

Działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych stosowanych w terapii nowotworów hematologicznych

Adverse events of monoclonal antibodies use in therapy of hematological malignancies

Marcela Maksymowicz¹, Monika Podhorecka²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Maksymowicz M, Podhorecka M. Adverse events of monoclonal antibodies use in therapy of hematological malignancies. Hematol Clin Pract. 2021, vol. 12, no. 3–4, 121–131. DOI: 10.5603/HCPa2021.0014. Należy cytować wersję pierwotną

Abstrakt

Przeciwciała monoklonalne (mAb) podawane w monoterapii lub terapii skojarzonej stanowią skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku nowotworów hematologicznych. Wydłużając okres przeżycia, mAb zmniejszają śmiertelność i poprawiają rokowanie kliniczne pacjentów z nowotworami układów krwiotwórczego i chłonnego. Jednak, mimo skutecznej aktywności przeciwnowotworowej, mAbs indukują działania niepożądane (AE). Najczęstszymi toksycznymi efektami są reakcje związane z infuzją wynikające z uwalniania cytokin w pierwszych kilku godzinach po podaniu leku. Reakcje te są zwykle łagodne i objawiają się wysypką, gorączką, nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, bólem głowy, niedociśnieniem oraz tachykardią. Innym, częstym objawem toksyczności są cytopenie, zwiększające ryzyko infekcji oraz krwawień. Aby zapobiegać działaniom niepożądanym, zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów, paracetamolu, leków przeciwhistaminowych oraz badania przesiewowe w kierunku przeciwciał przeciwko patogenom i profilaktykę infekcji. Zespół uwalniania cytokin, kardiologiczne, oddechowe czy neurologiczne działania niepożądane występują rzadziej. W przypadku toksyczności stopni 1.–2. rekomenduje się postępowanie objawowe, natomiast w przypadku cięższych objawów zaleca się czasowe lub trwałe odstawienie leczenia i stosowanie glikokortykosteroidów. W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia AE konieczne są umiejętność rozpoznawania i leczenia powikłań związanych ze stosowaniem mAb.

Słowa kluczowe: przeciwciała monoklonalne, nowotwory hematologiczne, działania niepożądane

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 1: 36–48

Abstract

Monoclonal antibodies (mAbs) given as monotherapy or combination therapy have emerged as effective treatment options for hematologic malignancies. By prolonging survival, mAbs reduced mortality and improved the clinical prognosis for patients with these diseases. However, despite the effective anticancer activity of mAbs, they induce adverse events (AEs). The most common side

Adres do korespondencji: Marcela Maksymowicz, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–081 Lublin, tel. +48 81 534 23 97, faks +48 81 534 56 05, e-mail: marcela.maksymowicz@gmail.com

effects are infusion related reactions (IRR), associated with cytokine release within the first few hours after administration. IRR are usually mild to moderate and manifest in rash, fever, nausea, vomiting, dizziness, headache, hypotension or tachycardia. Other, common toxicities are cytopenias, increasing the risk of infections and bleeding. Most preventive strategies involve the use of glucocorticosteroids, acetaminophen, antihistamines, screening for antibodies against microorganisms and prophylaxis for infections. Cytokine release syndrome, cardiac, pulmonary, neurologic AEs occur less frequently. In cases of grade 1–2 toxicity, symptomatic management is recommended, but in more severe symptoms temporary or permanent discontinuation of therapy and use of glucocorticosteroids are recommended. In an effort to limit the incidence and severity of adverse events clinicians should know how to early recognize, precisely assess and timely manage.

Key words: monoclonal antibodies, hematological malignancies, adverse effects

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 1: 36–48

Wprowadzenie

W ostatnich latach szybki postęp w identyfikacji celów terapeutycznych w nowotworach hematologicznych doprowadził do odkrycia nowych leków, których skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych [1]. Przeciwciała monoklonalne (mAb, *monoclonal antibodies*), poprzez wiązanie się ze specyficznymi cząsteczkami obecnymi na komórkach odpornościowych, aktywują różne szlaki sygnału w układzie immunologicznym. Mogą się przyczyniać do cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) poprzez komórki naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*), fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*) poprzez makrofagi lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) [2]. Poprawiając wyniki leczenia pacjentów, mAb zrewolucjonizowały leczenie nowotworów hematologicznych. Tym niemniej temu szybkiemu rozwojowi terapii towarzyszy występowanie toksycznych efektów, z których większość ma charakter interdyscyplinarny i stanowi wyzwanie zarówno dla hematologów, jak i lekarzy oddziałów intensywnej opieki medycznej [3]. Biomarkery zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) wywołanych przez mAb nie są zidentyfikowane, dlatego lekarze wszystkich dziedzin powinni być świadomi toksyczności związanej z terapią z użyciem mAb. Zwiększy to szanse na skuteczną optymalizację wyników leczenia pacjentów z wykorzystaniem tych środków w nowotworach hematologicznych.

Rytuksymab

Rytuksymab (RTX, *rituximab*) to mAb skierowane przeciwko antygenowi CD20, obecnemu na

powierzchni limfocytów B, wskazane do stosowania w terapii chłoniaka z limfocytów B, zaburzeń limfoproliferacyjnych i niektórych schorzeń autoimmunologicznych [4]. Powszechnie zgłaszanymi AE po zastosowaniu RTX są reakcje związane z infuzją (IRR, *infusion related reaction*). W badaniach klinicznych odnotowano je u 77% pacjentów z chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) i przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [4]. Dożylne podanie RTX wiąże się z takimi reakcjami, jak wysypka, gorączka, nudności, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, niedociśnienie czy tachykardia. Dlatego infuzję należy wykonywać powoli i monitorować stan pacjenta zarówno w trakcie infuzji, jak i po jej zakończeniu [5]. Aby obniżyć ryzyko działań niepożądanych RTX, w premedykacji należy zastosować glikokortykosteroidy, paracetamol, lek przeciwhistaminowy [4]. Większość IRR odnotowywano podczas pierwszego wlewu RTX w ciągu 1–2 h od początku infuzji, a częstość ich występowania zmniejsza się wraz z kolejnymi infuzjami leku. Terapie ukierunkowane na komórki B, w tym leczenie z wykorzystaniem RTX, przyczyniają się do zmniejszenia liczby komórek B, hipogammaglobulinemii i wzrostu ryzyka zakażeń [3, 6]. Odnotowano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) wywołaną przez skojarzenie RTX z chemioterapią, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku przewlekłego i przebytego zakażenia HBV, w tym antygeny powierzchniowego HBV i przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HbsAg, *hepatitis B surface antigen*). Inne obserwowane w badaniach infekcje to zaostrzenie zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), infekcje wirusem herpes (w tym zakażenie wirusem półpaśca [HHV-3, *human herpes virus 3*] i ospy wietrznej i [VZV, *varicella zoster virus*])

i postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Według *European Conference on Infections in Leukaemia* zaleca się profilaktykę przeciwko zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP, *pneumocystis jiroveci pneumonia*) u pacjentów poddawanych terapii R-CHOP (RTX, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) [6]. Z tego powodu również u większości pacjentów otrzymujących RTX i inne leki anti-CD20 w leczeniu nowotworów wywodzących się z limfocytów B wskazane jest podawanie immunoglobulin [3]. Mechanizm działania terapii anti-CD19 jest podobny do działania przeciwciał anti-CD20, więc ich zastosowanie wymaga również substytucji immunoglobulin [3]. W badaniach z udziałem chorych na NHL i CLL skojarzenie RTX z chemioterapią nie wiązało się ze zwiększoną częstością zakażeń, ale było obciążone wyższym ryzykiem powikłań hematologicznych 3.–4. stopnia — leukopenii, neutropenii i pancytopenii — w porównaniu z samą chemioterapią [4]. Jednak wiek 70 lat i więcej był czynnikiem ryzyka ciężkich hematologicznych AE i zakażeń bakteryjnych u pacjentów z wcześniej nieleczoną lub nawrotową/oporną (R/R, *relapsed/refractory*) CLL leczonych RTX w skojarzeniu z chemioterapią. Możliwe jest również wystąpienie neutropenii o późnym początku — nawet do 5 miesięcy po zakończeniu terapii u pacjentów leczonych RTX [6].

