone do stosowania u pacjentów ze specyficznymi dziedzicznymi wariantami patogennymi, w szczególności z homologicznymi szlakami naprawy rekombinacji, takimi jak geny BRCA1 i BRCA2. Inhibitory PARP mają kilka wspólnych działań niepożądanych ze względu na efekt klasy, w tym nudności, zmęczenie i niedokrwistość, ale istnieją również pewne znaczące różnice, prawdopodobnie spowodowane różnicami farmakologicznymi oraz efektami poza celem molekularnym. Może zaistnieć konieczność modyfikacji dawek wyjściowych w zależności od przepisywanego inhibitora PARP, w zależności od czynności nerek i wątroby oraz jednoczesnego przyjmowania innych leków. Zmniejszenie dawki niraparybu jest zalecane u pacjentów z liczbą płytek krwi $<150\,000/\mu\text{l}$ i/lub masą ciała $<77\text{ kg}$. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie olaparybem należy rozpocząć od zmniejszonej dawki 200 mg dwa razy na dobę, ale nie jest konieczne zmniejszenie dawki niraparybu [1,10].

2.4. Inhibitory angiogenezy

Inhibitory angiogenezy hamują szlak VEGF/VEGFR, ograniczając tworzenie nowych naczyń krwionośnych w guzie i utrudniając jego wzrost oraz przerzuty. Do tej grupy należą inhibitory czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) tj.: (bewacyzumab, ziv-aflibercept) oraz inhibitory czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGFR) tj.: sunitynib, sorafenib, pazopanib, kabozantynib, lenwatynib, aksytynib i regorafenib.

Najczęstsze działania niepożądane tych leków obejmują nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zespół ręka–stopa, biegunki, nudności i wymioty, zmęczenie, utratę apetytu i masy ciała, zaburzenia smaku oraz zaburzenia czynności tarczycy, a także ryzyko krwawień i problemy z gojeniem ran [2,9].

2.5. Przeciwciała monoklonalne (MoAb)

Przeciwciała monoklonalne (MoAb) należą do białek wiążących się ze specyficznymi antygenami na powierzchni komórek nowotworowych, prowadząc do ich zniszczenia lub zahamowania wzrostu. Do tych przeciwciał należy lek trastuzumab stosowany w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego. Najczęstsze działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych obejmują gorączkę, dreszcze, nudności, wysypkę, reakcje związane z wlewem oraz kardiotoxyczność [2].

2.6. Koniugaty przeciwciało–lek (ADC)

Koniugaty przeciwciało–lek (ADC) są nowoczesnymi lekami hybrydowymi, w których przeciwciało monoklonalne połączone jest z silnym lekiem cytotoksycznym. Po związaniu z antygenem na powierzchni komórki nowotworowej kompleks ulega wchłonięciu, a lek cytotoksyczny zostaje uwolniony wewnątrz komórki, powodując jej śmierć. Przykładami takich koniugatów są trastuzumab derukstekan i enfortumab vedotyny [11,12]. Leczeniu mogą towarzyszyć objawy mielosupresji (neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość), ponadto nudności, wymioty, biegunki i zmęczenie [13]. Ciężkim powikłaniem terapii ADC jest śródmiąższowa choroba płuc, która dotyka ponad 10% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem [12]. W przypadku stwierdzenia zmian w płucach należy natychmiast wstrzymać ADC i wdrożyć terapię kortykosteroidami [14]. Innym istotnym działaniem niepożądanym jest neuropatia obwodowa. W leczeniu objawowym tego schorzenia stosuje się koanalgetyki takie jak duloksetyna, gabapentyna lub pregabalina oraz czasowe przerwanie lub modyfikację dawki ADC [2,12].

Ładunek cytotoksyczny uwalniany podczas stosowania koniugatów lek–przeciwciało może indukować uszkodzenia DNA zdrowych komórek, co przy długotrwałym stosowaniu ADC sprzyja wystąpieniu mielosupresji, toksyczności ocznej, a nawet wtórnej karcynogenezie [2]. Podsumowanie działań niepożądanych terapii celowanych zależne od celu molekularnego przedstawiono w tabeli nr 2.

Tabela nr 2. Działania niepożądane terapii celowanych w zależności od celu molekularnego [2,9].

Klasa / Grupa leków (cel molekularny)	Przykładowe leki	Typ nowotworu (jeśli dotyczy)	Najczęstsze działania niepożądane
Inhibitory EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu)	Afatynib, Erlotinib, Gefitynib, Ozymertynib, Lapatinib, Neratinib	Rak płuca (NSCLC) z mutacją EGFR, rak piersi HER2+	Wysypka trądzikopodobna (80–90%), suchość skóry, świąd, zapalenie mieszków włosowych, pękanie skóry wokół paznokci, biegunka, zapalenie jamy ustnej, nudności
Inhibitory ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego)	Alektynib, Ceritinib, Kryzotynib, Brigatinib	ALK-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)	Zaburzenia widzenia, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, obrzęki, bóle mięśni, zmęczenie, podwyższenie transaminaz
Inhibitory VEGFR / PDGFR (płytkopochodny czynnik wzrostu) (receptory angiogenezy)	Sunitynib, Sorafenib, Pazopanib, Regorafenib, Kabozantinib, Lenwatynib, Aksytynib, Ziv-aflibercept	Rak nerki, wątroby, tarczycy, jelita grubego, mięsak tkanek miękkich	Nadciśnienie, biegunka, zespół ręka–stopa, zmęczenie, utrata masy ciała, nudności, zaburzenia smaku, białkomocz, niedoczynność tarczycy, utrata apetytu
Inhibitory BRAF / MEK (szlak MAPK/ERK)	Dabrafenib, Wemurafenib, Trametinib, Kobimetynib	Czerniak z mutacją BRAF V600E/K	Gorączka, bóle stawów, wysypka, fotouczulenie, łysienie, wtórne nowotwory skóry (rak kolczystokomórkowy), zmęczenie
Inhibitory BCR–ABL (kinaza tyrozynowa)	Imatynib, Dasatynib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib	Przewlekła białaczka szpikowa (CML), ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	Obrzęki (twarz, kończyny), biegunka, nudności, wysypka, bóle mięśni i stawów, mielosupresja (neutropenia, anemia, małopłytkowość), zmęczenie
Inhibitory JAK (kinaza Janusowa)	Ruksolitynib	Mielofibroza, czerwienica prawdziwa	Niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, zwiększona podatność na infekcje, bóle głowy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Inhibitory Bcl-2	Wenetoklaks	Ostra białaczka szpikowa (AML), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)	Zmęczenie, neutropenia, małopłytkowość, biegunka, infekcje dróg oddechowych
Inhibitory BTK	Ibrutynib, Akalabrutynib	Chłoniak z komórek płaszczka (MCL), CLL	Biegunka, krwawienia, wysypka, neutropenia,

