
WPŁYW CELOWANEGO LECZENIA ONKOLOGICZNEGO NA NARZĄD WZROKU

EWELINA SERKIES – MINUTH

KATEDRA I KLINIKA OKULISTYKI, GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

PROMOTOR: PROF. DR HAB. N. MED. KRYSZYNA RACZYŃSKA

GDAŃSK 2020

Pani Profesor Krystynie Raczyńskiej serdecznie dziękuję za poświęcony czas,
życzliwość i zaangażowanie podczas przygotowywania tej pracy.

Pracę dedykuję mojej Mamie, dziękując za wsparcie oraz wyrozumiałość.

Dedykuję ją również moim synom Aleksandrowi i Kajetanowi.
To wszystko jeszcze przed Wami.

Spis treści

1. WYKAZ SKRÓTOW	4
2. WSTĘP	6
2.1 <i>Wprowadzenie</i>	6
2.2 <i>Raportowanie działań niepożądanych terapii onkologicznych</i>	7
2.2.1 <i>Definicja działania niepożądanego.....</i>	7
2.2.2 <i>Powszechne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych.....</i>	7
3. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ONKOLOGICZNYCH LEKÓW CELOWANYCH.....	8
3.1 <i>Drobne cząsteczki.....</i>	8
3.1.1 <i>Afatynib</i>	8
3.1.2 <i>Sunitynib.....</i>	9
3.1.3 <i>Kryzotynib.....</i>	12
3.1.4 <i>Cerytynib</i>	12
3.1.5 <i>Dabrafenib.....</i>	13
3.1.6 <i>Trametynib</i>	14
3.1.7 <i>Wemurafenib.....</i>	15
3.1.8 <i>Kobimetynib</i>	16
3.1.9 <i>Wismodegib.....</i>	16
3.2 <i>Przeciwciała monoklonalne.....</i>	17
3.2.1 <i>Trastuzumab.....</i>	17
3.2.2 <i>Panitumumab.....</i>	18
3.3 <i>Immunoterapia</i>	20
3.3.1 <i>Ipilimumab</i>	20
3.3.2 <i>Niwolumab, Pembrolizumab</i>	21
4. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	26
5. METODYKA.....	27
5.1 <i>Materiał</i>	27
5.2 <i>Metoda.....</i>	27
5.2.1 <i>Wywiad lekarski</i>	28
5.2.2 <i>Badanie ostrości widzenia</i>	28
5.2.3 <i>Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego.....</i>	29
5.2.4 <i>Badanie aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej z barwieniem fluoresceiną</i>	29
5.2.5 <i>Badanie tylnego odcinka oka techniką oftalmoskopii pośredniej w lampie szczelinowej</i>	29
5.2.6 <i>Badanie czasu przerwania filmu żelowego</i>	29
5.2.7 <i>Badanie wydzielania łez</i>	29
5.2.8 <i>Spektralna optyczna koherentna tomografia.....</i>	29
5.2.9 <i>Badanie poczucia kontrastu</i>	33
5.2.10 <i>Ocena stopnia nasilenia działań niepożądanych</i>	34
5.3 <i>Metodyka statystyczna</i>	37
6. WYNIKI	39
6.1 <i>Charakterystyka badanej populacji.....</i>	39

6.1.1	Charakterystyka ogólna	39
6.1.2	Dane demograficzne	41
6.1.3	Chemioterapia.....	43
6.1.4	Inne leczenie onkologiczne	44
6.2	Działania niepożądane.....	46
6.3	Analiza badanych parametrów	57
6.3.1	Ostrość widzenia	57
6.3.2	Ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	59
6.3.3	Czas przerywania filmu łzowego (TBUT)	61
6.3.4	Barwienie rogówki.....	63
6.3.5	Test Schirmera.....	64
6.3.6	Poczucie kontrastu	66
6.3.7	Spektralna optyczna koherentna tomografia (SOCT).....	81
7.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	90
8.	WNIOSKI	101
9.	STRESZCZENIE PRACY	103
10.	SUMMARY	107
11.	PIŚMIENNICTWO	110
12.	SPIS RYCIN I TABEL	121
	SPIS RYCIN	121
	SPIS TABEL.....	121

1. WYKAZ SKRÓTÓW

ALK	– kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AMD	– zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (<i>Age-related Macular Degeneration</i>)
BCVA	– najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best Corrected Visual Acuity</i>)
CPD	– cykle na stopień (<i>Cycles Per Degree</i>)
CRCI	– zaburzenia poznawcze związane z chemioterapią (<i>Chemotherapy-Related Cognitive Impairment</i>)
CSCR	– centralna surowicza chorioretinopatia (<i>Central Serous Chorioretinopathy</i>)
CRT	– centralna grubość siatkówki (<i>Central Retinal Thickness</i>)
CST	– test poczucia kontrastu (<i>Contrast Sensitivity Test</i>)
CTCAE	– powszechne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA-4	– antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4</i>)
EGF	– naskórkowy czynnik wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor</i>)
EGFR	– receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
GCC	– kompleks komórek zwojowych (<i>Ganglion Cell Complex</i>)
HER2	– receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2</i>)
IADL	– podstawowe czynności życiowe (<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)
IPL	– wewnętrzna warstwa splotowata (<i>Internal Plexus Layer</i>)
IZ	– strefa międzywypustkowa (<i>Interdigitation zone</i>)
KRAS	– <i>Ki-ras2</i> ; <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MAPK	– kinazy białkowe aktywowane mitogenem (<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>)

MEK	– kinaza białkowa aktywowana mitogenem/regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym (<i>Mitogen Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase</i>)
MEKAR	– retinopatia związana z MEK (<i>MEK-associated Retinopathy</i>)
NCI	– Narodowy Instytut Raka (<i>National Cancer Institute</i>)
PD1	– zaprogramowane białko śmierci komórki 1 (<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>)
PDGF	– płytkowy czynnik wzrostu (<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
PDL1	– ligand zaprogramowanego białka śmierci komórki 1 (<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>)
PDL2	– ligand zaprogramowanego białka śmierci komórki 2 (<i>Programmed Cell Death Ligand 2</i>)
PED	– odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (<i>Pigment Epithelial Detachment</i>)
PFC	– pseudocysty dolka (<i>Pseudocystic Foveolar Cavitation</i>)
PPE	– zaburzenia nabłonka barwnikowego związane z pogrubieniem naczyńówki (<i>Pachychoroid Pigment Epitheliopathy</i>)
PRES	– zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (<i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i>)
RNFL	– warstwa włókien nerwowych siatkówki (<i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>)
RPE	– nabłonek barwnikowy siatkówki (<i>Retinal Pigment Epithelium</i>)
SCADL	– działania samoopieki w codziennym życiu (<i>Self Care Activities of Daily Living</i>)
SOCT	– spektralna optyczna koherentna tomografia (<i>Spectral Optical Coherence Tomography</i>)
TBUT	– czas przerwania filmu łzowego (<i>Tear Breakup Time</i>)
T-DM1	– trastuzumab emtanzyna (<i>Trastuzumab Emtansine</i>)
VEGF	– śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

2. WSTĘP

2.1 Wprowadzenie

Choroby nowotworowe stanowią globalnie drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, iż w 2018 roku choroby nowotworowe odpowiadały za 9.6 miliona zgonów na świecie. Do najczęstszych nowotworów złośliwych zalicza się nowotwory płuca, piersi, jelita, prostaty, skóry i żołądka. Z tej grupy najczęstszą przyczyną zgonu jest nowotwór płuca i jelita. Chirurgia, chemioterapia oraz radioterapia pozostają leczeniem z wyboru w wielu rodzajach nowotworów. Powodzenie leczenia szeroko stosowaną, cytotoksyczną, najczęściej dożylną chemioterapią ograniczone jest jej niewybiórczym działaniem wobec komórek nowotworowych, niewystarczającą koncentracją leku w tych komórkach, systemową toksycznością i pojawianiem się lekooporności (1). W ostatnich dekadach wzrasta zapotrzebowanie na badania mające na celu zarówno udoskonalenie już wprowadzonych, jak i poszukiwanie nowych metod terapii onkologicznej. Ciągły rozwój tej dziedziny pozwala na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych i wyleczonych z choroby nowotworowej. Wprowadzanie nowych metod leczenia wiąże się jednakże ze zwiększeniem zakresu możliwych działań niepożądanych.