Oprócz IRR i infekcji RTX może powodować powikłania śluzówkowo-skinne, zaburzenia rytmu serca, dysfunkcję nerek i przewodu pokarmowego [5]. Obniżenie liczby limfocytów CD20+ może powodować zapalenie jelita krętego, ponieważ ich obecność w jelicie uważa się za czynnik ochronny i potencjalnie zapobiegający stanom zapalnym jelita [7]. Dlatego terapia z zastosowaniem mAb anti-CD20 — RTX — może prowadzić do dysregulacji limfocytów T regulatorowych (Treg) i autoreaktywnej stymulacji limfocytów T, przyczyniając się do zapalenia jelita krętego lub zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit.

Alternatywą dla dożylniej formy RTX jest podskórny RTX [5]. Tę nową formę leku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła do leczenia dorosłych z chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*), chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) i CLL. W porównaniu z infuzją dożylną zaletą tej terapii jest skrócenie czasu podania leku, czasu spędzonego w klinice oraz zwiększenie komfortu pacjenta [5]. Wykazano, że AE — w wyniku poda-

wanego podskórnie RTX u pacjentów leczonych z powodu FL, CLL lub DLBCL — były podobne [5]. Ze względu na niższe koszty w porównaniu z lekami oryginalnymi coraz powszechniejsze stają się leki biopodobne, w tym RTX w postaci biorównoważnej [8]. W kohortowym badaniu z udziałem chorych na NHL i CLL częstość występowania oraz nasilenie AE były zbliżone w przypadku obu postaci leków.

Obinutuzumab

Obinutuzumab to również przeciwciało anti-CD20 wykazujące potencjał pokonywania mechanizmów oporności na RTX. Lek ten uważa się jednak za bardziej toksyczny niż RTX [9]. Irina Amitai i wsp. [10] w metaanalizie odnotowali zwiększone ryzyko AE stopni 3.–4., w tym zakażeń, IRR, małopłytkowości i incydentów sercowych po zastosowaniu obinutuzumabu, w porównaniu z RTX. Ryzyko zakażenia jest zwiększone przez chorobę podstawową, choroby współistniejące, które są powszechne u osób starszych, oraz stosowany schemat chemioterapii. Mimo wysokiego ryzyka chorób zakaźnych nie było różnicy w częstości występowania ciężkiej neutropenii (stopień 3.–4.) między RTX a obinutuzumabem. Obinutuzumab w skojarzeniu z wenetoklaksem w terapii CLL wiąże się z neutropenią 3.–4. stopnia o częstości 53–73% [11]. Rozwój małopłytkowości i IRR jest związany z uwalnianiem interleukin (IL): IL-8, IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) i zespołem uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) [10]. Ciężki CRS, obserwowany u pacjentów leczonych obinutuzumabem, powoduje wyższy wskaźnik kardiotoxyczności w porównaniu z grupą leczoną RTX. Ponadto stosowanie obinutuzumabu łącznie z chemioterapią wiązało się z rozwojem wtórnych nowotworów hematologicznych [10].

Brentuksymab wedotyny

Brentuksymab wedotyny (BV, *brentuximab vedotin*), mAb sprzężone z bardzo toksycznym wobec mikrotubul środkiem, aurystatyną E jednometylowaną (MMAE, *monomethyl auristatin E*) skierowanym przeciwko receptorowi CD30, jest stosowany w leczeniu klasycznych chłoniaków Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) i chłoniaków z obwodowych komórek T [12]. W leczeniu pacjentów z chłoniakami BV zwiększał ryzyko wystąpienia poważnych AE w postaci obwodowej neuropatii czuciowej, nudności, wymiotów,

biegunki. Neuropatia obwodowa, będąca częstym efektem niepożądanym BV (obserwowanym u ok. 60% pacjentów), objawiająca się drętwieniem i mrowieniem kończyn, jest indukowana toksycznym działaniem MMAE względem mikrotubul aksonów [13]. Możliwe jest wystąpienie także neuropatii z immunologicznymi czynnikami patogenetycznymi. Chociaż zastosowanie BV w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (ABVD, adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) w terapii pierwszego rzutu w zaawansowanym stadium cHL skutkowało wysokim odsetkiem remisji całkowitej (CR, *complete remission*), to stwierdzono wysoki odsetek toksycznych działań pulmonologicznych [14]. Według badań ograniczanie jednoczesnego podawania bleomycyny z BV obniża ryzyko toksyczności płucnej. Jednak BV w połączeniu z AVD skutkowało wyższym odsetkiem neuropatii i neutropenii w porównaniu z BV + ABVD [15]. W celu zapobiegania powikłaniom hematologicznym — szczególnie neutropenii związanej z terapią BV + ABVD, zaleca się podawanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Ponadto u pacjentów otrzymujących BV należy rozważyć zapobieganie zakażeniu wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) za pomocą profilaktyki przeciwwirusowej lub badania metodą polimerazy reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) służącego wykrywaniu CMV w osoczu.

Brentuksymab wedotyny można stosować w połączeniu z chemioterapią, ale także z immunoterapią. W II fazie badania, w którym dwa nowe leki — BV i niwolumab — skojarzono w leczeniu pacjentów z R/R HL neuropatia obwodowa stanowiła uciążliwe AE [16]. Objawy neurologiczne mogą być związane z neuropatią, ale także z PML. Z tego powodu, w przypadku objawów neurotoksyczności, istotna jest dogłębna diagnostyka różnicowa. Nasilenie neurotoksyczności może być przyczyną przerwania leczenia, więc wskazana jest szczególna obserwacja zachowania i objawów neurologicznych u pacjentów poddawanych terapii [6].

Blinatumomab

Blinatumomab jako bispecyficzne mAb wiąże się z limfocytami T CD3+ i limfocytami B CD19+, prowadząc do aktywacji limfocytów T oraz apoptozy i lizy limfocytów B [17]. Uwalnianie perforyny i granzymów z ziarnistości w cytotoksycznych komórkach T indukuje cytotoksyczność docelowych komórek B, dlatego ma zastosowanie w terapii R/R ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphocytic leukemia*). Interakcja antygen–przeciwi-

ciało stymulująca aktywację komórek T indukuje toksyczne działania. Głównymi poważnymi AE blinatumomabu w terapii R/R ALL są neurologiczne zdarzenia niepożądane (NAE, *neurological adverse events*) i CRS.

Przypuszcza się, że celowanie przeciwciał w cząsteczki CD19 jest przyczyną neurotoksyczności ze względu na podobne objawy u pacjentów leczonych limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T, *chimeric antigen receptor T-cells*) ukierunkowanymi na CD19 [17]. Uważa się, że toksyczność neurologiczna obserwowana po terapii blinatumomabem jest związana z wytwarzaniem neurotoksycznych cytokin i chemokin po aktywacji komórek T, które prowadzą do podrażnienia neurośródbłonki [18]. Neurotoksyczność może objawiać się niespecyficznymi objawami — bólem głowy, drżeniem, splątaniem lub afazją, drgawkami lub otępieniem. W badaniu TOWER obejmującym 405 pacjentów z R/R ALL odsetek NAE dowolnego stopnia był wyższy w grupie leczonej blinatumomabem niż w grupie leczonej standardową chemioterapią (SOC, *standard of care chemotherapy*) (odpowiednio 61% vs. 50%). Neurologiczne zdarzenia niepożądane częściej powodowały przerywanie terapii w grupie leczonej blinatumomabem (6% vs. 1%). Czasami, szczególnie w przypadku toksyczności stopni 1.–2., zastosowanie deksametazonu może zmniejszyć nasilenie toksycznych NAE bez konieczności przerywania leczenia blinatumomabem. W przypadku NAE 3. stopnia zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej 3 dni, ale jeśli zostanie potwierdzony NAE 4. stopnia, to należy odstawić blinatumomab na stałe. Ważną strategią zapobiegania AE związanym ze stosowaniem blinatumomabu jest stopniowe zwiększanie dawki blinatumomabu z 9 µg/dobę w pierwszym tygodniu terapii do 28 µg/dobę, począwszy od drugiego tygodnia, do zakończenia leczenia.