Klasa / Grupa leków (cel molekularny)	Przykładowe leki	Typ nowotworu (jeśli dotyczy)	Najczęstsze działania niepożądane
			zmęczenie, małopłytkowość
Inhibitory CDK4/6	Palbocyklib, Ribocyklib, Abemacyklib	Rak piersi HR+, HER2–	Neutropenia, leukopenia, biegunka, nudności, łysienie, zmęczenie
Inhibitory FLT3	Midostauryna	Ostra białaczka szpikowa (AML)	Gorączka, bóle głowy, biegunka, nudności, zmęczenie
Inhibitory szlaku Hedgehog	Sonidegib, Wismodegib	Rak podstawnokomórkowy skóry (BCC)	Skurcze mięśni, utrata masy ciała, utrata smaku, łysienie, biegunka
Inhibitory HDAC	Romidepsyna, Panobinostat, Belinostat, Worynostat	Chłoniaki T-komórkowe, szpiczak mnogi	Zmęczenie, nudności, małopłytkowość, biegunka, gorączka
Inhibitory IDH2	Enasidenib	Ostra białaczka szpikowa (AML)	Biegunka, zmniejszony apetyt, nudności, wymioty
Inhibitory mTOR (szlak PI3K/AKT/mTOR)	Ewerolimus, Temsyrolimus	Rak nerki, rak piersi, guzy neuroendokrynne	Biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, obrzęki, zmęczenie
Inhibitory PARP	Olaparyb, Niraparyb, Rukaparyb	Rak jajnika, rak piersi HER2–, rak otrzewnej	Zmęczenie, niedokrwistość, neutropenia, nudności, biegunka, zmniejszony apetyt
Inhibitory PI3K (Fosfatydyloinozitolowa 3-kinaza)	Idelalisib, Kopanlisib	Chłoniaki nieziarnicze (NHL), CLL	Biegunka, zapalenie płuc, gorączka, nudności, hiperglikemia
Inhibitory proteasomów	Bortezomib, Karfilzomib, Iksazomib	Szpiczak mnogi, chłoniaki z komórek płaszczka	Neuropatia obwodowa, biegunka, zmęczenie, gorączka, małopłytkowość

3. Działania niepożądane immunoterapii

Immunoterapia nieselektywna ma coraz większe znaczenie w onkologii. Ta metoda leczenia polega na wzmocnieniu lub wykorzystaniu naturalnej zdolności układu odpornościowego do rozpoznania i niszczenia komórek nowotworowych. Kliniczne zastosowanie w onkologii znalazły: inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, adoptywne terapie komórkowe (ACT), szczepionki przeciwnowotworowe i immunomodulacja oparta na cytokinach [2,15].

Specyficzną grupę działań niepożądanych immunoterapii stanowią tzw. immunologiczne działania niepożądane (irAE) wynikające z nadmiernej aktywacji układu odpornościowego, który może zacząć atakować zdrowe tkanki. Uogólniona aktywacja odpowiedzi immunologicznej prowadzi do utraty tolerancji wobec własnych antygenów i rozwoju

szerokiego spektrum objawów, które mogą pojawić się w dowolnym momencie terapii [16,17,18].

U pacjentów w trakcie immunoterapii najczęściej obserwuje się reakcje skórne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i układu hormonalnego, a także ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu powikłania, takie jak zapalenie płuc, mięśnia sercowego czy neurotoksyczność [3,15,17,18,19,20,21].

3.1. Inhibitory punktów kontrolnych

Jedną z najważniejszych grup leków immunokompetentnych są inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICIs), takie jak pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab. Ich mechanizm działania polega na blokowaniu białek hamujących obecnych na powierzchni komórek odpornościowych, co prowadzi do odblokowania aktywności limfocytów T i umożliwia im skuteczne niszczenie komórek nowotworowych [2,8,22].

Najczęstsze działania niepożądane związane z tym mechanizmem mają charakter autoimmunologiczny i obejmują: wysypki, świąd, zapalenie skóry, biegunkę, zapalenie jelita grubego, zapalenie płuc, zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki), zapalenie wątroby i nerek, rzadziej zapalenie mięśnia sercowego i opon mózgowo-rdzeniowych [2,17,18,20,21,22].