Onkologiczna terapia celowana to leki wpływające na specyficzne molekuly, tzw. cele molekularne, biorące udział w rozwoju, progresji i rozsiewie nowotworów. Różni się dzięki temu od tradycyjnej, działającej niespecyficznie chemioterapii, która wpływa głównie na szybko dzielące się komórki zarówno guza, jak i zdrowych tkanek. Leki celowane blokują specyficzne szlaki karcynogenezy i wzrostu guza poprzez indukowanie apoptozy, blokowanie enzymów i czynników wzrostu odpowiedzialnych za proliferację komórek nowotworowych, a także modyfikowanie funkcji białek regulujących ekspresję genów. Wyróżnia się wśród nich drobne cząsteczki oraz przeciwciała monoklonalne. Drobne cząsteczki, łatwo penetrujące błonę komórkową wpływają na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe komórek guza. Przeciwciała monoklonalne, ze względu na swoją wielkość, nie penetrują do wnętrza komórek, ich działanie skierowane jest na cele na powierzchni komórki guza lub poza nią (2). Szereg leków celowanych stosowanych jest w ramach terapii adjuwantowej, a ich skuteczność w monoterapii ograniczona jest heterogenicznością celów molekularnych, ich utratą przez komórki guza lub niewystarczającą odpowiedzią immunologiczną wobec tych komórek. Obecność celów molekularnych również w zdrowych tkankach może skutkować różnorodną narządową toksycznością leków celowanych, w tym toksycznością oczną (3).

2.2 Raportowanie działań niepożądanych terapii onkologicznych

2.2.1 Definicja działania niepożądanego

Zgodnie z definicją Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. *National Cancer Institute*, NCI) działania niepożądane obejmują wszystkie niekorzystne lub niezamierzone oznaki (włącznie z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych), objawy lub choroby czasowo związane ze stosowaniem leczenia lub zabiegu, co może, ale nie musi być związane z leczeniem lub zabiegiem.

2.2.2 Powszechne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych

Opracowane przez NCI powszechne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) stanowią opisową terminologię, która może być stosowana do raportowania działań niepożądanych. Odnośnie każdego działania niepożądanego określono skalę dotyczącą jego stopnia ciężkości (Tab.1).

Tabela 1. Stopień ciężkości działań niepożądanych wg CTCAE

Stopień	Objawy
1	Łagodny; bezobjawowe lub łagodne objawy; tylko obserwacje kliniczne lub diagnostyczne; interwencja niewskazana
2	Umiarkowany; wskazana minimalna, lokalna lub nieinwazyjna interwencja; ograniczający odpowiednie do wieku podstawowe czynności życiowe
3	Ciężkie lub znaczące medycznie, ale nie zagrażające bezpośrednio życiu; wskazana hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; powodujące niepełnosprawność; utrudniające działania samoopieki w codziennym życiu
4	Zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja
5	Zgon związany z działaniem niepożądanym

3. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ONKOLOGICZNYCH LEKÓW CELOWANYCH

3.1 Drobne cząsteczki

3.1.1 Afatynib

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) obecny jest na powierzchni komórek wielu guzów złośliwych, odpowiada za ich proliferację, naciekanie i migrację (przerzutowanie) (4). Inhibitory EGFR stosowane są w leczeniu wielu guzów litych takich jak niedrobnokórkowy rak płuca, rak jelita grubego, rak trzustki i rak podstawnokomórkowy (5). Szlak sygnałowy EGFR może zostać zablokowany poprzez hamowanie działania kinaz białkowych, enzymów fosforylujących inne białka w komórce i w ten sposób regulujących ich aktywność. W komórkach prawidłowych aktywność kinaz białkowych jest ściśle regulowana. W komórkach nowotworowych ich aktywność często jest nadmierna, co skutkuje zaburzeniem funkcjonowania szlaków komórkowych, prowadząc do nasilenia podziałów komórkowych i niekontrolowanego rozrostu nowotworu (6). Afatynib jest lekiem II-generacji, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów z rodziny ErbB (HER), do których należy receptor naskórkowego czynnika wzrostu Erb1 (HER1). W porównaniu z lekami I generacji (erlotynib, gefitynib), które blokują jedynie EGFR, afatynib wykazuje aktywność również wobec innych receptorów z grupy ErbB - ErbB2 (HER2), ErbB3 i ErbB4 (7). Lek ten zarejestrowany jest w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR w komórkach raka u osób niestosujących wcześniej leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub raka płuca o histologii płaskonabłonkowej, z progresją podczas chemioterapii opartej na związkach platyny lub po jej zakończeniu.

Blokowanie EGFR obecnego w zdrowych komórkach nabłonka takich jak skóra i błony śluzowe może prowadzić do ciężkich powikłań dermatologicznych oraz ze strony przewodu pokarmowego (5).

Komórki podstawne nabłonka spojówki, rąbka oraz całej rogówki wykazują silną ekspresję EGFR. Słabą ekspresję tych receptorów stwierdzono w komórkach powierzchniowych nabłonka rąbka i spojówki, które wykazują znacznie niższą niż komórki podstawne aktywność proliferacyjną (8). Ekspresję EGFR stwierdza się również w komórkach śródbłonka rogówki, w mniejszym stopniu w jej zrębie. Receptor ten jest jednym z kluczowych w gojeniu się ran

rogówki. W przypadku powstania rany, następuje zwiększenie ekspresji EGFR. Migrujące w ten obszar komórki nabłonka również wykazują zwiększoną ekspresję receptora. Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor*, EGF) jako ligand obecny głównie w filmie łożowym, zwiększa aktywność proliferacyjną tych komórek. Blokada kinazy tyrozynowej EGFR opóźnia gojenie rogówki (5). EGF odpowiada również za stymulowanie komórek nabłonkowych gruczołów Meiboma (9). Hamowanie tego działania może skutkować zapaleniem w ich obrębie (10). Miejscem ekspresji EGFR są również mieszki włosowe. Zaburzenie aktywności EGFR w tych komórkach prowadzi do nieprawidłowego wzrostu rzęs – trychomegalii. Przyjmuje się, że trychomegalia pod wpływem terapii inhibitorem EGFR, analogicznie do wysypki trądzikowej, jest oznaką pozytywnej odpowiedzi na leczenie (11).

W badaniu LUX-Lung 1 toksyczność oczną afatynibu zgłaszano u 13% pacjentów (12). Podobne wyniki odnotowano w badaniu LUX-Lung 2, działania niepożądane ze strony oczu odnotowano u 20% pacjentów otrzymujących afatynib w dawce 40 mg na dobę i u 28% przyjmujących lek w dawce wyższej, bez toksyczności w stopniu 3 i 4 (13). Najczęstsze objawy obejmowały zapalenie spojówek i zespół suchego oka. W literaturze opisano jeden przypadek obustronnego wrzodziejącego zapalenia rogówki związanego z leczeniem afatynibem z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (14). Powikłanie to wymagało przerwania terapii celowanej. Poprawę stanu miejscowego oraz ostrości widzenia uzyskano po leczeniu miejscowym i ogólnym. Starszy wiek (85 lat) oraz zaobserwowana przez autorów nieznaczna niedomykalność powiek u chorej mogły przyczynić się do zaburzenia gojenia rogówki w tym przypadku. Opisano przypadek jednostronnego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonego afatynibem (15). W przypadku tym, po 2 tygodniach leczenia, obserwowano obustronne zapalenie spojówek, które ustąpiło po tygodniowej przerwie w terapii celowanej i leczeniu miejscowym. Po 3 dniach od ponownego włączenia leczenia afatynibem zaobserwowano u pacjenta jednostronne, ziarninujące zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej. Terapię afatynibem ponownie przerwano na 3 tygodnie oraz włączono miejscową steroidoterapię, z dobrym efektem. Pełną ostrość wzroku u pacjenta uzyskano po kolejnych 6 miesiącach. Leczenie afatynibem kontynuowano, nie obserwując nawrotu zapalenia błony naczyniowej.