Zespół uwalniania cytokin objawia się gorączką, dreszczami, zmęczeniem, niskim ciśnieniem tętniczym i objawami związanymi z zespołem przeziębienia włośniczek. Częstość występowania CRS dowolnego stopnia była wyższa u pacjentów z R/R ALL niż u pacjentów z ALL, w której jest obecna minimalna choroba resztkowa (MRD, *minimal residual disease*) (16% vs. 3%) ze względu na różnicę w masie guza między tymi grupami. Leczenie profilaktyczne obejmuje modyfikację dawki, przerwanie leczenia blinatumomabem, cytoredukcję i zastosowanie deksametazonu. Dodatkowo można podawać dożylnie płyny oraz tocilizumab — inhibitor IL-6 [19]. W przypadku rozpoznania CRS 3. stopnia po przerwaniu leczenia blinatumomabem

i podaniu deksametazonu można wznowić leczenie blinatumomabem. W przypadku toksyczności 4. stopnia zaleca się przerwanie leczenia [17]. Ze względu na masową produkcję cytokin, takich jak IL-1 β , IL-2, IL-6 i TNF- α , CRS uważa się za czynnik ryzyka zaburzenia pracy serca i limfocytocytomy hemofagocytarnej.

Działanie leku ukierunkowane na cząsteczki CD19 powoduje zmniejszenie liczby komórek plazmatycznych i limfocytów T, ale także neutropenię [17]. Co ciekawe, częstość występowania cytopenii i poważnych zakażeń była niższa w grupie blinatumomabu niż w grupie poddanej chemioterapii (odpowiednio 60% vs. 70% i 34% vs. 52%). Tym niemniej leczenie blinatumomabem wiązało się z zakażeniami krwi związanymi z cewnikiem, dlatego pacjenci otrzymujący lek powinni być szczególnie monitorowani pod względem objawów infekcji. Ponadto CRS, zakażenia i gorączka neutropeniczna stanowiły częstsze AE blinatumomabu jako druga lub później zastosowana linia leczenia w porównaniu z tymi chorymi, u których lek zastosowano wcześniej, natomiast toksyczne efekty neurologiczne i neutropenię częściej obserwowano w przypadku terapii zastosowanej w pierwszej linii [20]. Również poważne AE i śmiertelne zdarzenia związane z leczeniem częściej odnotowywano w grupie osób, które otrzymały blinatumomab jako drugą lub kolejną linię terapii. Wyniki te mogą jednak wynikać z wyższego stopnia zaawansowania choroby i gorszego rokowania osób, które leczono później.

Inotuzumab

Inotuzumab ozogamycyny (InO) jest humanizowanym przeciwciałem anti-CD22 skojarzonym z lekiem alkilującym — kalicheamycyną — stosowanym w leczeniu R/R ALL i NHL. Uwalnianie kalicheamycyny do lizosomów w komórce cytoplazmy prowadzi do rozszczepienia dwuniciowego DNA i późniejszej apoptozy komórek [19, 21]. Podejrzewa się jednak, że bezpośrednie toksyczne działanie antybiotyku uszkadza komórki wątroby, przyczyniając się do hamowania przepływu sinusoidalnego. Zespół niedrożności zatokowej wątroby (SOS, *sinusoidal obstruction syndrome*) jest poważnym powikłaniem po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) i objawem toksycznego działania leku na wątrobę [17]. Uważa się, że wyższa częstość występowania SOS u dzieci i młodzieży niż u dorosłych może wynikać z niepełnego strukturalnego dojrzewania naczyń wątrobowych w niemow-

lęcym wieku. Wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), stosowanie innych leków przeciwnowotworowych oraz podwyższone stężenia aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*], aminotransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*]) przed HSCT są czynnikami ryzyka SOS związanymi ze stosowaniem InO [22]. Klasyfikacja kliniczna SOS obejmuje wartości bilirubiny całkowitej, enzymów wątrobowych, kreatyniny w surowicy, przyrost masy ciała i tempo progresji klinicznej [1]. W porównaniu z hiperbilirubinemią i hipertransaminazemią ciężką postacią SOS cechują zarówno mniej powszechne, jak i mniej specyficzne objawy, takie jak hipoksja, encefalopatia i niewydolność nerek [17]. Najlepszą metodą diagnostyczną jest biopsja wątroby, lecz może ona skutkować krwawieniem z powodu małopłytkowości. Przed rozpoczęciem leczenia z użyciem mAb należy ocenić obecność czynników ryzyka, takich jak wcześniejsze zastosowanie kondycjonowania mieloablacyjnego, starszy wiek oraz wywiad w kierunku chorób wątroby. Ryzyko SOS można obniżyć, stosując dawki frakcjonowane mAb oraz wydłużając czas między ostatnią dawką InO a przeszczepieniem [19]. Dodatkowo podczas terapii InO należy monitorować stężenia bilirubiny i transaminaz. Zgodnie z badaniami, w których defibrotyd poprawiał wskaźniki przeżycia u pacjentów z chorobą weno-okluzyjną wątroby (VOD, *veno-occlusive disease*), uważa się, że może on stanowić skuteczny środek w leczeniu VOD [21]. W celu zmniejszenia toksyczności leku warto unikać nefrotoksycznych i hepatotoksycznych leków, takich jak azole, stosować profilaktycznie kwas ursodeoksycholowy i rozważyć terapię skojarzoną [1]. Terapia konsolidacyjna w postaci blinatumomabu w schemacie mini-HCVD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) + InO + blinatumomab może wydłużyć odstęp czasowy między ostatnią dawką InO a przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) i dodatkowo obniżyć ryzyko VOD [23]. Choć VOD jest jednym z często zgłaszanych toksycznych efektów InO, to najczęściej odnotowywanymi poważnymi AE związanymi z InO w terapii ALL oraz NHL były trombocytopenia i neutropenia — w nasileniu co najmniej 3. stopnia występowały u 29% i 48% leczonych. Co ciekawe, częstość występowania cytopenii była podobna w przypadku wykorzystania terapii CAR-T (CAR19/22). Neutropenię częściej obserwowano u pacjentów z medianą wieku więk-

szą lub równą 60 lat lub u pacjentów z NHL. Choć częstość występowania neutropenii w leczeniu R/R B-cell ALL również była wysoka, to infekcje rzadziej odnotowywano w tej grupie chorych niż w grupie poddanych chemioterapii. Aby zapobiec cytopenii, zaleca się kontrolowanie morfologii krwi przed każdym cyklem InO i reagowanie na wystąpienie objawów infekcji, sepsy lub krwawienia.

Inne AE związane ze stosowaniem InO to wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (EKG) i zespół rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*) [17, 21]. Długi odstęp QT może zwiększać ryzyko *torsade de pointes* i nagłej śmierci sercowej, dlatego wymaga szybkiej interwencji [1]. Elektrolity i jednocześnie stosowanie leków na współistniejące schorzenia mogą również wpływać na zapis EKG, dlatego zaleca się szczególne monitorowanie EKG w przypadku stosowania leków wydłużających odstęp QT [1].