3.2. Adoptywne terapie komórkowe

Istotną rolę w rozwoju immunoterapii odgrywają adoptywne terapie komórkowe (ACT, Adoptive Cell Therapy) polegające na genetycznej modyfikacji komórek odpornościowych pacjenta [2,23]. Najbardziej zaawansowaną formą tej metody jest terapia CAR-T, w której limfocyty T pobrane od pacjenta są modyfikowane genetycznie w celu uzyskania zdolności do rozpoznawania określonych antygenów nowotworowych. W procesie tym przy użyciu wektora wirusowego wprowadza się gen kodujący chimeryczny receptor antygenowy (CAR). Po namnażaniu w warunkach laboratoryjnych komórki CAR-T są ponownie podawane pacjentowi, gdzie rozpoznają komórki nowotworowe i inicjują ich zniszczenie poprzez uwolnienie cytokin. Terapia CAR-T stosowana głównie w leczeniu chłoniaków i białaczek, obejmuje leki: tisagenlecleucel, aksykabtagen cytoleucel, lisokabtagen maraleucel oraz breksukabtagen autoleucel [2,23].

Leczenie angażujące limfocyty T (CAR-T) wiąże się ze specyficznymi, ostrymi powikłaniami, jak zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność (ICANS). CRS, czyli systemowa reakcja zapalna wywołana masowym uwolnieniem cytokin, w tym interleukiny 6 (IL-6),

interferonu γ (IFN- γ) oraz czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) przez aktywowane limfocyty T objawia się gorączką, tachykardią, hipotensją oraz hipoksją, a w ciężkich przypadkach może prowadzić do wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Postępowanie terapeutyczne zależy od stopnia ciężkości objawów i obejmuje podanie inhibitora receptora IL-6 (tocilizumabu), a w bardziej nasilonych przypadkach również glikokortykosteroidów.

Charakterystycznym ciężkim powikłaniem terapii CAR-T może być neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Ten zespół objawów neurologicznych, takich jak bóle głowy, splątanie, afazja, drgawki, śpiączka, wynika z przenikania cytokin przez barierę krew–mózg. Poprawę kliniczną obserwuje się po zastosowaniu inhibitora receptora interleukiny-1, którym jest lek anakinra [17,18].

3.3.Przeciwciała bispecyficzne (BsAbs)

Nową klasę leków stanowią przeciwciała bispecyficzne (BsAbs), które jednocześnie wiążą się z antygenem obecnym na komórce nowotworowej oraz z limfocytom T, aktywując go. Limfocyty T uwalniają białka powodujące lizę komórki nowotworowej takie jak perforyny i granzymy. Do tej grupy przeciwciał należą blinatumomab, glofitamab, epkoritamab i mosunetuzumab [19,23]. Stanowią alternatywę dla terapii CAR-T, oferując podobny mechanizm działania i profil działań niepożądanych przy jednocześnie uproszczonej i krótszej technologii produkcyjnej [19,23].

3.4.Szczepionki przeciwnowotworowe

Szczepionki przeciwnowotworowe należą do metod immunoterapeutycznych, których zadaniem jest stymulacja układu odpornościowego pacjenta do rozpoznawania swoistych antygenów nowotworowych i eliminacji komórek nowotworowych [24]. Mechanizm działania szczepionek polega na indukowaniu odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenom związanym z nowotworem (TAA). Skuteczność tej metody zależy w dużej mierze od interakcji z mikrośrodowiskiem guza (TME), które tworzą m.in. limfocyty T i B, komórki NK oraz komórki dendrytyczne. Obserwowane działania niepożądane szczepionek przeciwnowotworowych są zazwyczaj łagodne i obejmują ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, gorączkę, objawy grypopodobne, a także dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności i biegunka. Często występują również reakcje skórne, w tym wysypki, rumień, świąd oraz bóle mięśni i duszności. Do rzadkich działań niepożądanych należą zaburzenia układu odpornościowego, zaburzenia psychiatryczne oraz zatorowość płucna. Same szczepionki, jak i ich adiuwanty, mogą prowadzić do dodatkowych powikłań, takich jak hiponatremia, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych, anemia, zapalenie jelita

grubego oraz wzrost poziomu kreatyniny. Reakcje immunologiczne wywołane szczepionką mogą również skutkować pseudoprogresją guza [24].

3.5.Cytokiny

Terapie oparte na cytokinach polegają na podawaniu rekombinowanych białek regulujących aktywność układu odpornościowego w celu wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej. Przykładem jest rekombinowana interleukina 2 (aldesleukin) stosowana w leczeniu raka nerki i czerniaka. Mechanizm jej działania opiera się na namnożeniu limfocytów T oraz komórek NK, co prowadzi do zwiększenia zdolności cytotoksycznych wobec komórek nowotworowych. Leczenie oparte na cytokinach wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym wynikających z nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. Obserwowane objawy przypominają często silny zespół grypopodobny i obejmują złe samopoczucie, uczucie wyczerpania, gorączkę, dreszcze, nudności oraz świąd skóry. W cięższych przypadkach mogą występować zaburzenia ze strony układu krążenia, hipotonia, obrzęki lub objawy niewydolności wielonarządowej [2,26].

Interferony (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) należą natomiast do naturalnych cytokin o właściwościach przeciwwirusowych, immunostymulujących i antyproliferacyjnych, Interferon alfa-2b znalazł zastosowanie w leczeniu m.in. czerniaka złośliwego, przewlekłej białaczki szpikowej, chłoniaków i nowotworów mieloproliferacyjnych. Mechanizm jego działania polega na aktywacji makrofagów i komórek NK oraz hamowaniu namnażania komórek nowotworowych. Do najczęstszych działań niepożądanych IFN- α należą objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, uczucie przewlekłego zmęczenia czy utrata apetytu, mogą również pojawić się zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), hepatotoksyczność oraz bezsenność, drażliwość, a nawet depresja. Mimo działań niepożądanych pozostają ważnym elementem leczenia mogącym przedłużać remisję i zmniejszać ryzyko nawrotu w niektórych typach nowotworów [2,26].

Najczęstsze działania niepożądane immunoterapii podsumowano w tabeli nr 3.

Tabela nr 3. Działania niepożądane wybranych immunoterapii [8].