3.1.2 Sunitynib

Sunitynib blokując receptor kinazy tyrozynowej wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe w komórkach guza. Hamując działanie śródbłonkowego czynnika

wzrostu naczyń (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) oraz płytkowego czynnika wzrostu (ang. *Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF) blokuje rozwój naczyń krwionośnych guza (16)(17). Sunitynib wskazany jest w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami oraz w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego nieoperacyjnych i/lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia preparatem imatynibu z powodu oporności lub nietolerancji. W badaniu II i III fazy wśród pacjentów leczonych sunitynibem z powodu zaawansowanego raka nerki najczęściej raportowane działania niepożądane w stopniu nasilenia 3 i 4 obejmowały osłabienie, nadciśnienie tętnicze, zapalenie jamy ustnej, zapalenie skóry oraz biegunkę. Obserwowano również ciężkie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych – neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość (18)(19). Zapalenie jamy ustnej i osłabienie były najczęstszą przyczyną redukcji dawki leku. Na podstawie retrospektywnej analizy czterech badań klinicznych dotyczących leczenia sunitynibem pacjentów na rozlanego raka nerki stwierdzono pozytywną korelację między indukowanym tym lekiem nadciśnieniem tętniczym a odpowiedzią na leczenie (20). W trakcie wielośrodkowych badań z udziałem sunitynibu stosowanym z powodu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego obserwowano podobny profil toksyczności tego leku co w badaniach nad terapią raka nerki (21).

W okulistyce inhibitory śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (bewacizumab, ranibizumab i aflibercept) są z powodzeniem stosowane w leczeniu chorób przebiegających z neowaskularyzacją lub obrzękiem siatkówki. Czas skutecznego działania tych leków, podawanych w iniekcjach doszklistkowych, jest ograniczony. Skłania to badaczy do poszukiwań nowych leków anti-VEGF. Na modelu zwierzęcym wykazano, że sunitynib podawany miejscowo wykazuje 3-krotnie silniejszy efekt hamujący rozwój neowaskularyzacji rogówki niż bewacizumab (22). W innym badaniu Dib i wsp. obserwowano efekt antyangiogeny sunitynibu, podawanego doszklistkowo w stężeniu 12.5mg/ml, na neowaskularyzację siatkówkową (23). W opinii autorów pracy inhibitory kinazy tyrozynowej mogą stanowić nową linię leczenia pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD). Zastosowanie leku w dwukrotnie wyższym stężeniu powodowało toksyczne uszkodzenie warstwy fotoreceptorów siatkówki. W badaniu I fazy oceniającym podawaną doustnie pochodną sunitynibu stwierdzono zmniejszenie liczby równocześnie podawanych doszklistkowo iniekcji leku anti-VEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD (24). 17% pacjentów przerwało udział w tym badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych terapii sunitynibem.

W literaturze opisano kilkanaście przypadków wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) podczas leczenia onkologicznego sunitynibem (25). Typowe objawy kliniczne PRES to ból głowy, drgawki, zaburzenia widzenia, zaburzenia świadomości, splątanie i ogniskowe deficyty neurologiczne. Towarzyszą im charakterystyczne zmiany w badaniach obrazowych mózgu. U większości pacjentów obserwuje się znacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, co wiąże się zaburzeniem autoregulacji naczyniowej, hiperperfuzją mózgową i obrzękiem naczyń ruchomym (26). Objawy oczne to pogorszenie ostrości widzenia, oczopląs oraz ubytki w polu widzenia wynikające z obrzęku w obszarze kory wzrokowej (25)(27). Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi wywołane przez sunitynib wiąże się bezpośrednio z ryzykiem rozwoju retinopatii nadciśnieniowej oraz pośrednio z jego ocznymi powikłaniami takimi jak zamknięcie naczyń siatkówki i neuropatia wzrokowa (28).

W literaturze opisano jeden przypadek odwarstwienia siatkówki neurosensorycznej z obrzękiem plamki żółtej w trakcie leczenia sunitynibem pacjenta z rakiem nerki. Całkowitą poprawę ostrości widzenia oraz ustąpienie zmian siatkówkowych uzyskano po kilku tygodniach od przerwania terapii (29). Autorzy doniesienia podkreślili, że mechanizm zaburzeń przepuszczalności i przepływu w naczyniach naczyniówki, i związanego z tym wysięku i obrzęku w plamce, pozostaje niejasny oraz w ich ocenie najpewniej nie jest związany z blokowaniem VEGF.

Szlak sygnałowy receptora PDGF oraz c-kit odpowiada za utrzymanie ciśnienia śródmiąższowego w skórze właściwej. Blokowanie tych receptorów w skórnych dendrocytach tkanki okołoczołowej prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych i wysięków. Obrzęk okołoczołowy i zwiększone łzawienie obserwuje się nawet u 70% pacjentów leczonych lekami celowanymi na te receptory. Zaburzenia te pojawiają się zazwyczaj między 5 i 8 tygodniem od rozpoczęcia terapii, jakkolwiek zależnie od stosowanej dawki leków mogą pojawić się w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia terapii lub nawet po roku jego trwania (28).

3.1.3 Kryzotynib

Zaburzona aktywacja kinazy chłoniaka anaplastycznego związana jest z karcynogenezą takich nowotworów jak anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy, rak płuca, neuroblastoma oraz rak piersi (30). Kryzotynib jest pierwszym selektywnym inhibitorem kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) zarejestrowanym w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, błyski, nieostre widzenie, osłabienie widzenia, męty w ciele szklistym) stanowiły najczęściej obserwowane działania uboczne kryzotynibu w badaniu I fazy, i które występowały u 64% badanych. Nasilenie zaburzeń ocznych określono jako łagodne (stopień 1), żaden pacjent nie wymagał redukcji dawki czy trwałego przerwania leczenia (31). Prawidłowa funkcja ALK u dorosłych ludzi jest nieznana, natomiast bierze on udział w rozwoju układu pokarmowego i narządu wzroku u innych organizmów (32). Wysoka częstość zaburzeń wzrokowych, a także objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego dowodzi docelowego działania leku przez ALK w tych zdrowych tkankach (31).

3.1.4 Cerytynib

Cerytynib to inhibitor ALK nowej generacji zarejestrowany w monoterapii pacjentów z ALK dodatnim, zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca. W modelach przedklinicznych lek ten wykazywał 20-krotnie większą siłę działania niż kryzotynib w hamowaniu ALK oraz aktywność w przypadkach najczęstszych mutacji opornych na kryzotynib. W badaniach I i II fazy stwierdzono wyraźną aktywność cerytynibu zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych kryzotynibem, jak i opornych na ten lek. Wyniki badania fazy III wykazały lepszą skuteczność cerytynibu w porównaniu ze standardową chemioterapią w 1 i 2 linii. Cerytynib był dobrze tolerowany we wszystkich badaniach klinicznych, większość działań niepożądanych była słabo nasiloną (stopień 1 i 2). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia, występującymi wśród pacjentów objętych badaniem były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie i podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej we krwi. Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3 lub 4 związane z ocenianym lekiem to podwyższona wartość enzymów wątrobowych i lipazy we krwi oraz biegunka (33).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zykadia zawierającego cerytynib działania niepożądane ze strony narządu wzroku występują często. Nieostre widzenie, błyski,

zmętnienia w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości widzenia oraz zaburzenia akomodacji dotyczą 7% pacjentów leczonych tym preparatem.