Gemtuzumab ozogamycyny

Dodanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO, *gemtuzumab ozogamycin*) do standardowej chemioterapii w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) powodowało wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) i przeżycia bez nawrotu (RFS, *relapse-free survival*), ale również obniżenie ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki i hepatotoksyczności 3.–4. stopnia [24]. Gemtuzumab ozogamycyny jest powiązany z cytotoksyczną kalicheamycyną, rekombinowanym humanizowanym mAb anti-CD33, zatwierdzonym do leczenia AML. Ze względu na skoniugowanie z kalicheamycyną, podobnie jak w przypadku InO, hepatotoksyczność jest powszechnym AE w terapii GO. Potencjalnie śmiertelny stan, jakim jest VOD, częściej zgłaszano u pacjentów z AML leczonych GO niż w grupie pacjentów z R/R NHL z komórek B otrzymujących InO (9% vs. 1%), ale rzadziej niż w grupie z R/R ALL leczonych InO [1]. Jednak stosowanie frakcjonowanego GO, kondycjonowania o zmniejszonej intensywności oraz zachowywanie co najmniej 60 dni odstępu między ostatnią podażą GO a HSCT może odpowiadać za podobną częstość występowania VOD/SOS po transplantacji w grupie poddanych chemioterapii z GO względem grupy, w której nie stosowano GO, co sugeruje możliwość zastosowania HSCT w terapii konsolidacyjnej pacjentów z AML leczonych wcześniej GO [25]. W randomizowanym badaniu ALFA-0701 głównym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem GO dodanym do chemioterapii (daunorubicyna oraz cytarabina) była małopłytkowość, utrzymująca się

45 dni po rozpoczęciu leczenia, którą odnotowano u 20% pacjentów [26]. Leczenie za pomocą GO wiąże się również z ryzykiem mielosupresji, IRR i TLS [27]. Zapobieganie wystąpieniu TLS polega na nawodnieniu, stosowaniu leków hipourykemicznych, terapii nerkozastępczej i korekcji zaburzeń elektrolitów. Ważne jest, aby monitorować stan pacjenta, stężenie elektrolitów we krwi i szybko rozpocząć leczenie TLS, ponieważ nieprawidłowości jonowe i metaboliczne związane z tym zespołem mogą skutkować niewydolnością nerek, zaburzeniami rytmu serca i śmiercią.

By zwiększyć stabilność skuteczności koniugatów przeciwciał kalicheamycyny z lekami — GO oraz InO — w terapii nowotworów hematologicznych, opracowano zmodyfikowane koniugaty poprzez bezpośrednie przyłączenie tiolu zredukowanej kalicheamycyny do zmodyfikowanej cysteiny na przeciwciele [28]. Jest to obiecująca forma terapii ze względu na potwierdzoną mniejszą toksyczność zmienionego leku w badaniach na zwierzętach.

Daratumumab

Daratumumab jest mAb anti-CD38 stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z tradycyjnymi schematami leczenia w szpiczaku mnogim (MM, *multiple myeloma*) u dorosłych [6, 29]. Najczęstszymi AE leku związanymi zarówno z nowo zdiagnozowanym MM (NDMM, *newly diagnosed multiple myeloma*), jak i z MM nawracającym/opornym na leczenie (RRMM) były IRR, głównie łagodne, stopni 1.–2., i zwykle występowały podczas pierwszego podania lub w ciągu 4 godzin od zakończenia wlewu [6, 29, 30]. Mimo dobrze znanych leków wykorzystywanych w premedykacji, takich jak glikokortykosteroidy, leki przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe, według Chari i wsp., montelukast — antagonist receptoru leukotrienowego — może znacząco obniżyć ryzyko wystąpienia IRR. Zastosowanie podskórnego daratumumabu wiąże się z podobną skutecznością, bezpieczeństwem i niższym wskaźnikiem IRR w porównaniu z dożylną formą przeciwciała [29, 31].

Innymi często zgłaszanymi AE były biegunka, cytopenie i infekcje dróg oddechowych [1, 29]. Wskaźnik hematotoksyczności może wzrosnąć z powodu synergistycznego działania jednocześnie stosowanych leków. Zakażenie VZV było częstszym AE w przypadku terapii skojarzonej niż w przypadku monoterapii, ale częstość występowania neutropenii i wszystkich infekcji była podobna w obu grupach [6]. U pacjentów seropozytywnych warto rozważyć profilaktykę infekcji.

Daratumumab może powodować hematotoksyczność poprzez cytopenię, ale może też zaburzać wiązanie krwinek czerwonych z CD38 [29]. Ta interakcja może prowadzić do ogólnej reaktywności *in vitro*, dodatniego wyniku pośredniego testu Coombs'a i opóźnienia przeprowadzenia transfuzji krwi. W ograniczeniu wiązania daratumumabu z krwinkami pomocny jest dodawany do próbki krwi ditiotreitól (DTT) rozrywający wiązania zewnątrzkomórkowe z CD38. Innym sposobem jest neutralizacja daratumumabu za pomocą rekombinowanych ludzkich przeciwciał przeciw daratumumabowi, ale ich zastosowanie jest nadal ograniczone. W badaniu służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu oraz bortezomibu i deksametazonu (D-Vd) względem bortezomibu i deksametazonu (Vd) u pacjentów z pierwszym nawrotem MM nieznacznie częściej obserwowano neuropatię obwodową (50 *vs.* 38% dla DVd i Vd) oraz wtórne nowotwory złośliwe (6% *vs.* 2% dla DVd i Vd).

Elotuzumab

Elotuzumab — mAb skierowane przeciwko SLAMF7 (*signaling lymphocyte activation molecule family 7*) w komórkach plazmatycznych — stosuje się w leczeniu RRMM. Najpoważniejszymi AE (stopień ≥ 3) po podaniu elotuzumabu z talidomidem i małą dawką deksametazonu były zmęczenie, obrzęki obwodowe i IRR [31]. Według kilku badań elotuzumab rzadziej powodował limfopenię w RRMM i uważano go za mniej toksyczny niż daratumumab. [32]. W terapii z zastosowaniem talidomidu i deksametazonu najczęściej występującymi toksycznymi efektami były zmęczenie, obrzęk płuc i IRR [31]. Elotuzumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Elo-RD) w terapii RRMM obniżył ryzyko progresji choroby i zgonu przy podobnej częstości występowania toksycznych działań terapii [33]. Głównymi AE stopni 3.–4. były limfocytopenia (79%), neutropenia (36%), infekcje (33%) i trombocytopenia (21%). Uważa się, że wyższy wskaźnik występowania takich AE elotuzumabu, jak zakażenia i nowo diagnozowane nowotwory złośliwe, był odzwierciedleniem dłuższego czasu leczenia. Po dodaniu elotuzumabu do pomalidomidu (Elo-PD), podobnie jak w terapii Elo-RD, wykazano skuteczność terapeutyczną przy podobnym stopniu toksyczności. Neutropenia, zapalenie płuc oraz infekcje występowały rzadziej, natomiast trombocytopenia i incydenty kardiologiczne — nieznacznie częściej. Choć elotuzumab uważa się za skuteczną strategię leczenia RRMM,

to istnieje potrzeba dalszych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych z różnymi lekami.