Klasa/Lek	Cel działania	Wskazania	Działania niepożądane związane z leczeniem
Inhibitory punktów kontrolnych (ICI)			
Niwolumab	PD-1	RCC, NSCLC, rak urotelialny, SCLC, HNSCC, międzybłoniak, CRC, HCC, chłoniak Hodgkina, ESCC, czerniak	Wysypka, zapalenie tarczycy, zapalenie wątroby, reakcje wlewu, neuropatia, zapalenie nerek
Ipilimumab	CTLA-4	Czerniak	Zapalenie wątroby, jelit, skóry, przysadki, nerek
Pembrolizumab	PD-1	Czerniak, NSCLC, HNSCC, rak urotelialny, PMBCL, rak endometrium, chłoniak Hodgkina	Świąd, wysypka, bielactwo
Atezolizumab	PD-L1	NSCLC, rak urotelialny	Wysypka, zapalenie wątroby, niedoczynność tarczycy
Durwalumab	PD-L1	Rak urotelialny	Zapalenie skóry, płuc, tarczycy, wątroby
Awelumab	PD-L1	Rak urotelialny, rak z komórek Merkla	Reakcje wlewu, gorączka, duszność, nadciśnienie, dreszcze
Terapia komórkami CAR-T			
Aksykabtagen cyloleucel	CD19	Chłoniak z dużych komórek B (LBCL)	Encefalopatia, majaczenie, afazja, drżenia, ból głowy
Idekabtagen wikleucel	BCMA	Szpiczak mnogi oporny/nawrotowy	CRS, ICANS, zespół hemofagocytarny
Breksukabtagen autoleucel	CD19	Chłoniak z komórek płaszcza	Cytopenia, encefalopatia, hipogammaglobulinemia
Lisokabtagen maraleucel	CD19	Nawrotowy/oporny LBCL	CRS, zmęczenie, neutropenia, anemia
Tisagenlecleucel	CD19	Nawrotowy/oporny chłoniak grudkowy	CRS, gorączka, zmniejszony apetyt
Leki cytokinowe			
Interferon alfa-2b	Receptory interferonu alfa/beta	Czerniak, chłoniak grudkowy	Bezsenność, zmniejszony apetyt, zmęczenie
Aldesleukin	Receptor IL-2	Czerniak	Świąd, nudności, zmęczenie
Szczepionki przeciwnowotworowe			
Prątek gruźlicy (BCG)	Komórki raka pęcherza moczowego	Wczesny rak pęcherza moczowego	Złe samopoczucie, gorączka, zmęczenie
Sipuleucel-T	Fosfataza kwaśna sterczowa	Rak prostaty	Ból stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie

Klasa/Lek	Cel działania	Wskazania	Działania niepożądane związane z leczeniem
Terapia wirusami onkolitycznymi			
Talimogen laherparepwek (T-VEC)	Komórki czerniaka	Czerniak	Objawy grypopodobne, nudności, gorączka, dreszcze
Przeciwciała monoklonalne (MoAbs)			
Cetuksymab	EGFR, HER-1	Rak jelita grubego, rak głowy i szyi	Zmęczenie, biegunka, trądzikopodobna wysypka, zaburzenia nerek
Ibrytumomab tiuksetan	CD20	Chłoniak nieziarniczy	Gorączka, dreszcze, nudności, ból głowy
Alemtuzumab	CD52	CLL	Małopłytkowość, nefropatie, choroby autoimmunologiczne tarczycy
Pertuzumab	HER-2	Rak piersi	Neutropenia, biegunka, kardi toksyczność
Trastuzumab	HER-2	Rak piersi	Gorączka, astenia, nudności, dreszcze
Panitumumab	EGFR, HER-1	Rak jelita grubego	Świąd, rumień, trądzikopodobna wysypka
Bewacyzumab	VEGF	Rak jelita grubego, glejak, rak płuca, rak szyjki macicy	Nadciśnienie, krwawienie, zmęczenie, ból brzucha
Rytuksymab	CD20	CLL, chłoniak nieziarniczy	Wysypka, świąd, gorączka, dreszcze
Ofatumumab	CD20	CLL	Infekcje dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy
Tositumomab	CD20	NHL	Wymioty, nudności, dreszcze, gorączka, ból głowy

4. Ogólne zasady postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Profilaktyka i postępowanie w przypadku działań niepożądanych leków, niezależnie od rodzaju stosowanej terapii, opiera się na kilku kluczowych zasadach. Podstawą jest edukacja pacjenta. Chorzy powinni być poinformowani o potencjalnych działaniach niepożądanych, ich objawach oraz konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niepokojących symptomów lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Wczesne rozpoznanie działań niepożądanych leków ma kluczowe znaczenie dla skutecznego leczenia. Istotne znaczenie ma systematyczne monitorowanie stanu pacjenta, obejmujące zarówno obserwację kliniczną, jak i badania laboratoryjne oraz obrazowe. Pomocnym narzędziem do określania stopnia nasilenia objawów ubocznych terapii jest skala CTCAE, w której działania niepożądane klasyfikowane są według stopni: 1- łagodne; 2- umiarkowane; 3- ciężkie; 4- zagrażające życiu lub powodujące niepełnosprawność; 5 – śmiertelne. Nasilenie objawów może wymagać wdrożenia

odpowiednich decyzji klinicznych, w tym czasowego wstrzymania terapii, zmniejszenia dawki lub trwałego zakończenia leczenia [9,19, 27,28].

Klasyfikację stopni nasilenia działań niepożądanych na przykładzie immunologicznych punktów kontroli (ICI) przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Charakterystyka kliniczna zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu Immunologicznych Punktów Kontroli (ICI) [17,19].