3.1.5 Dabrafenib

Szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (ang. *Mitogen-Activated Protein Kinases*, MAPK), określany również jako szlak Ras-Raf-MEK-ERK jest grupą kinaz zaangażowanych w promowanie wzrostu i proliferacji komórek i hamowaniu apoptozy. BRAF jest członkiem rodziny RAF (ang. *Rapidly Accelerating Fibrosarcoma*) kinazy białkowej, która w tym szlaku sygnałowym aktywuje drugą kinazę białkową (ang. *Mitogen Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase*, MEK). W niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją V600E w onkogenie BRAF szlak Ras-Raf-MEK-ERK jest konstytutywnie aktywny, co prowadzi do niekontrolowanej sygnalizacji i wzrostu guza (34). Około 40–50% czerniaków zawiera mutacje aktywujące onkogen BRAF, większość z nich znajduje się w eksonie 15, kodonie 600 (V600). Mutacje BRAF w czerniaku występują znacznie częściej u pacjentów leczonych w młodszym wieku. Wykazano korelację statusu mutacji BRAF z anatomicznym miejscem pierwotnego czerniaka, podtypem histologicznym, wpływem przewlekłego uszkodzenia słonecznego i częściowo regionem geograficznym zachorowań. Mutacje BRAF występują znacznie rzadziej w czerniaku kończyn i błony śluzowej, nigdy nie zostały udokumentowane w czerniaku błony naczyniowej (35). Dabrafenib jest inhibitorem kinazy BRAF, stosowanym w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z trametynibem pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Lek wskazany jest również w połączeniu z trametynibem u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Najczęstsze działania niepożądane dabrafenibu to brodawczak skóry, ból głowy, kaszel i nudności (34). U pacjentów otrzymujących ten inhibitor BRAF obserwuje się rozwój nowych pierwotnych nowotworów skóry, raka kolczystkomórkowego (najczęściej), raka podstawnokomórkowego, rogowiaka kolczystkomórkowego i czerniaka. Dokładny mechanizm molekularny odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania zmian skórnych jest słabo poznany. Wysłunięto hipotezę, że może to wynikać z hamowania RAF komórek BRAF typu dzikiego w połączeniu z onkogennymi mutacjami RAS obecnymi w uszkodzonej światłem skórze (36). Zaleca się regularną kontrolę skóry, w tym skóry powiek, pod kątem powstania nowych zmian skórnych indukowanych leczeniem inhibitorami BRAF (37). W trakcie terapii inhibitorami BRAF stwierdza się wrażliwość na światło u 3% pacjentów leczonych

dabrafenibem i u 41% wemurafenibem. Objaw ten typowo obserwuje się w przypadku zapalenia wewnątrzgałkowego (38).

3.1.6 Trametynib

W związku ze skutecznością inhibitorów BRAF w leczeniu czerniaka i niedrobnokórkowego raka płuc opracowano również inne inhibitory szlaku MAPK, w tym selektywne inhibitory małowcząsteczkowe MEK. Najistotniejszą barierą napotykaną w trakcie stosowania tych leków jest pojawienie się oporności na leczenie u większości pacjentów. Oporność ta może wynikać z szeregu mechanizmów przewyciężenia ukierunkowanego działania leku (39).

Trametynib jest wysoce selektywnym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami MEK1 i MEK2. Został zarejestrowany w leczeniu guzów wykazujących mutację BRAF V600, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z dabrafenibem, nieoperacyjnego lub rozsianego czerniaka oraz w leczeniu skojarzonym z dabrafenibem pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Profil toksyczności trametynibu różni się od inhibitorów BRAF. Wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe i trądzikowe zapalenie skóry są najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku. Jego stosowanie nie wiąże się z rozwojem wtórnych nowotworów skórnych (40). W badaniu I fazy oczne działania niepożądane wystąpiły u 15% pacjentów leczonych trametynibem w monoterapii. U 3 z 206 badanych stwierdzono centralną surowiczą chorioretinopatię, u 1 zamknięcie żyły siatkówki (41). W badaniu III fazy u 9% pacjentów zaobserwowano łagodnie nasilone działania niepożądane ze strony oczu, najczęściej nieostre widzenie, jeden pacjent rozwinął odwracalną chorioretinopatię określoną na stopień 3 nasilenia (42). U pacjenta otrzymującego leczenie trametynibem w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną w ramach badania I fazy zaobserwowano zapalenie błony naczyniowej z towarzyszącą retinopatią o łagodnym nasileniu, wymagające redukcji dawki leku i które ustąpiły około miesiąca po przerwaniu terapii (43). W literaturze opisano obustronne zapalenie błony naczyniowej odcinka pośredniego i tylnego u pacjenta leczonego trametynibem z dabrafenibem z powodu zaawansowanego czerniaka (44). Autorzy doniesienia sugerują, iż hamowanie szlaku MAPK mogło doprowadzić u pacjenta do odpowiedzi zapalnej i w konsekwencji do przerwania bariery krew-siatkówka.

Zakres toksyczności ocznej inhibitorów MEK jest szeroki, dotyczy przydatków, powierzchni oka oraz przedniego i tylnego odcinka oka. Większość okulistycznych działań

niepożądanych tej grupy leków dotyczy siatkówki oka, w tym niedrożności żył siatkówki oraz retinopatii związanej z MEK (ang. *MEK-associated retinopathy*, MEKAR) (45). Ogólny termin retinopatia związana z MEK służy do opisanego zależnych od dawki i czasu wystąpienia działań niepożądanych w obrębie siatkówki. Obejmuje różnie nazwane, a odpowiadające jednej jednostce chorobowej, raportowane zmiany, takie jak surowicza retinopatia, centralna surowicza chorioretinopatia, surowicze odwarstwienie siatkówki, obrzęk płamki, retinopatia oraz chorioretinopatia (46). Objawy kliniczne retinopatii związanej z MEK to nieostre widzenie, przejściowe zaburzenia widzenia oraz błyski, które często są łagodne, krótkotrwałe, samoograniczające się i nie zakłócają codziennego życia (47). Akumulacja płynu podsiatkówkowego między nabłonkiem barwnikowym siatkówki (ang. *Retinal Pigment Epithelium*, RPE) a strefą międzywypustkową (ang. *Interdigitation Zone*, IZ) jest zazwyczaj obustronna, względnie symetryczna i wieloogniskowa (45). RPE stanowi zewnętrzną barierę krew-siatkówka i jest niezbędny do utrzymania prawidłowej funkcji siatkówki. Aktywowany mitogenem szlak sygnałowy kinazy białkowej, w tym MEK, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu integralności RPE poprzez ochronę przed stresem oksydacyjnym, uszkodzeniami i stanami zapalnymi wywołanymi światłem. Hamowanie MEK prowadzi do uszkodzenia RPE i zwiększonej przepuszczalności zewnętrznej bariery krew - siatkówka (48). Retinopatia MEK została opisana niedawno, stąd nie określono kryteriów klinicznych przydatnych do wyodrębnienia grupy ryzyka tego powikłania ocznego wśród pacjentów leczonych inhibitorami MEK. Sugeruje się, że cienka naczyniówka może stanowić czynnik ryzyka rozwoju MEKAR (46).

3.1.7 Wemurafenib

Wemurafenib to doustny, wysoce selektywny, drobnocząsteczkowy inhibitor zmutowanego BRAF. Lek ten był pierwszym inhibitorem BRAF zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Agency*, FDA) w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, którego komórki wykazują mutację BRAF V600E. Lek indukuje odpowiedź na leczenie u około połowy chorych, przedłużając istotnie okres przeżycia w porównaniu do leczenia tradycyjną chemioterapią (49).

Wemurafenib jest lekiem dobrze tolerowanym. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zmęczenie, ból stawów oraz zapalenie skóry (50). W przypadku stosowania leku w monoterapii, najczęściej obserwowane zaburzenia ze strony oczu to zapalenie błony naczyniowej oka (4.0%), zapalenie spojówek (2.8%) oraz zespół suchego oka (2.0%) (51). Ze

względu na zgłaszane poważne reakcje oczne, w tym zapalenie naczyńówki oka ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niedrożność żył siatkówki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego wemurafenib (Zelboraf) zaleca się rutynowo obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji ocznych.

3.1.8 Kobimetynib

Kobimetynib to inhibitor MEK stosowany w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. W dużym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu coBRIM, obejmującym chorych na nieoperacyjnego lub rozsianego czerniaka wykazującego mutację BRAF 600, dołączenie kobimetynibu do terapii wemurafenibem istotnie wydłużyło czas wolny od progresji choroby w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Zaobserwowano nieistotnie zwiększone ryzyko działań niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym celowanego leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią wemurafenibem (65% i 59%). Terapia łączona kobimetynibu z wemurafenibem związana była z wyższą częstością występowania centralnej surowiczej retinopatii i wrażliwości na światło oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego (nudności, wymiotów, biegunki), podwyższonym poziomem aminotrasferaz i kreatyniny we krwi. Centralną surowiczą retinopatię obserwowano u 26% pacjentów leczonych terapią skojarzoną oraz u 3% pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. Średni czas wystąpienia zaburzeń ze strony siatkówki centralnej określono na 1 miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Większość z tych pacjentów nie zgłaszała zaburzeń widzenia, wymagała jedynie ścisłej obserwacji, bez modyfikacji leczenia onkologicznego (52).