Alemtuzumab

Alemtuzumab stanowi mAb skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu CD52, który ulega ekspresji zarówno na prawidłowych, jak i złośliwych limfocytach B i T [34]. Jego selektywne działanie wykorzystano w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (B-CLL, *B-cell chronic lymphocytic leukemia*), NHL, białaczki prolimfocytowej z limfocytów T (T-PLL, *T-cell prolymphocytic leukemia*), ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*) i zespołu Sézary'ego (SS, *Sézary syndrome*) [35, 36]. Ze względu na indukowanie niedoboru limfocytów B i T lek działa immunosupresyjnie, zwiększając ryzyko infekcji. Niedobór odporności może się objawiać do 9 miesięcy po zakończeniu leczenia [6]. Limfocytopenia 3. stopnia była najczęstszą toksycznością hematologiczną (59%) alemtuzumabu w badaniu II fazy u pacjentów z białaczką/chłoniakiem z komórek T dorosłych (ATL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*) — schorzeniem charakteryzującym się limfocytotą [35]. Jednak infekcje były mniej powszechne (14%), prawdopodobnie z powodu profilaktyki przeciwko pneumocystozie, przeciwwirusowej i przeciwwgrzybiczej. Natomiast alemtuzumab + CHOP, wykorzystane w terapii chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*), skutkowało poważnymi zakażeniami (40%), w tym CMV i EBV mimo zastosowanej profilaktyki leczniczej [37]. Ze względu na ryzyko ciężkiej immunosupresji i powikłań infekcyjnych zaleca się wykonanie badań przesiewowych przeciwciał i odpowiednią profilaktykę takich chorób, jak gruźlica utajona, reaktywacja HBV, HCV oraz zakażenia oportunistyczne [6, 34, 36]. Konieczne są dalsze badania w celu oceny, czy nowe leki stosowane w profilaktyce CMV — walgancyklowir lub letermowir oraz pozakonazol przeciw infekcjom grzybiczym — mogą skuteczniej zapobiegać toksyczności alemtuzumabu [37]. Odnotowywano również reaktywację EBV i rozpoznanie DLBCL u pacjentów z PTCL leczonych alemtuzumabem, dlatego należy zachować czujność przed rozwojem EBV+ DLBCL jako współistniejącego schorzenia. Układ immunologiczny poprzez uwalnianie cytokin może prowadzić do wysypki skórnej, której można zapobiegać lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem [34]. Glikokortykosteroidy są niezbędne w przypadku cięższych zdarzeń i IRR.

Zespół uwalniania cytokin ze zwiększonymi stężeniami TNF- α , INF- γ w surowicy oraz IL-6 lub naciekim limfocytów T w sercu może się przyczyniać do kardiotoxyczności, szczególnie u pacjentów z MF/SS [38]. Mimo tych znanych powikłań stosowanie alemtuzumabu w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) może wywoływać reakcje autoimmunologiczne, takie jak wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA, *pure red cell aplasia*) lub autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*) [39].

Mogamulizumab

Chociaż alemtuzumab i BV wydają się skutecznymi opcjami terapeutycznymi u chorych na chłoniaka skórny T-komórkowy (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*), to trwają badania nad zastosowaniem przeciwciał o bardziej satysfakcjonującej skuteczności i mniejszym stopniu toksyczności w terapii chłoniaków z limfocytów T [40]. Jednym z najnowszych leków jest mogamulizumab — mAb skierowane przeciwko receptorowi chemokiny C-C typu 4 (CCR4, *CC chemokine receptor 4*). Cel działania leku jest obecny na powierzchni komórek nowotworowych większości pacjentów z ATL, części pacjentów z innymi podtypami PTCL i CTCL, ale także na powierzchni efektorowych Treg, które mają największy wpływ hamujący na przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. Uważa się, że IRR — główne AE mogamulizumabu — jest spowodowane defektywnym regionem Fc na immunoglobulinie G1, który silnie aktywuje komórki NK oraz powoduje uwalnianie cytokin i cząsteczek cytotoxycznych [25, 41, 42]. Innymi częstymi działaniami toksycznymi są wysypka i powikłania hematologiczne — neutropenia i limfopenia — uważane za spodziewany efekt związany z celem terapeutycznym mogamulizumabu [25, 40, 42]. Poważne dermatologiczne AE, takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórki, są rzadkie, ale potencjalnie zagrażające życiu i śmiertelne. U pacjentów poddawanych allo-SCT stosowanie mogamulizumabu zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej postaci GvHD. Dlatego zaleca się kontrolowanie liczby Treg i opóźnienie przeszczepienia o co najmniej 50 dni po ostatnim podaniu mogamulizumabu. Jest to bardzo ważne, ponieważ allo-HCT stanowi ważną terapię zarówno w przypadku zaawansowanego CTCL, jak i ATLL. Poważne działania toksyczne po zastosowaniu mogamulizumabu obejmują również autoimmunologiczne AE, w większości ustępujące po zastosowaniu

glikokortykosteroidów. Stosowanie mogamulizumabu u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi jest względnie przeciwwskazane ze względu na mechanizm działania leku, osłabienie działania komórek Treg i poważne, co najmniej 3. stopnia, AE odnotowywane wcześniej u pacjentów, w tym zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wielomięśniowe, wątroby, płuc czy zespół Guillaina-Barrégo [41].

Inhibitory immunologicznych punktów kontroli

Inhibitory immunologicznych punktów kontroli (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) poprzez blokadę szlaków sygnałowych, takich jak antygen CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) czy cząsteczki (ligandu) białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-(L)1, *programmed death [ligand] protein-1*), umożliwiają działanie przeciwnowotworowe i odpowiedź immunologiczną [6]. Złośliwe komórki hematologiczne mogą się także stać celem dla przeciwciał w immunoterapii nowotworów ze względu na ekspresję na swojej powierzchni cząsteczek immunologicznego punktu kontroli [43, 44]. Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła dwie cząsteczki w leczeniu nowotworów hematologicznych — niwolumab (mAb anty-PD-1) do leczenia R/R cHL i pembrolizumab (mAb anty-PD-1) do leczenia R/R cHL, a także R/R pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBL, *primary mediastinal B-cell lymphoma*) [45]. Środki te są również obiecującymi lekami w leczeniu MM, niektórych rodzajów NHL, przewlekłego chłoniaka plazmablastycznego (PBL, *plasmablastic lymphoma*), AML i zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndromes*) [45, 46]. Jednak mechanizm działania ICI, stymulacja układu odpornościowego i autoimmunizacja mogą prowadzić do niepożądanych zdarzeń immunologicznych (irAE, *immune-related adverse events*), które mogą się pojawić w każdym układzie i narządzie organizmu — sercu, płucach, skórze lub układzie hormonalnym. Te działania toksyczne obejmują zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, toksyczność nerek lub wątroby.

Działania niepożądane terapii ICI w hematologii najczęściej obserwuje się na skórze. Objawiają się jako wysypka, zapalenie skóry czy rumień guzowaty, ale mogą również powodować martwicę skóry czy zespół Stevensa-Johnsona. Terapia skojarzona niwolumabem z innymi lekami celowanymi zwiększała ryzyko poważnych efektów toksycznych. Niepożądane zdarzenia

immunologiczne wpływają na równowagę układu hormonalnego i mogą zaburzać funkcjonowanie narządów endokrynych. Dysfunkcja tarczycy występowała z podobną częstością w przypadku niwolumabu i pembrolizumabu, a niedoczynność tarczycy (0–29% i 0–17%) występowała częściej niż nadczynność (0–13% i 0–17%). Ponadto nadczynność zazwyczaj przechodziła w niedoczynność narządu i wymagała stałej substytucyjnej terapii hormonalnej. Obserwowano także niewydolność nadnerczy i cukrzycę typu 1. Zaburzenia przewodu pokarmowego, spośród których najczęściej występującym była biegunka, były częściej wywoływane przez przeciwciała anti-CTLA-4 niż anti-PD-(L)1. Rzadkie, ale potencjalnie niebezpieczne powikłania terapii z ICI stanowią kardiotoxyczność oraz toksyczność płuc, częstsza w przypadku stosowania przeciwciał anti-PD-(L)1. Zapalenie płuc, które może się objawić nawet po 10–12 tygodniach od rozpoczęcia terapii za pomocą ICI, jest główną przyczyną zgonów związanych z wykorzystaniem tych leków w leczeniu nowotworów hematologicznych. Ponadto niektóre badania sugerują, że terapia ICI zwiększa ryzyko GvHD u pacjentów z nowotworami szpiku poddawanych HSCT.

Nadekspresja PD-(L)1 na blastach AML i PD-1 na limfocytach T skłoniła do zbadania ICI w niektórych nowotworach hematologicznych [46]. Jednak zwiększona ekspresja PD-(L)1 na blastach białaczkowych może być spowodowana zastosowaniem interferonu gamma (INF- γ) i chemioterapii indukcyjnej. Zastosowanie ICI u pacjentów z AML po lub przed allo-SCT skutkowało GvHD, ale ustępowało u większości z nich po podaniu glikokortykosteroidów [47].