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia
Ostre uszkodzenie nerek (wzrost kreatyniny- Cr)	Stopień 1: Wzrost Cr $1,0-1,5 \times$ górna granica normy/ $<1,5 \times$ wartość wyjściowa
	Stopień 2: Wzrost Cr $1,5-3,0 \times$ górna granica normy/ $1,5-3,0 \times$ wartość wyjściowa.
	Stopień 3: Wzrost Cr $3,0-6,0 \times$ górna granica normy/ $>3,0 \times$ wartość wyjściowa.
	Stopień 4: Wzrost Cr $>6,0 \times$ górna granica normy, wskazana dializa.
Zapalenie stawów	Stopień 1: Łagodny ból z zapaleniem, rumieniem lub obrzękiem stawów.
	Stopień 2: Umiarkowany ból z zapaleniem, rumieniem obrzękiem stawów; ograniczający złożone czynności życia codziennego
	Stopień 3: Silny ból z zapaleniem, rumieniem lub obrzękiem stawów; ograniczający podstawowe czynności życia codziennego (samoopiekę); nieodwracalne uszkodzenie stawów.
Zapalenie jelita grubego	Stopień 1: Bezobjawowe; wzrost liczby stolców o mniej niż 4 dziennie; zmiana rytmu wypróżnień.
	Stopień 2: Ból brzucha; śluz lub krew w stolcu; wzrost liczby stolców o 4 do 6 dziennie.
	Stopień 3: Silny ból brzucha, objawy otrzewnowe; wzrost o 7 lub więcej dziennie
	Stopień 4: Konsekwencje zagrażające życiu.
Zapalenie wątroby (wzrost AST, ALT)	Stopień 1: $<3,0 \times$ górna granica normy; bezobjawowe.
	Stopień 2: $3,0-5,0 \times$ górna granica normy; bezobjawowe; reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby.
	Stopień 3: $5,0-20,0 \times$ górna granica normy; objawowe zaburzenia czynności wątroby; wyrównana marskość wątroby.
	Stopień 4: $>20,0 \times$ górna granica normy; niewyrównana czynność wątroby (wodobrzusze, koagulopatia, encefalopatia, śpiączka).
Zapalenie przysadki	Stopień 1: Bezobjawowe lub łagodne objawy.
	Stopień 2: Umiarkowane objawy ograniczające złożone czynności życia codziennego.
	Stopień 3: Ciężkie lub istotne medycznie objawy ograniczające podstawowe czynności życia codziennego.
	Stopień 4: Konsekwencje zagrażające życiu (np. upośledzenie pola widzenia).
Wysypka skórna	Stopień 1: Zmiany rumieniowe (typu tarczy strzelniczej) obejmujące $<10\%$ powierzchni ciała i niezwiązane z tkliwością skóry.
	Stopień 2: Zmiany rumieniowe obejmujące $10\%-30\%$ powierzchni ciała i związane z tkliwością skóry.

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia
	Stopień 3: Zmiany rumieniowe obejmujące >30% powierzchni ciała; uogólniona wysypka złuszcząca/ owrzodzeniowa/ pęcherzowa.
Miastenia (Myasthenia gravis)	Stopień 1: Bezobjawowa lub łagodne objawy.
	Stopień 2: Umiarkowane objawy ograniczające złożone czynności życia codziennego.
	Stopień 3: Ciężkie lub istotne medycznie objawy ograniczające podstawowe czynności życia codziennego.
	Stopień 4: Konsekwencje zagrażające życiu (zajęcie mięśni oddechowych).
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 1: Bezobjawowe; podwyższenie enzymów sercowych lub nieprawidłowe EKG.
	Stopień 2: Objawy przy umiarkowanej aktywności lub wysiłku.
	Stopień 3: Ciężkie objawy w spoczynku lub przy minimalnej aktywności.
	Stopień 4: Konsekwencje zagrażające życiu (zaburzenia hemodynamiczne).
Zapalenie płuc	Stopień 1: Bezobjawowe; zmiany ograniczone do jednego płata płuca lub <25% miąższu płucnego.
	Stopień 2: Objawowe (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej); zmiany obejmujące więcej niż jeden płat lub 25%–50% miąższu płucnego; konieczność tlenoterapii.
	Stopień 3: Ciężkie objawy (nowa lub nasilająca się hipoksja); zmiany obejmujące wszystkie płaty płuc lub >50% miąższu płucnego.
	Stopień 4: Zagrażająca życiu niewydolność oddechowa (potrzeba intubacji i wentylacji mechanicznej).

Optymalizację leczenia onkologicznego i ograniczenie ryzyka powikłań zapewnia personalizowane podejście do pacjenta i współpraca interdyscyplinarnego zespołu między innymi w zakresie właściwego formułowania i realizacji zaleceń [5]. Na przykład w zakresie profilaktyki powikłań skórnych zalecane jest regularne stosowanie emolientów, kremów z mocznikiem, preparatów z filtrem UV i ochrona przeciwsłoneczna, a nasilenie zmian może wymagać miejscowego zastosowania antybiotyków lub kortykosteroidów i w cięższych przypadkach wdrożenia leczenia ogólnoustrojowego steroidami doustnymi. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i biegunka, wymagają profilaktyki podobnej do tej stosowanej przy chemioterapii. Farmakoterapia polega na podawaniu ondansetronu i deksametazonu. Przy biegunce zaleca się stosowanie loperamidu, właściwe nawodnienie oraz modyfikację diety. Dodatkowo istotne jest regularne prowadzenie dzienniczka wartości ciśnienia oraz kontrola pomiarów, aby włączyć odpowiednie leczenie farmakologiczne w przypadku objawów polekowego nadciśnienia tętniczego [9,27]. Mielosupresja obejmująca neutropenię i trombocytopenię, należy do częstych powikłań, zależnych od dawki leku. W przypadku neutropenii zaleca się zastosowanie czynnika wzrostu

granulocytów (np. filgrastym), natomiast w przypadku niedokrwistości transfuzję koncentratu krwinek czerwonych [29]. Objawy ze strony narządu wzroku, takie jak zapalenie rogówki, zespół suchego oka czy niewyraźne widzenie, wymagają kontroli okulistycznej oraz leczenia objawowego w postaci nawilżających kropli do oczu [28,30].