3.1.9 Wismodegib

Wismodegib jest lekiem doustnym hamującym szlak sygnałowy Hedgehog. W Europie lek ten zarejestrowany jest w leczeniu objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami oraz miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego niespełniającego kwalifikacji do leczenia chirurgicznego lub radioterapii. Szlak sygnałowy Hedgehog jest kluczowym regulatorem proliferacji, różnicowania komórek oraz organogenezy w trakcie rozwoju embrionalnego. Zaburzona aktywacja tego szlaku związana jest z rozwojem raka podstawnkomórkowego (53). Wismodegib stosowany jest również w Zespole Gorlina – Goltza, rzadkiej uwarunkowanej genetycznie i dziedzicznej autosomalnie dominująco chorobie, objawiającej się licznymi zmianami skórnymi o charakterze raka podstawnkomórkowego.

W badaniu II fazy (STEVIE) z udziałem chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego zaobserwowano działania niepożądane o niskim stopniu nasilenia u 98,1% pacjentów otrzymujących wismodegib (54). Najczęstsze z nich stanowiły skurcze mięśni, zaburzenia smaku i łysienie. Większość z działań niepożądanych ustąpiła w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii. W literaturze brak doniesień dotyczących toksyczności ocznej wismodegibu.

3.2 Przeciwciała monoklonalne

3.2.1 Trastuzumab

Trastuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu pacjentów chorych na wczesnego raka piersi lub z przerzutami oraz pacjentów chorych na zaawansowanego raka żołądka. Warunkiem włączenia leczenia jest stwierdzenie w komórkach guza nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *Human epidermal growth factor type 2*, HER2) lub amplifikacji genu HER2 (55). HER2 należy do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej odpowiedzialnych za kluczowe szlaki sygnałowe proliferacji i różnicowania zarówno zdrowych komórek naskórka, jaki i komórek nowotworowych. Nadekspresja HER2 lub amplifikacja genu HER2 w komórkach guza sprzyja proliferacji, angiogenezie oraz hamowaniu apoptozy, odpowiadając za bardziej agresywny, o gorszym rokowaniu fenotyp nowotworu (56). Lek podawany jest w odstępach 3-tygodniowych, dożylnie w przeliczeniu na kilogram masy ciała pacjenta lub, w stałej dawce, podskórnice.

Najczęściej obserwowane, łagodne lub umiarkowanie nasilone, opisywane działania niepożądane trastuzumabu są związane z infuzją leku. Objawy takie jak gorączka lub dreszcze występują najczęściej podczas lub tuż po podaniu pierwszej dawki leku (57). Toksyczność kardiologiczna trastuzumabu, pod postacią objawowej niewydolności serca lub bezobjawowego obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory, jest najistotniejszym klinicznie działaniem niepożądanym tego leku anty-HER2. W badaniach klinicznych zaobserwowano znaczący wzrost ryzyka kardiotoxyczności przy stosowaniu trastuzumabu z chemioterapią antracyklinami (58-60). Kardiologiczne działania niepożądane mogą wystąpić nawet kilka lat po zaprzestaniu terapii trastuzumabem, czynnikami ryzyka są starszy wiek (powyżej 60 roku życia) oraz nadciśnienie tętnicze (61-65).

W badaniu na modelu zwierzęcym stwierdzono, iż trastuzumab hamuje neowaskularyzację rogówki (66). Natomiast efekt działania tego leku na ludzkie oko pozostaje niejasny. W literaturze opisano wpływ na narząd wzroku pochodnej trastuzumabu – trastuzumab emtanzyny

(T-DM1), koniugatu humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-HER2 z kompleksem MCC-DM1 (pochodnej majtanzyny z łącznikiem tioeterowym). W badaniu I fazy pacjentów z rozsiałym HER2-pozytywnym rakiem piersi zaobserwowano rzadko występujące zaburzenia oczne, takie jak zapalenie spojówek, światłowstręt, obrzęk dróg łzowych o stopniu nasilenia 1-2 (67). W badaniu II fazy z udziałem leczonych trastuzumabem T-DM1 z progresją choroby nowotworowej po leczeniu chemioterapią, toksyczność oczną po zastosowaniu leku stwierdzono u 31.3% (68). Zespół suchego oka, nasilone łzawienie, zamglenie widzenia lub pogorszenie ostrości widzenia oraz zapalenie spojówek były miernie nasilone (stopień 1-2). U jednego z 112 badanych pacjentów, u którego przed leczeniem rozpoznano jaskrę, zaobserwowano istotny, przejściowy spadek ostrości widzenia, interpretowany jako nie powiązany z terapią celowaną, stąd leczenie kontynuowano, bez nawrotu objawów. W innym badaniu I fazy w zaawansowanym HER2- pozytywnym raku piersi, u 13 z 28 pacjentów stwierdzono działania niepożądane T-DM1 (w tym u dwóch oceniane na 3 stopień), takie jak zaćma, keratopatia punktowata oraz zespół suchego oka (69).

W literaturze opisano jeden przypadek obustronnego niedokrwienia plamki z ciężkim pogorszeniem ostrości widzenia związanego z 3-miesięcznym leczeniem trastuzumabem. Pacjentka ta 6 miesięcy przed terapią celowaną otrzymywała radioterapię (25 Gy) mózgowia z powodu przerzutów raka piersi, nie stwierdzono wówczas odchyień w badaniu okulistycznym. Terapię trastuzumabem przerwano, uzyskując stabilizację widzenia. Ponowne włączenie leczenia spowodowało dalszy spadek ostrości widzenia oraz pojawienie się nowych obszarów niedokrwienia plamki w badaniu angiografii fluoresceinowej, co powiązano z aktywnością antyangiogenną leku (70).

Opisano przypadek wystąpienia podczas terapii trastuzumabem obustronnych brzeźnych nacieków rogówki, nie reagujących na miejscowe leczenie antybiotykowo-steroidowe (71). Autorzy tego doniesienia uzyskali u pacjentki ustąpienie zmian zapalnych rogówki po zastosowaniu kropli ocznych z surowicy własnej pacjentki, które stosowano kontynuując leczenie trastuzumabem.

3.2.2 Panitumumab

Istnieją dwie klasy leków stosowanych w terapii onkologicznej skierowanych przeciwko EGFR. Podczas gdy inhibitory kinazy tyrozynowej wykazują działanie wewnątrzkomórkowe, przeciwciała monoklonalne wiążą się z EGFR na zewnątrz komórki, blokując w ten sposób region wiążący ligand i zapobiegając aktywacji szlaku sygnałowego (72). Panitumumab to

rekombinowane, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, wykazujące duże powinowactwo i specyficzność wobec EGFR. Związanie się panitumumabu z EGFR prowadzi do zahamowania proliferacji i indukcji apoptozy komórek nowotworowych, a także do blokowania angiogenezy oraz internalizacji receptora w tych komórkach (72). Aktualnie lek zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z brakiem mutacji w genie KRAS (ang. *Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan, także jako leczenie 1 rzutu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl) lub leczenie 2 rzutu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan) u osób otrzymujących wcześniej chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (bez irynotekanu). Gen KRAS jest onkogenem, który koduje białko transduktora GTPazy o nazwie KRAS. Białko to, o zdolności przekazywania sygnałów zewnętrznych do jądra komórkowego, bierze udział w regulacji podziałów komórkowych. Aktywujące mutacje w genie KRAS prowadzą do transformacji komórek i zwiększonej oporności na chemioterapię i terapie biologiczne ukierunkowane na EGFR (73).