Inhibitory immunologicznych punktów kontroli stosowano w leczeniu białaczki, chłoniaka, ale także MM [48]. W porównaniu z pacjentami leczonymi lenalidomidem i deksametazonem dodanie trzeciego leku — pembrolizumabu — do lenalidomidu i deksametazonu jako terapii pierwszego rzutu MM skutkowało podobną częstością występowania AE dowolnego stopnia (94% vs. 92%) i wyższą częstością poważnych efektów toksycznych (54% vs. 39%). Ponadto w grupie leczonych z użyciem pembrolizumabu ryzyko zgonu było wyższe niż w grupie poddanej terapii lenalidomidem i deksametazonem, ale ci pacjenci byli starsi i obciążeni wysokim ryzykiem cytogenetycznym. W badaniu tym wykazano niekorzystny profil ryzyka u pacjentów z NDMM. Jednak inne schematy

skojarzenia leków, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta, mogą zwiększyć skuteczność terapii ICI w nowotworach hematologicznych, w tym MM.

Wyniki badań z wykorzystaniem ICI w terapii nowotworów litych wykazały, że leki te powodują poważne zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub PJP. Nie udowodniono jednak bezspornie, czy stosowanie glikokortykosteroidów oraz infliksymabu jako sposobu hamowania rozwoju irAE zwiększa ryzyko infekcji [6]. Ze względu na stosowanie ICI w połączeniu z chemioterapią, przeciwciałami monoklonalnymi czy CAR-T podejrzewa się wzrost ryzyka działań niepożądanych terapii. Potrzebne są dalsze badania nad ich skutecznością przy jak najniższej toksyczności.

Immunoterapia z ICI może być kontynuowana w przypadku łagodnych irAE 1. stopnia [1]. Jeśli toksyczność jest wyższa, to terapię należy przerwać — do czasu ustąpienia toksycznych objawów lub na stałe. Podstawami oceny i postępowania w przypadku leczenia irAE są wspólne kryteria zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem — *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE wersja 5.0). Zazwyczaj stosowanie leków immunosupresyjnych — glikokortykosteroidów — jako leków pierwszego rzutu lub infliksymabu na zapalenie okrężnicy i mykofenolanu na zapalenie wątroby skutkuje zmniejszeniem nasilenia toksycznych efektów terapii [1, 6]. Postępowanie w przypadku AE wywołanych ICI oraz innymi przeciwciałami stosowanymi w terapii nowotworów hematologicznych przedstawiono w tabeli 1.

Podsumowanie

Przeciwciała monoklonalne charakteryzują się wysoką skutecznością w terapii nowotworów hematologicznych, co potwierdza poprawa wyników leczenia i wskaźników odpowiedzi na leczenie w wielu badaniach. Mogą one jednak powodować AE objawiające się jako reakcje związane z infuzją, takie jak mielosupresja, infekcje czy choroby autoimmunologiczne. Klinicyści, stosując mAb w nowotworach hematologicznych, powinni być świadomi potencjalnych AE i jak najwcześniej zidentyfikować i leczyć toksyczne efekty, aby złagodzić niepożądane skutki terapii i zoptymalizować wyniki terapii.

Konflikt interesów

Brak.

Tabela 1. Główne działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych w terapii nowotworów hematologicznych oraz zalecenia profilaktyki i leczenia

Działania niepożądane	Objawy	Sugestie profilaktyki i leczenia
Reakcje związane z infuzją	Gorączka, dreszcze, niedociśnienie, tachykardia, podrażnienie gardła, kaszel, nudności i wymioty; ciężkie reakcje — skurcz oskrzeli, duszność, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze	<ul style="list-style-type: none"> Nie należy podawać leku pacjentom z nadwrażliwością na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą Powolna infuzja leku powinna się odbywać pod ścisłą obserwacją kliniczną, obejmującą m.in. monitorowanie tętna, ciśnienia tętniczego i temperatury Warto zastosować premedykację: glikokortykosteroidów, leki przeciwgorączkowe, przeciwhistaminowe Dodanie montelukastu może obniżyć ryzyko niepożądanych reakcji w przypadku stosowania terapii daratumumabem Użycie dostępnej podskórnej (rytuksymab/daratumumab) formy leku zamiast dożylniej obniża ryzyko reakcji związanych z infuzją oraz jest bardziej komfortowe dla pacjenta W przypadku wystąpienia toksyczności trzeba przerwać infuzję i zależnie od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć zaprzestanie jej podawania lub zastosowanie glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych
Infekcje (szczególnie: wirus zapalenia wątroby typu B, C, zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>herpes zoster</i> , JC wirus)	Gorączka, osłabienie, objawy miejscowe, objawy neurologiczne w postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii	<ul style="list-style-type: none"> Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania przesiewowe i profilaktyczne w kierunku wirusów hepatotropowych Powinno się rozważyć profilaktykę przeciwko pneumocystozie, wirusowi <i>herpes</i>, badania przesiewowe w kierunku zakażeń grzybiczych, jeśli istnieją inne czynniki ryzyka, takie jak jednoczesne stosowanie fludarabiny, alemtuzumabu, leków immunosupresyjnych lub wcześniejsze inwazyjne zakażenie grzybicze Opcjonalnie można podać immunoglobuliny W przypadku braku objawów lub łagodnych objawów należy prowadzić obserwację kliniczną lub diagnostykę W przypadku umiarkowanych objawów należy zastosować doustne antybiotyki, leki przeciwgrzybicze lub przeciwwirusowe W przypadku ciężkich objawów wskazana jest dożylna interwencja antybiotykowa, przeciwgrzybicza lub przeciwwirusowa
Zespół lizy guza	Objawy wynikające z hiperurykემii, hiperkaliemii, hiperfosfatemii, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, drgawki	<ul style="list-style-type: none"> W ramach profilaktyki powinno się stosować w allopurinol i nawadnianie W ramach leczenia powinno się stosować nawodnienie, leki hipourykemiczne, terapię nerkozastępczą, korektę zaburzeń elektrolitowych
Zespół uwalniania cytokin	Gorączka, dreszcze, hipotensja, <i>tachypnoe</i> , zmęczenie, kardiotoxyczność	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku łagodnych objawów można stosować leczenie podtrzymujące W przypadku nasilonych objawów należy przerwać leczenie, podawanie płynów dożylnie, wazopresorów, glikokortykosteroidów i tocilizumabu (inhibitora interleukiny 6)
Choroba zarostowa żył wątrobowych/ zespół niedrożności zatokowej wątroby	Bolesne wodobrzusze, żółtaczka, zwiększenie masy ciała, niedotlenienie, obrzęki, żylaki, encefalopatia	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktycznie należy podawać kwas ursodeoksycholowy pacjentom leczonym gemtuzumabem ozogamycyny obciążonym wysokim ryzykiem hepatotoksyczności Objętość wewnątrznaczyniową można optymalizować za pomocą roztworów krystaloidów lub koloidów (np. albumin), unikając przeciążenia płynami, a w przypadku hypoalbuminemii powinno się podawać roztwory koloidów Należy unikać leków nefrotoksycznych i hepatotoksycznych W umiarkowanych i ciężkich przypadkach powinno się stosować duże dawki glikokortykosteroidów U pacjentów z klinicznie istotnymi schorzeniami wątroby, a także poddanych wcześniej przeszczepieniu komórek krwiotwórczych należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z podawaniem inotuzumabu/gemtuzumabu Powinno się stosować mniejsze frakcjonowane dawki zarówno gemtuzumabu, jak i inotuzumabu Należy unikać schematów kondycjonowania zawierających 2 środki alkilujące Trzeba zachować odstęp ≥ 3 miesiące między zakończeniem terapii z zastosowaniem gemtuzumabu a przeszczepieniem komórek krwiotwórczych U pacjentów z chorobą zarostową żył wątrobowych poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych powinno się stosować defibrytyd oraz opcjonalnie dodać duże dawki glikokortykosteroidów