W tabeli nr 5 przedstawiono postępowanie terapeutyczne w przypadku wybranych działań niepożądanych w zależności od ich stopnia nasilenia według skali CTCAE dotyczących danego narządu / układu.

Tabela nr 5. Postępowanie w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych według skali CTCAE [2,5,10,31].

Narząd / układ	Stopień nasilenia: postępowanie
Skóra (wysypka, świąd):	Stopień 1-2: Miejscowe kortykosteroidy, doustne leki przeciwhistaminowe, emolienty, kremy barierowe z cynkiem, kremy z filtrem słonecznym, właściwe nawodnienie, unikanie gorących pryszniców, łagodne środki myjące, unikać kremów na trądzik
	Stopień 3-4: Steroidy systemowe, wstrzymanie immunoterapii, konsultacja dermatologiczna. W przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona leczenie należy trwale przerwać
Układ pokarmowy (biegunka, zapalenie jelita grubego)	Stopień 1: Leki przeciwbiegunkowe (loperamid), odpowiednie nawodnienie, modyfikacja diety -lekkostrawna
	Stopień 2: Wstrzymanie immunoterapii, włączenie doustnych steroidów.
	Stopień 3-4: Hospitalizacja, dożylnie steroidy. W przypadku braku odpowiedzi – infliksymab lub wedolizumab.
Wątroba (zapalenie wątroby)	Postępowanie opiera się na wstrzymaniu leczenia i włączeniu steroidów w zależności od stopnia wzrostu enzymów wątrobowych (AST/ALT). W przypadkach opornych stosuje się mykofenolan mofetylu (infliksymab jest przeciwwskazany).
Płuca (zapalenie płuc) - rzadkie, ale potencjalnie śmiertelne powikłanie	Stopień 1 (bezobjawowy): Ścisła obserwacja, możliwe kontynuowanie leczenia.
	Stopień 2 (objawowy): Wstrzymanie immunoterapii, doustne steroidy (1-2 mg/kg). Można rozważyć antybiotyki i bronchoskopię.
	Stopień 3-4: Hospitalizacja, dożylnie steroidy w wysokich dawkach, trwale przerwanie immunoterapii. W razie braku poprawy – infliksymab, mykofenolan mofetylu lub immunoglobuliny dożylnie.
Układ hormonalny (endokrynopatie)	Zapalenie przysadki, niedoczynność/nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 1.
	Uszkodzenia są często nieodwracalne. Leczenie polega na stałej substytucji hormonalnej (np. lewotyroksyna, hydrokortyzon, insulina), a nie na immunosupresji (z wyjątkiem ostrej fazy zapalenia przysadki).
Układ nerwowy (neurotoksyczność)	Powikłania takie jak neuropatie, zapalenie mózgu czy miastenia są rzadkie, ale bardzo groźne. Ewaluacja na podstawie łatwości wykonywania dziennych czynności np., zapięcie guzika, podnoszenie monety.

Narząd / układ	Stopień nasilenia: postępowanie
	Wymagają natychmiastowego wstrzymania leczenia i podania wysokich dawek steroidów. W ciężkich przypadkach stosuje się IVIG lub plazmaferezę.
Serce (zapalenie mięśnia sercowego)	Jest to bardzo rzadkie, ale często śmiertelne powikłanie. Wymaga natychmiastowego przerwania immunoterapii i podania wysokich dawek dożylnych steroidów. W przypadkach opornych stosuje się m.in. mykofenolan mofetylu lub abatacept.

5. Sposoby pokonywania oporności nowotworów

Oporność nowotworów na leczenie pozostaje jednym z głównych wyzwań współczesnej onkologii. Mechanizmy odpowiedzialne za jej rozwój obejmują zarówno czynniki wewnętrzne komórek, takie jak mutacje genetyczne, stres oksydacyjny czy adaptację metaboliczną, jak i czynniki zewnętrzne, wynikające z mikrośrodowiska guza, w tym nieprawidłową angiogenezę, hipoksję oraz immunosupresję. Obecnie prowadzone badania koncentrują się na opracowaniu strategii terapeutycznych, które umożliwiają przełamanie oporności poprzez celowaną ingerencję w te procesy. Do najbardziej obiecujących kierunków należą: normalizacja naczyń guza, indukcja ferroptozy, hamowanie układu tioredoksynowego oraz wykorzystanie mutacji genu FAT2 jako biomarkera odpowiedzi na immunoterapię [32].

Jednym z kluczowych podejść jest normalizacja naczyń guza. Guzy nowotworowe charakteryzują się chaotyczną, nieszczelną siecią naczyń krwionośnych o niskim przepływie i wysokim ciśnieniu śródmiąższowym, co utrudnia dostarczanie leków i tlenu oraz ogranicza dostęp komórek odpornościowych do wnętrza guza. Celem terapii jest przywrócenie prawidłowej struktury i funkcji naczyń poprzez regulację czynników angiogenezy, takich jak VEGF (czynnik wzrostu śródbłoka naczyniowego), TGF- β (transformujący czynnik wzrostu β), PDGF (płytkopochodny czynnik wzrostu) oraz komponent macierzy pozakomórkowej (ECM). Normalizacja unaczynienia prowadzi do poprawy przepływu krwi, lepszego natlenowania tkanek i zwiększenia skuteczności chemioterapii oraz immunoterapii [33].