Najczęściej obserwowane (92-96% chorych) i o łagodnym nasileniu (stopień 1-2) działania niepożądane panitumumabu dotyczą skóry, której prawidłowe komórki wykazują ekspresję EGFR. Wysypka trądzikopodobna pojawia się zwykle po pierwszym podaniu leku, podczas gdy zanokcica i łuszczenie skóry pojawiają się zwykle w czwartym tygodniu leczenia (74). Obserwowano wśród pacjentów otrzymujących panitumumab w monoterapii pozytywną korelację między stopniem ciężkości toksyczności skórnej leku a czasem przeżycia wolnego od progresji oraz przeżyciem całkowitym pacjentów (75). Opracowano strategie zmniejszania częstości występowania i nasilenia toksyczności skórnej w oparciu o badania STEPP (ang. *Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab*) oraz J-STEPP (ang. *Japanese Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab*). Pierwotna profilaktyka obejmująca środki nawilżające skórę, krem do opalania, miejscowe sterydy i doksycyklinę znacznie zmniejszyła częstość toksyczności skórnej występującej podczas leczenia (76) (77). Innym częstym działaniem niepożądanym panitumumabu jest biegunka, w stopniu nasilenia 3 i 4, obserwowane nawet u 28% pacjentów poddanych terapii łączonej z chemioterapią. Częstość występowania hipomagnezemii, wynikającej z hamowania EGFR w wstępującej pętli Henlego i dystalnym kanalikule nerkowym, wynosi do 28–36% leczonych i wiąże się z czasem trwania leczenia panitumumabem. Sugeruje się, iż wczesne wystąpienie hipomagnezemii podczas leczenia anty-EGFR wiąże się z jego wyższą skutecznością (72).

W monoterapii panitumumabem zaobserwowano działania niepożądane ze strony oczu u 18% pacjentów, najczęściej (6%) zapalenie spojówek (78). W badaniu III fazy nad chemioterapią według schematu FOLFIRI a terapią łączoną z panitumumabem, stwierdzono toksyczność oczną u 15 % pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone – zapalenie spojówek (4%), przekrwienie gałki ocznej (3%), zwiększone łzawienie (2%), podrażnienie gałki ocznej lub powiek (1%). Średni czas pojawienia się zaburzeń ocznych wynosił 14 dni od rozpoczęcia terapii panitumumabem (79).

3.3 Immunoterapia

3.3.1 Ipilimumab

Ipilimumab jest rekombinowanym, ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4*, CTLA-4) stosowanym w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka. CTLA-4 jest negatywnym regulatorem szlaku aktywacji limfocytów T. Ipilimumab blokując hamujący sygnał CTLA-4 powoduje aktywację limfocytów T, wzmacniając przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną za pośrednictwem osłabienia mechanizmów autotolerancji (80). Podczas stosowania ipilimumabu obserwuje się toksyczność autoimmunologiczną, w tym zapalenie wątroby, zapalenie jelit, toksyczną nekrolizę naskórka, neuropatię, zapalenie przysadki i choroby tarczycy (81).

Działania niepożądane ze strony oczu wynikają również z zaburzeń autoimmunologicznych. Opisano w literaturze dwa przypadki pacjentów leczonych ipilimumabem, u których rozpoznano zapalenie przedniego i tylnego odcinka błony naczyniowej z towarzyszącym zapaleniem tarczy nerwu wzrokowego (82). U jednego z nich uzyskano poprawę stanu miejscowego i ostrości widzenia stosując miejscową steroidoterapię, w drugim przypadku nasilenie zmian ocznych wymagało przerwania terapii ipilimumabem. Autorzy doniesienia podkreślili, iż podobne objawy (współistniejące zapalenie błony naczyniowej z zapaleniem tarczy nerwu wzorkowego) dotyczą pacjentów z Zespołem Vogta-Koyanagiego-Harady, u których stwierdza się dziedziczny polimorfizm genu CTLA-4. Opisano również przypadek pacjentki, u której po drugiej dawce ipilimumabu wystąpiły, mimo prawidłowego poziomu hormonu tyreotropowego, cechy ciężkiej orbitopatii Gravesa-Basedova, pod postacią wytrzeszczu, dwojenia i keratopatii ekspozycyjnej (83). Poprawę uzyskano po wykonaniu u pacjentki kantalizy oraz zastosowaniu steroidoterapii ogólnej. Stosowanie ipilimumabu u jednego pacjenta zostało powiązane z wystąpieniem objawów

Zespołu Tolosa-Hunta, objawiającego się bólem okolicy oczodołu, porażeniem mięśni okoruchowych, ptozą i mydriazą (84). Połączenie wysokich dawek steroidoterapii ogólnej oraz miejscowej radioterapii (10×3 Gray) istotnie zmniejszyły u tego pacjenta ból i porażenie mięśni, natomiast nie miały większego wpływu na zaburzenia widzenia. Inne działania niepożądane ze strony oczu podczas terapii ipilimumabem, takie jak zapalenie spojówek, nadtwardówki oraz powiek są rzadkie, dotyczą mniej niż 1% pacjentów (81).

3.3.2 Niwolumab, Pembrolizumab

Zaprogramowane białko śmierci komórki 1 (ang. *Programmed cell death 1*, PD1) jest jednym z punktów kontrolnych regulujących odpowiedź immunologiczną. Połączenie PD1 z jego ligandami PDL1 (ang. *Programmed cell death ligand 1*) i PDL2 (ang. *Programmed cell death ligand 2*) jest sygnałem ujemnym dla komórek limfocytów T. Ekspresja PDL1 na komórkach nowotworowych hamuje reakcję odpornościową efektorowych limfocytów T wykazujących ekspresję PD1 (85). Spośród innych nowo poznanych negatywnych receptorów regulacyjnych, PD-1 jest jednym z najbardziej intensywnie badanych, ze względu na jego podstawową rolę w utrzymywaniu homeostazy układu odpornościowego. Komórki nowotworowe wykorzystują tę negatywną regulację punktu kontrolnego, wymykając się spod nadzoru immunologicznego gospodarza (86). Blokada PD1 jest ważną strategią immunoterapeutyczną nowotworów. Niwolumab to przeciwciało monoklonalne wiążące się z PD1, które zarejestrowano w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z ipilimumabem zaawansowanego czerniaka, w monoterapii miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca, zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oraz chłoniaka Hodgkina. Pembrolizumab jest również przeciwciałem monoklonalnym skierowanym na PD1, stosowanym w monoterapii zaawansowanego czerniaka, chłoniaka Hodgkina, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca i raka urotelialnego.

Inhibitory PD1, wykazujące działanie przeciwnowotworowe poprzez regulowanie działania limfocytów T, charakteryzuje specyficzny profil toksyczności. Leki te wywołują działania niepożądane o podłożu autoimmunologicznym i zapalnym w obrębie skóry (17%), układu hormonalnego (10%), płuc (3%), wątroby (3%), jelit (2%), układu nerwowego (1-2%) i mięśnia sercowego (0,06%). Mechanizm wybiórczego toksycznego działania tych leków wobec zdrowych organów pozostaje niejasny, sugeruje się predyspozycję genetyczną, wpływ

prozapalny czynników środowiskowych oraz występowanie tych samych antygenów w guzie i w zdrowej tkance (87).

Działania niepożądane inhibitorów PD1 na narząd wzroku są rzadkie. Najczęściej zgłaszane, z tych dotyczących przydatków oka, to miastenia z towarzyszącym opadnięciem powiek i zaburzeniami ruchomości gałki ocznej (88). Skuteczne leczenie pacjentów z miastenią obejmuje ogólną steroidoterapię, podawanie dożylnie immunoglobuliny, plazmaferezie oraz podawaniu pirydostygminy. Opisano śmierć pięciu pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych z powodu niewydolności oddechowej związanej z miastenią (89). Zespół suchego oka jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym na powierzchni oka. W badaniu klinicznym nad niwolumabem objawy zespołu suchego oka stwierdzono u 24% badanych (88). Zastosowanie sztucznych łez i miejscowo cyklosporyny jest zazwyczaj skuteczne, jednakże opisano jeden przypadek powikłany perforacją rogówki (90). Zapalenie błony naczyniowej jest rzadkim powikłaniem leczenia inhibitorami PD1, potencjalnie zagrażającym utratą widzenia w związku z towarzyszącym obrzękiem płamki lub zapaleniem tarczy nerwu wzrokowego. Ciężkie przypadki mogą wymagać wstrzymania terapii. W literaturze opisano jeden przypadek wystąpienia objawów Zespołu Vogta-Koyanagiego-Harady podczas leczenia niwolumabem (88).