→

Tabela 1. cd. Główne działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych w terapii nowotworów hematologicznych oraz zalecenia profilaktyki i leczenia

Działania niepożądane	Objawy	Sugestie profilaktyki i leczenia
Kardiotoksyczność	Arytmie, zmiany ciśnienia tętniczego	<ul style="list-style-type: none"> Należy monitorować EKG Należy oznaczać stężenia elektrolitów Trzeba odstawić leki zaburzające rytm serca Powinno się prowadzić leczenie objawowe Trzeba odstawić leki zaburzające pracę serca Należy korygować zaburzenia elektrolitowe
Toksyczność hematologiczna — niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość	Oslabienie, infekcje, krwotoki /krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> Należy monitorować pełną morfologię krwi przed podaniem leku oraz wykonywać badania przedmiotowe i podmiotowe w kierunku objawów zakażenia, krwawienia, krwotoku oraz innych objawów mielosupresji W celu opanowania mielosupresji zaleca się opóźnienie podania dawki lub stałe przerwanie terapii oraz leczenie podtrzymujące Ditiotreitrol może być pomocny jako prewencja wiązania daratumumabu z białymi krwinkami
Neurotoksyczność	Ból głowy, drżenie, splątanie lub afazja, drgawki lub otępienie, zaburzenia czucia, ruchu	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku łagodnych objawów należy prowadzić obserwację W przypadku umiarkowanych objawów należy przerwać terapię i podawanie glikokortykosteroidów W przypadku napadów ≥ 3. stopnia zaleca się przerwanie dawkowania wraz z podaniem leków przeciwpadaczkowych Należy stosować hiperwentylację mechaniczną, acetazolamid lub mannitol
Reakcje autoimmunologiczne	Wybiórca aplazja czerwono-krwinkowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, immunologiczne działania niepożądane w wielu organach, najczęściej dotyczące skóry i tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> W większości przypadków korzystne jest stosowanie ogólnoustrojowych steroidów lub innych leków immunosupresyjnych, takich jak infliksymab lub mykofenolan W przypadku łagodnych skórnych objawów toksyczności, stopni 1.–2. — należy zastosować miejscowe emolienty/steroidy i/lub leki przeciwhistaminowe; przy 3. stopniu — doustne lub dożylnie steroidy i tymczasowo przerwać terapię; stopień 4. to stan zagrożenia życia związany z objawami, takimi jak rumień, plamica lub odwarstwienie naskórka, wymaga szybkiego podania dożylnych steroidów i trwałego przerwania terapii Przed każdym wlewem należy oznaczać stężenia glukozy, elektrolitów, TSH, fT4 we krwi W przypadku subklinicznej/objawowej niedoczynności tarczycy należy rozważyć substytucję hormonami tarczycy U chorych z objawami, zwłaszcza w przypadku nadczynności tarczycy, należy rozpocząć leczenie beta-adrenolitykami, rzadko konieczny jest karbimazol lub steroid

JC — John Cunningham; IL-6 — interleukina 6; EKG — elektrokardiogram; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tarczycy; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Shah M, Rajha E, DiNardo C, et al. Adverse events of novel therapies for hematologic malignancies: what emergency physicians should know. *Ann Emerg Med.* 2020; 75(2): 264–286, doi: [10.1016/j.annemergmed.2019.07.015](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.015), indexed in Pubmed: 31561995.
- Golay J, Taylor RP. The role of complement in the mechanism of action of therapeutic anti-cancer mAbs. *Antibodies (Basel).* 2020; 9(4), doi: [10.3390/antib9040058](https://doi.org/10.3390/antib9040058), indexed in Pubmed: 33126570.
- Constantinescu C, Pasca S, Zimta AA, et al. Overview of the side-effects of FDA- and/or EMA-approved targeted therapies for the treatment of hematological malignancies. *J Clin Med.* 2020; 9(9), doi: [10.3390/jcm9092903](https://doi.org/10.3390/jcm9092903), indexed in Pubmed: 32911829.
- Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther.* 2017; 34(10): 2232–2273, doi: [10.1007/s12325-017-0612-x](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0612-x), indexed in Pubmed: 28983798.
- Yelvington BJ. Subcutaneous rituximab in follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and diffuse large B-cell lymphoma. *J Adv Pract Oncol.* 2018; 9(5): 530–534, indexed in Pubmed: 31086689.
- Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J. Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Ther Adv Infect Dis.* 2021; 8: 2049936121989548, doi: [10.1177/2049936121989548](https://doi.org/10.1177/2049936121989548), indexed in Pubmed: 33680453.
- Varma P, Falconer J, Aga A, et al. Rituximab-induced Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(5): 606–608, doi: [10.1080/00365521.2017.1280530](https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1280530), indexed in Pubmed: 28129697.
- Urru SAM, Spila Alegiani S, Guella A, et al. Safety of switching between rituximab biosimilars in onco-hematology. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 5956, doi: [10.1038/s41598-021-85563-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85563-1), indexed in Pubmed: 33727667.
- Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol.* 2018; 182(1): 29–45, doi: [10.1111/bjh.15232](https://doi.org/10.1111/bjh.15232), indexed in Pubmed: 29741753.