Kolejnym mechanizmem przełamywania oporności nowotworów na etapie badań jest aktywacja ferroptozy, czyli specyficznej formy śmierci komórkowej zależnej od żelaza i utlenionych lipidów błonowych. Proces ten kontrolowany jest przez system Xc⁻/GSH/GPX4, w którym odpowiednio transporter błonowy Xc odpowiada za wymianę cystyny i glutaminianu, glutation (GSH) stanowi główny przeciwutleniacz komórkowy i kofaktor enzymu GPX4 (peroksydazy glutationowej 4), a sam enzym GPX4 chroni błony przed peroksydacją lipidów. Indukcja ferroptozy prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia błon komórkowych i śmierci komórek nowotworowych opornych na apoptozę. Zaletą tego podejścia jest możliwość

eliminacji komórek niewrażliwych na tradycyjne terapie, jednak istnieje ryzyko toksyczności wobec zdrowych tkanek oraz konieczność monitorowania biomarkerów wrażliwości [34].

Istotną rolę w utrzymaniu oporności komórek nowotworowych odgrywa również układ tioredoksynowy (Trx/TrxR), odpowiedzialny za zachowanie równowagi redoks i ochronę komórek przed toksycznym działaniem reaktywnych form tlenu (ROS). Inhibitory tioredoksyny i reduktazy tioredoksynowej, takie jak auranofina, prowadzą do zaburzenia tej ochrony, gromadzenia ROS i aktywacji apoptozy. Hamowanie układu tioredoksynowego może zwiększać skuteczność radioterapii i chemioterapii oraz ograniczać zdolność komórek nowotworowych do metabolicznej adaptacji. Należy jednak pamiętać, że terapia ta wiąże się z ryzykiem toksyczności wobec zdrowych komórek oraz możliwością kompensacji przez inne systemy antyoksydacyjne, takie jak układ glutationowy [35].

W ostatnich latach uwagę badaczy przyciąga również gen FAT2 kodujący duże białko błonowe należące do grupy nietypowych kadheryn odpowiedzialnych za adhezję komórek i utrzymanie integralności tkanek. W warunkach fizjologicznych FAT2 reguluje strukturę komórek nabłonkowych oraz kontroluje ich wzrost. Mutacje tego genu są powiązane z większą liczbą mutacji somatycznych w DNA komórek nowotworowych, co czyni je bardziej immunogennymi. Z tego względu FAT2 może stanowić biomarker predykcyjny odpowiedzi na immunoterapię inhibitorami PD-1/PD-L1, umożliwiając lepszą stratyfikację pacjentów i personalizację leczenia. Wykorzystanie FAT2 jako markera predykcyjnego może znacząco zwiększyć skuteczność immunoterapii oraz przyczynić się do rozwoju strategii leczenia ukierunkowanych na konkretne profile molekularne [32].

Postęp w poznaniu biologii nowotworów pokazuje, że skuteczność terapii zależy nie tylko od celowania w komórkę guza, ale także od modulacji jej mikrośrodowiska i równowagi oksydacyjnej. Strategie oparte na normalizacji naczyń, indukcji ferroptozy, blokowaniu układu tioredoksynowego i personalizacji opartej o biomarkery FAT2 oferują komplementarne podejścia do przezwycięzania oporności. Połączenie terapii ukierunkowanych na mikrośrodowisko z modulacją stresu oksydacyjnego oraz precyzyjną diagnostyką molekularną może w przyszłości doprowadzić do opracowania zintegrowanych, wielowymiarowych strategii terapeutycznych, pozwalających na trwałe przełamanie oporności i ograniczenie nawrotów choroby. W tabeli 6 przedstawiono mechanizmy działania wybranych strategii przełamywania oporności nowotworów.

Tabela 6. Nowe strategie terapeutyczne w przełamywaniu oporności nowotworów [32,33,34,35].

Strategia	Mechanizm działania	Cele molekularne	Przykładowe leki / podejścia	Korzyści terapeutyczne
Normalizacja naczyń guza	Przywrócenie prawidłowego przepływu i struktury naczyń	VEGF, TGF- β , PDGF, ECM	Bewacyzumab, nintedanib	Lepsze dostarczanie leków i tlenu, wzrost skuteczności immunoterapii
Aktywacja ferroptozy	Śmierć komórek przez utlenienie lipidów zależne od Fe ²⁺	GPX4, SLC7A11, ACSL4	Erastyna, RSL3, FIN56	Eliminacja komórek opornych na chemioterapię
Inhibicja układu tioredoksynowego	Zahamowanie systemu redoks i wzrost ROS	Trx, TrxR, Nrf2	Auranofina,	Sensytyzacja guza na stres oksydacyjny i cytostatyki
FAT2 – biomarker immunoterapii	Zwiększenie immunogenności przez mutacje FAT2	FAT2	Personalizacja terapii	Lepsza odpowiedź na inhibitory PD-1/PD-L1

6. Podsumowanie

Rozwój terapii celowanych i immunoterapii stanowi przełom w onkologii i zapewnia spersonalizowane podejście do leczenia pacjenta. Terapie celowane, takie jak inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitory PARP oraz koniugaty lek-przeciwciało precyzyjnie blokują szlaki molekularne kluczowe dla rozwoju nowotworu. Natomiast immunoterapia, obejmująca inhibitory punktów kontroli, terapie komórkowe CAR-T oraz przeciwciała bispecyficzne, stymuluje naturalną zdolność układu odpornościowego do walki z komórkami nowotworowymi. Niewątpliwym wyzwaniem związanym z tymi nowoczesnymi metodami jest znajomość możliwych działań niepożądanych i postępowania terapeutycznego zgodnie z ich profilem. W przypadku immunoterapii są to głównie powikłania o podłożu autoimmunologicznym, takie jak zapalenie jelit, zapalenie płuc, zaburzenia endokrynologiczne czy rzadko występujące, lecz groźne dla życia, zapalenie mięśnia sercowego i powikłania neurologiczne. Kolejnym wyzwaniem jest obserwowana narastająca oporność komórek

nowotworowych, co wymaga dalszego rozwoju terapii ukierunkowanych na mikrośrodowisko guza oraz wykorzystania odpowiednich biomarkerów nowotworowych.