Schemat dawkowania analizowanych w pracy leków oraz ich działania niepożądane ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Tabela 2. Schemat dawkowania leków ocenionych w pracy.

Lek / nazwa handlowa / podmiot odpowiedzialny	Droga podania	Dawka	Częstość podania
Afatynib / Giotrif / Boehringer Ingelheim International GmbH	doustna	40 mg	raz na dobę
Sunitynib / Sutent / Pfizer Ltd	doustna	50 mg	raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2)
Cerytynib / Zykadia / Novartis Europharm Limited	doustna	750 mg	raz na dobę
Kryzotynib / Xalkori / Pfizer Europe MA EEIG	doustna	250 mg	dwa razy na dobę
Dabrafenib / Tafinlar / Novartis Europharm Limited	doustna	150 mg	dwa razy na dobę
Trametynib / Mekinist / Novartis Europharm Limited	doustna	2 mg	raz na dobę
Wismodegib / Erivedge / Roche Registration GmbH	doustna	150 mg	raz na dobę
Wemurafenib / Zelboraf / Roche Registration GmbH	doustna	960 mg	dwa razy na dobę
Kobimetynib / Cotellic / Roche Registration GmbH	doustna	60 mg	raz na dobę
Trastuzumab / Herceptin / Roche Registration GmbH	dożylna	dawka nasycająca: 8 mg/kg masy ciała, dawka podtrzymująca: 6 mg/kg masy ciała	raz na 3 tygodnie
	podskórna	600 mg	
Panitumumab / Vectibix / Amgen Europe B.V.	dożylna	6 mg/kg masy ciała	raz na dwa tygodnie
Ipilimumab / Yervoy / Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	dożylna	3 mg/kg masy ciała	co 3 tygodnie
Niwolumab / Opdivo / Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	dożylna	3 mg/kg masy ciała	co 2 tygodnie
Pembrolizumab / Keytruda /	dożylna	200 mg	co 3 tygodnie

Tabela 3. Działania niepożądane oczne leków ocenionych w pracy, na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

Lek / nazwa handlowa / podmiot odpowiedzialny	Działanie niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Afatynib / Giotrif / Boehringer Ingelheim International GmbH		zapalenie spojówek suchość oka	zapalenie rogówki		
Sunitynib / Sutent / Pfizer Ltd		obrzęk tkanek oczodołu obrzęk powiek zwiększone łzawienie			
Cerytynib / Zykadia / Novartis Europharm Limited		zaburzenia widzenia			
Kryzotynib / Xalkori / Pfizer Europe MA EEIG	zaburzenia widzenia				
Dabrafenib / Tafinlar / Novartis Europharm Limited			zapalenie błony naczyniowej oka		
Trametynib / Mekinist / Novartis Europharm Limited		niewyraźne widzenie obrzęk okołoczodołowy zaburzenia widzenia	chorioretinopatia obrzęk tarczy nerwu wzrokowego odwarstwienie siatkówki niedrożność naczyń żylnych siatkówki		
Wismodegib / Erivedge / Roche Registration GmbH					
Wemurafenib / Zelboraf / Roche Registration GmbH		zapalenie naczyń oka	niedrożność żyły siatkówki napalenie tęczówki i ciała rzęskowego		
Kobimetynib / Cotellic / Roche Registration GmbH	retinopatia surowicza nieostre widzenie	zaburzenia widzenia			
Trastuzumab / Herceptin / Roche Registration GmbH	zapalenie spojówek zwiększone łzawienie	zespół suchego oka			tarcza zastoinowa krwawienie siatkówkowe
Panitumumab / Vectibix / Amgen Europe B.V.		zapalenie powiek wzrost rzęs nasilone łzawienie przekrwienie gałki ocznej zespół suchego oka świąd oka podrażnienia oka	wrzodziejące zapalenie rogówki zapalenie rogówki podrażnienie powiek		

Ipilimumab / Yervoy / Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG		niewyraźne widzenie ból oka	zapalenie błony naczyniowej oka krwawienie do ciała szklistego zapalenie tęczówki obrzęk oka zapalenie powiek zmniejszenie ostrości widzenia uczucie obecności ciała obcego w oczach zapalenie spojówek	zespół Vogta- Koyanagi- Harady surowicze odwarstwienie siatkówki	
Niwolumab / Opdivo / Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG			zapalenie błony naczyniowej oka niewyraźne widzenie zespół suchego oka		zespół Vogta- Koyanagi- Harady
Pembrolizumab / Keytruda /		suchość oczu	zapalenie błony naczyniowej oka	zespół Vogta- Koyanagi- Harady	

Częstości występowania są określone następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

4. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Obecnie leki ukierunkowane na zaburzenia molekularne karcynogenezy są coraz szerzej stosowane w onkologii zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Leki te wpływając na cykl komórkowy, regulując działanie czynników wzrostu oraz wykazując działanie antyangiogenne, mogą wywierać wpływ na narząd wzroku, będący narządem bardzo dobrze unaczynionym, o wysokiej aktywności proliferacyjnej oraz ekspresji receptorów dla czynników wzrostu. Immunoterapia w strategii leczenia nowotworów złośliwych stanowi obecnie grupę leków o coraz szerszym wykorzystaniu w klinice.

Wpływ leczenia celowanego na narząd wzroku pozostaje słabo poznany. Dotychczas dobrze udokumentowane są zaburzenia oczne związane z radioterapią oraz chemioterapią, natomiast publikacje dotyczące zaburzeń ze strony narządu wzroku podczas nowoczesnych form leczenia onkologicznego są nieliczne i niemal wyłącznie ograniczone do badań retrospektywnych serii lub opisów pojedynczych przypadków.

Przedmiotem pracy była prospektywna ocena narządu wzroku podczas onkologicznego celowanego leczenia mająca na celu:

- ocenę częstości i czasu wystąpienia zaburzeń ocznych
- określenie rodzaju i nasilenia stwierdzonych zaburzeń ocznych u chorych poddanych onkologicznemu leczeniu celowanemu

5. METODYKA

5.1 Materiał

Do badania włączano pacjentów tuż przed rozpoczęciem zaplanowanego u nich leczenia celowanego, w ramach postępowania uzupełniającego lub paliatywnego, z powodu nowotworu złośliwego. Leczenie było prowadzone w pomorskich ośrodkach onkologicznych w latach 2014-2018. Do badania włączono również pacjentów otrzymujących immunoterapię.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 12.09.2013 (numer NKBBN/392/2013). Od każdego badanego przed włączeniem do badań uzyskano pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniach. Każdy z badanych został poinformowany o charakterze przeprowadzonych badań.

Kryteria włączenia do badania:

- nowotwór złośliwy przed rozpoczęciem leczenia terapią celowaną
- wiek powyżej 18 roku życia
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu

Kryteriami wykluczającymi były:

- przebycie operacji oka w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia
- znacznie obniżona przezierność ośrodków optycznych, uniemożliwiająca obrazowanie tylnego odcinka oka
- przebycie urazu narządu wzroku
- aktywne lub przebyte procesy zapalne gałki ocznej
- przebyty zator tętnicy środkowej siatkówki lub zakrzep żyły środkowej siatkówki
- choroby zwyrodnieniowe narządu wzroku
- wrodzone wady anatomiczne gałki ocznej
- ciąża
- laktacja

5.2 Metoda

Badanie przeprowadzono w Klinice Okulistyki Gdańskiego Uniwersyteckiego Medycznego. Wszyscy pacjenci przeszli pełne badanie okulistyczne, które obejmowało:

1. Wywiad lekarski
2. Badanie ostrości widzenia przy użyciu tablicy Snellena po uwzględnieniu optymalnej korekcji okularowej
3. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego przy użyciu tonometru bezkontaktowego
4. Badanie aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej z barwieniem fluoresceiną
5. Badanie tylnego odcinka oka techniką oftalmoskopii pośredniej w lampie szczelinowej przy użyciu soczewki Volk Superfield 90D
6. Badanie czasu przzerwania filmu łzowego (ang. *Tear Breakup Time*, TBUT)
7. Test Schirmera I
8. Spektralną optyczną koherentną tomografię (ang. *Spectral Optical Coherence Tomography*, SOCT) plamki i nerwu wzrokowego

Badanie okulistyczne wykonano w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia celowanego (badanie wyjściowe) oraz po upływie 3 (I badanie kontrolne) i 6 miesięcy jego trwania (II badanie kontrolne).