10. Amitai I, Gafter-Gvili A, Shargian-Alon L, et al. Obinutuzumab-related adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2021; 39(2): 215–221, doi: [10.1002/hon.2828](https://doi.org/10.1002/hon.2828), indexed in Pubmed: [33252145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252145/).
11. Samuels C, Abbott D, Niemiec S, et al. Evaluation and associated risk factors for neutropenia with venetoclax and obinutuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021 [Epub ahead of print]: e1505, doi: [10.1002/cnr2.1505](https://doi.org/10.1002/cnr2.1505), indexed in Pubmed: [34250757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250757/).
12. Gao S, Zhang M, Wu K, et al. Risk of adverse events in lymphoma patients treated with brentuximab vedotin: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19(5): 617–623, doi: [10.1080/14740338.2020.1718103](https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1718103), indexed in Pubmed: [31955620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955620/).
13. Fargeot G, Dupel-Pottier C, Stephant M, et al. Brentuximab vedotin treatment associated with acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(7): 786–788, doi: [10.1136/jnnp-2020-323124](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323124), indexed in Pubmed: [32327451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327451/).
14. Makita S, Maruyama D, Tobinai K. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in the treatment of classic Hodgkin lymphoma. *Oncotargets Ther.* 2020; 13: 5993–6009, doi: [10.2147/OTT.S193951](https://doi.org/10.2147/OTT.S193951), indexed in Pubmed: [32606807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606807/).
15. Moskowitz AJ. Optimizing the role of brentuximab vedotin in classical Hodgkin lymphoma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 207–212, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.207](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.207), indexed in Pubmed: [30504312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504312/).
16. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(11): e808–e815, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30275-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30275-1), indexed in Pubmed: [33010817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010817/).
17. Conde-Royo D, Juárez-Salcedo LM, Dalia S. Management of adverse effects of new monoclonal antibody treatments in acute lymphoblastic leukemia. *Drugs Context.* 2020; 9, doi: [10.7573/dic.2020-7-2](https://doi.org/10.7573/dic.2020-7-2), indexed in Pubmed: [33110433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110433/).
18. Sigmund AM, Sahasrabudhe KD, Bhatnagar B. Evaluating blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory ALL: design, development, and place in therapy. *Blood Lymphat Cancer.* 2020; 10: 7–20, doi: [10.2147/BLC.TT.S223894](https://doi.org/10.2147/BLC.TT.S223894), indexed in Pubmed: [33173373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173373/).
19. Gavralidis A, Brunner AM. Novel therapies in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15(4): 294–304, doi: [10.1007/s11899-020-00591-4](https://doi.org/10.1007/s11899-020-00591-4), indexed in Pubmed: [32445026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445026/).
20. Topp MS, Stein AS, Gökbüget N, et al. Blinatumomab as first salvage versus second or later salvage in adults with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results of a pooled analysis. *Cancer Med.* 2021; 10(8): 2601–2610, doi: [10.1002/cam4.3731](https://doi.org/10.1002/cam4.3731), indexed in Pubmed: [33734596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734596/).
21. Li X, Zhou M, Qi J, et al. Efficacy and safety of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(3): e227–e247, doi: [10.1016/j.clml.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.12.008), indexed in Pubmed: [33461955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461955/).
22. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(7): 1271–1280, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.02.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.018), indexed in Pubmed: [30797942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797942/).
23. Aujla A, Aujla R, Liu D. Inotuzumab ozogamicin in clinical development for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Biomark Res.* 2019; 7: 9, doi: [10.1186/s40364-019-0160-4](https://doi.org/10.1186/s40364-019-0160-4), indexed in Pubmed: [31011424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011424/).
24. Muhamad NA, Mohd Dali NS, Mohd Yacob A, et al. Effect and safety of gemtuzumab ozogamicin for the treatment of patients with acute myeloid leukaemia: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2020; 10(6): e032503, doi: [10.1136/bmjopen-2019-032503](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032503), indexed in Pubmed: [32540885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540885/).
25. Pautas C, Raffoux E, Lambert J, et al. Fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin with escalated doses of daunorubicin and cytarabine as first acute myeloid leukemia salvage in patients aged 50-70-year old: a phase 1/2 study of the acute leukemia French association. *Am J Hematol.* 2012; 87(1): 62–65, doi: [10.1002/ajh.22201](https://doi.org/10.1002/ajh.22201), indexed in Pubmed: [22072535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22072535/).
26. Molica M, Perrone S, Mazzone C, et al. CD33 Expression and gentuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: two sides of the same coin. *Cancers (Basel).* 2021; 13(13), doi: [10.3390/cancers13133214](https://doi.org/10.3390/cancers13133214), indexed in Pubmed: [34203180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203180/).
27. Cortes JE, de Lima M, Dombret H, et al. Prevention, recognition, and management of adverse events associated with gemtuzumab ozogamicin use in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 137, doi: [10.1186/s13045-020-00975-2](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00975-2), indexed in Pubmed: [33059764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059764/).
28. Vollmar BS, Frantz C, Schutten MM, et al. Calicheamicin antibody-drug conjugates with improved properties. *Mol Cancer Ther.* 2021; 20(6): 1112–1120, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-20-0035](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0035), indexed in Pubmed: [33722856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722856/).
29. Dima D, Dower J, Comenzo RL, et al. Evaluating daratumumab in the treatment of multiple myeloma: safety, efficacy and place in therapy. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 7891–7903, doi: [10.2147/CMAR.S212526](https://doi.org/10.2147/CMAR.S212526), indexed in Pubmed: [32904669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904669/).
30. Offidani M, Corvatta L, Morè S, et al. Daratumumab for the management of newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: current and emerging treatments. *Front Oncol.* 2020; 10: 624661, doi: [10.3389/fonc.2020.624661](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.624661), indexed in Pubmed: [33680948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680948/).
31. Morè S, Petrucci MT, Corvatta L, et al. Monoclonal antibodies: leading actors in the relapsed/refractory multiple myeloma treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13(12), doi: [10.3390/ph13120426](https://doi.org/10.3390/ph13120426), indexed in Pubmed: [33260960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33260960/).
32. Zhang T, Wang S, Lin T, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017; 8(20): 34001–34017, doi: [10.18632/oncotarget.16987](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16987), indexed in Pubmed: [28454113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28454113/).
33. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018; 124(20): 4032–4043, doi: [10.1002/cncr.31680](https://doi.org/10.1002/cncr.31680), indexed in Pubmed: [30204239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204239/).
34. Ransohoff JD, Kwong BY. Cutaneous adverse events of targeted therapies for hematolymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(12): 834–851, doi: [10.1016/j.clml.2017.07.005](https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.005), indexed in Pubmed: [28918995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918995/).
35. Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(1): 35–42, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1022](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1022), indexed in Pubmed: [27486175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486175/).

36. Alpdogan O, Kartan S, Johnson W, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in advanced stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: a concise review. *Chin Clin Oncol.* 2019; 8(1): 12, doi: [10.21037/cco.2018.10.03](https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.03), indexed in Pubmed: [30525754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30525754/).
37. Wulf GG, Altmann B, Ziepert M, et al. ACT-2 study investigators. Alectuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia.* 2021; 35(1): 143–155, doi: [10.1038/s41375-020-0838-5](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0838-5), indexed in Pubmed: [32382083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382083/).
38. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, et al. Cardiac toxicity of alectuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 2004; 104(3): 655–658, doi: [10.1182/blood-2003-07-2345](https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2345), indexed in Pubmed: [15073032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073032/).
39. Lloyd R, Nikolousis E, Kishore B, et al. Autoimmune cytopenias developing late post alectuzumab-based allogeneic stem cell transplantation: presentation of short case series from a transplant center. *Cell Transplant.* 2020; 29: 963689720950641, doi: [10.1177/0963689720950641](https://doi.org/10.1177/0963689720950641), indexed in Pubmed: [32806929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32806929/).
40. Ollila TA, Sahin I, Olszewski AJ. Mogamulizumab: a new tool for management of cutaneous T-cell lymphoma. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 1085–1094, doi: [10.2147/OTT.S165615](https://doi.org/10.2147/OTT.S165615), indexed in Pubmed: [30799938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799938/).
41. Blackmon AL, Pinter-Brown L. Spotlight on mogamulizumab-Kpkc for use in adults with relapsed or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome: efficacy, safety, and patient selection. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 3747–3754, doi: [10.2147/DDDT.S185896](https://doi.org/10.2147/DDDT.S185896), indexed in Pubmed: [32982179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982179/).
42. Moore DC, Elmes JB, Shibu PA, et al. Mogamulizumab: sn snti-CC chemokine receptor 4 antibody for T-cell lymphomas. *Ann Pharmacother.* 2020; 54(4): 371–379, doi: [10.1177/1060028019884863](https://doi.org/10.1177/1060028019884863), indexed in Pubmed: [31648540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648540/).
43. Alatrash G, Daver N, Mittendorf EA. Targeting immune checkpoints in hematologic malignancies. *Pharmacol Rev.* 2016; 68(4): 1014–1025, doi: [10.1124/pr.116.012682](https://doi.org/10.1124/pr.116.012682), indexed in Pubmed: [27664133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664133/).
44. Matsuki E, Younes A. Checkpoint inhibitors and other immune therapies for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2016; 17(6): 31, doi: [10.1007/s11864-016-0401-9](https://doi.org/10.1007/s11864-016-0401-9), indexed in Pubmed: [27193488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27193488/).
45. Hradská K, Hajek R, Jelinek T. Toxicity of immune-checkpoint inhibitors in hematological malignancies. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 733890, doi: [10.3389/fphar.2021.733890](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.733890), indexed in Pubmed: [34483944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483944/).
46. Bewersdorf JP, Stahl M, Zeidan AM. Immune checkpoint-based therapy in myeloid malignancies: a promise yet to be fulfilled. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019; 19(5): 393–404, doi: [10.1080/14737140.2019.1589374](https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1589374), indexed in Pubmed: [30887841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887841/).
47. Stahl M, Goldberg AD. Immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia: novel combinations and therapeutic targets. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(4): 37, doi: [10.1007/s11912-019-0781-7](https://doi.org/10.1007/s11912-019-0781-7), indexed in Pubmed: [30904967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904967/).
48. Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A, et al. KEYNOTE-185 Investigators. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): e448–e458, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30109-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30109-7), indexed in Pubmed: [31327689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327689/).