Nowoczesne terapie biologiczne oferują istotne korzyści kliniczne, ale ich bezpieczne i skuteczne stosowanie wymaga wiedzy na temat specyficznych działań niepożądanych i ścisłej współpracy interdyscyplinarnej oraz aktywnego udziału pacjenta w procesie leczenia.

7. Piśmiennictwo

1. Garg P, Malhotra J, Kulkarni P, et al. Emerging therapeutic strategies to overcome drug resistance in cancer cells. *Cancers*. 2024;16(14):2478.
2. Dailah HG, Hommdi AA, Koriri MD, et al. Potential role of immunotherapy and targeted therapy in the treatment of cancer: A Contemporary Nursing Practice. *Heliyon*. 2024;10(2):e24300.
3. Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM. Management of nivolumab-induced pulmonary toxicity — pneumonitis. *Oncol Clin Pract*. 2018;14(1):24–30.
4. Srivastava N, Saxena A, Saxena AK. Small Molecules as immune checkpoint inhibitors in cancer therapeutics. *Oncol Adv*. 2024;2(3):148–157. doi:10.14218/OnA.2024.00019.
5. Kroschinsky P, Stölzel F, Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21:89. doi:10.1186/s13054-017-1678-1.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (olaparib) z dnia 16.02.2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161708/anx_161708_pl.pdf
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (durvalumab) z dnia 25.01.2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161756/anx_161756_pl.pdf
8. Mayor S. Managing common toxicities with new tyrosine kinase inhibitors. *Cancer World*. 2015;69:31–37.
9. Karbownik A, Sobańska K, Grabowski T, et al. In vivo assessment of the drug interaction between sorafenib and paracetamol in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(6):1039–1048. doi:10.1007/s00280-020-04075-3.
10. Płużański A, Piórek A. Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines. *Oncol Clin Pract*. 2016;12(4):113–118. doi:10.5603/OCP.2016.0004.

11. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, et al. Impact of related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:479–485.
12. Feng Y, Guo K, Jin H, Jiang J, Wang M, Lin S. Adverse events of neoadjuvant combination immunotherapy for resectable cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;14:1269067. doi:10.3389/fimmu.2023.1269067.
13. Ciruelos E, García-Sáenz JÁ, Gavilá J, et al. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: Expert opinion on adverse event management. *Clin Transl Oncol*. 2024;26:1539–1548. doi:10.1007/s12094-024-03383-x.
14. Brower B, McCoy A, Ahmad H, et al. Managing potential adverse events during treatment with enfortumab vedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1396245.
15. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*. 2021;184(6):1575–1588. doi:10.1016/j.cell.2021.02.011.
16. Issa M, Tang J, Guo Y, et al. Risk factors and predictors of immune-related adverse events: implications for patients with non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(8):861–874. doi:10.1080/14737140.2022.2094772.
17. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–28.
18. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721–1728.
19. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119–iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225.
20. Shalata W, Yakobson A, Cohen AY, et al. Unexpected Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Life*. 2023;13(8):1657. doi:10.3390/life13081657.
21. Albarrán-Artahona V, Laguna JC, Gorriá T, et al. Immune-Related Uncommon Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Immunotherapy. *Diagnostics*. 2022;12(9):2091. doi:10.3390/diagnostics12092091.

22. Persano M, Rimini M, Tada T, et al. Adverse Events as Potential Predictive Factors of Activity in Patients with Advanced HCC Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab. *Targ Oncol*. 2024;19:645–659. doi:10.1007/s11523-024-01061-0.
23. Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):22.
24. Kaczmarek M, Poznańska J, Fechner F, et al. Cancer Vaccine Therapeutics: Limitations and Effectiveness—A Literature Review. *Cells*. 2023;12(17):2169. doi:10.3390/cells12172159.
25. Mpekris F, Stylianopoulos T. Modulating cancer mechanopathology to restore vascular function and improve therapy. *J Oncol*. 2024; PMID: 38838069
26. Dhasmana A, Dhasmana S, Kotnala S, et al. A topography of immunotherapies against gastrointestinal malignancies. *Panminerva Med*. 2022;64(1):56–71.
27. Diez de los Rios de la Serna C, Boers-Doets CB, Wiseman T, et al. Early Recognition and Management of Side Effects Related to Systemic Anticancer Therapy for Advanced Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2024;40(1):151532.
28. Gumusay O, Callan J, Rugo HS. Immunotherapy toxicity: identification and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;192(1):1–17. doi:10.1007/s10549-021-06480-5.
29. Belloni S, Tiberio P, et al. Prevalence of treatment-related adverse events (TRAEs) with antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;204:104527. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104527.
30. Choi J, Lee SY. Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Immune Netw*. 2020;20(1):e4.
31. Zhu Y, Liu K, Wang K, Zhu H. Treatment-related adverse events of antibody-drug conjugates in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2023;129(2):283–295. doi:10.1002/cncr.34507.
32. Wang Z, Ma Z, Zhao J, et al. FAT2 mutation is associated with better prognosis and immunotherapy response in uterine corpus endometrial carcinoma. *J Cancer*. 2022;13(4):1250–1262.
33. Mpekris F, Stylianopoulos T. Modulating cancer mechanopathology to restore vascular function and improve therapy. *J Oncol*. 2024; PMID: 38838069.
34. Peng C, Zhao Y, Chen Y, et al. Targeting ferroptosis: a promising strategy to overcome drug resistance in breast cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1499125.

35. Seitz R, et al. Exploring the Thioredoxin System as a Therapeutic Target in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6460.