U części badanych (77% oczu) dodatkowo wykonano badanie poczucia kontrastu.

5.2.1 Wywiad lekarski

Wywiad lekarski podzielono na następujące części:

1. Wywiad ogólny (choroby przewlekłe, przyjmowane leki na stałe)
2. Wywiad onkologiczny: rodzaj nowotworu złośliwego, rodzaj i czas zastosowanego leczenia onkologicznego - operacyjnego, chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii
3. Wywiad okulistyczny: objawy oczne, aktualne i przebyte choroby oczu, stosowane leczenie okulistyczne, w tym przebyte zabiegi okulistyczne

5.2.2 Badanie ostrości widzenia

Ocenę ostrości wzroku wykonano z użyciem tablicy Snellena dla odległości badania wynoszącej 5 metrów. Uwzględniając optymalną korekcję okularową uzyskano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

5.2.3 Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego

Wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego oceniono przy użyciu tonometru bezkontaktowego Reichert 7CR. Dla celów badania uwzględniono pomiar ciśnienia obliczony w oparciu o właściwości biomechaniczne rogówki.

5.2.4 Badanie aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej z barwieniem fluoresceiną

Oceniono stan aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka, zwracając szczególną uwagę na ewentualne zmiany zapalne w tym obszarze, cechy zespołu suchego oka, zmętnienie soczewki.

5.2.5 Badanie tylnego odcinka oka techniką oftalmoskopii pośredniej w lampie szczelinowej

Obuoczną oftalmoskopią pośrednią przy użyciu soczewki Volk Superfield 90D oceniono biegun tylny oka i obwód siatkówki.

5.2.6 Badanie czasu przzerwania filmu łzowego

Stabilność filmu łzowego oceniono mierząc czas przzerwania filmu łzowego (TBUT) z użyciem paska fluoresceinowego (BioGlo™, HUB Pharmaceuticals, USA) zwilżonego 0,9% solą fizjologiczną. Po przeprowadzeniu testu poszukiwano ewentualnych obszarów wybarwienia fluoresceiną rogówki i spojówki.

5.2.7 Badanie wydzielania łez

Ilość wydzielanych łez mierzono za pomocą testu Schirmera I, bez znieczulenia. Podstawowe i odruchowe wydzielanie łez badano umieszczając pasek testu na 5 minut w worku spojówkowym dolnym.

5.2.8 Spektralna optyczna koherentna tomografia

Za pomocą SOCT (Cirrus™ HD-OCT, Zeiss) uzyskano skany obrazujące plamkę żółtą oraz tarczę nerwu wzrokowego (Macular cube 512x128 oraz Optic Disc Cube 200x200). W badaniu uwzględniono jedynie skany o wartości siły sygnału powyżej 8/10.

Przeprowadzono na tej podstawie:

- analizę topografii plamki i nerwu wzrokowego

- pomiar w mikrometrach centralnej grubości siatkówki (ang. *Central Retinal Thickness*, CRT)
- pomiar w mikrometrach grubości warstwy kompleksu komórek zwojowych (ang. *Ganglion Cell Complex*, GCC) w 6 sektorach (górny, górno-skroniowy, górno-nosowy, dolny, dolno-skroniowy, dolno-nosowy)
- pomiar (w mikrometrach) średniej grubości warstwy okołotarczowych włókien nerwowych siatkówki (ang. *Retinal Nerve Fiber Layer*, RNFL).

Przykładowe wyniki badań przedstawiają Ryciny 1-3.

Name:

Macula
512x128

Optic Disc
200x200



ID:

Exam Date: 4/18/2018

4/18/2018

CMI - Klinika Okulistyki

DOB:

Exam Time: 2:38 PM

2:40 PM

Gender: Unknown

Serial Number: 400-11976

400-11976

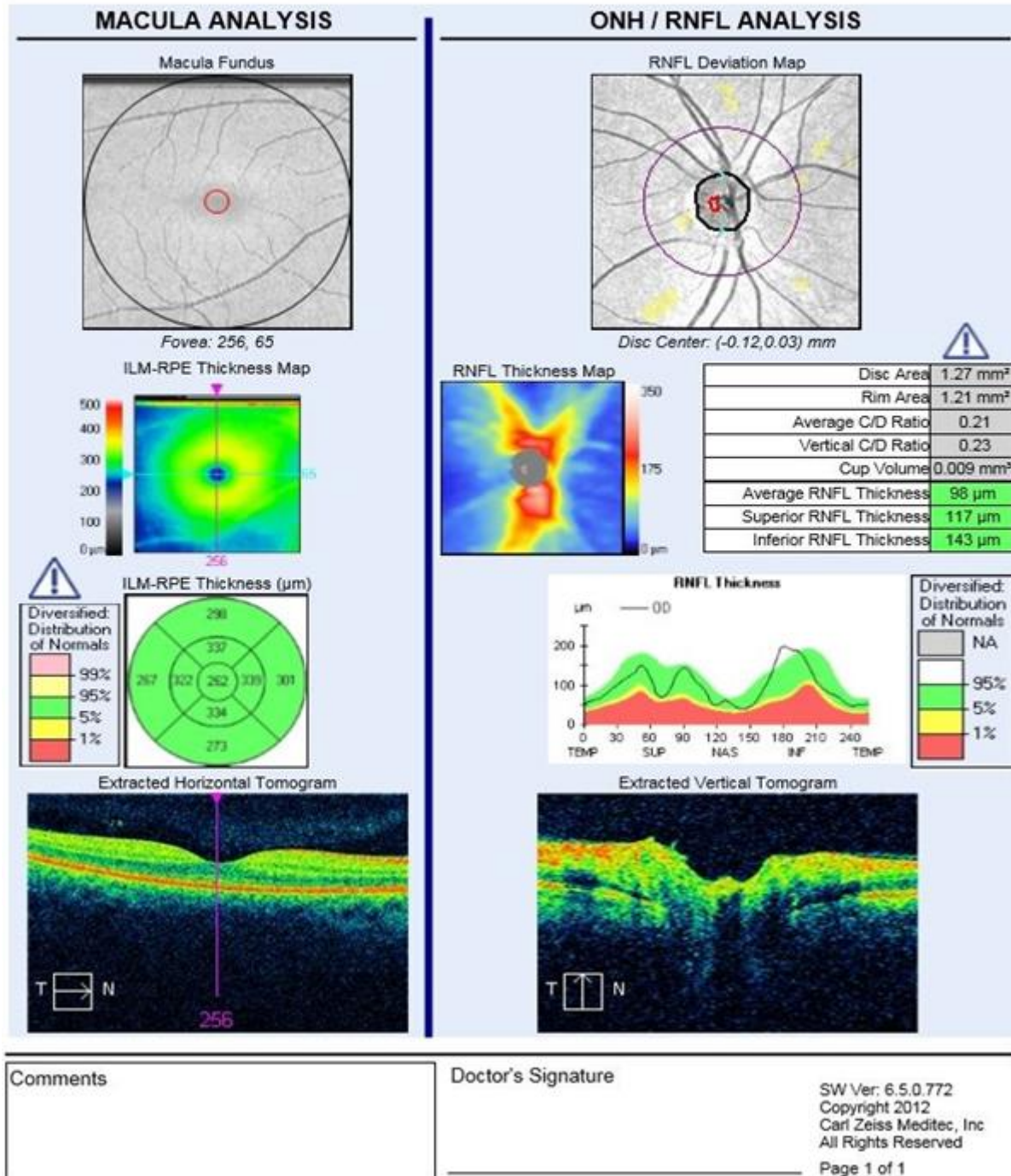
Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: 10/10

10/10

Single Eye Summary: Right Eye

OD ● ○ OS

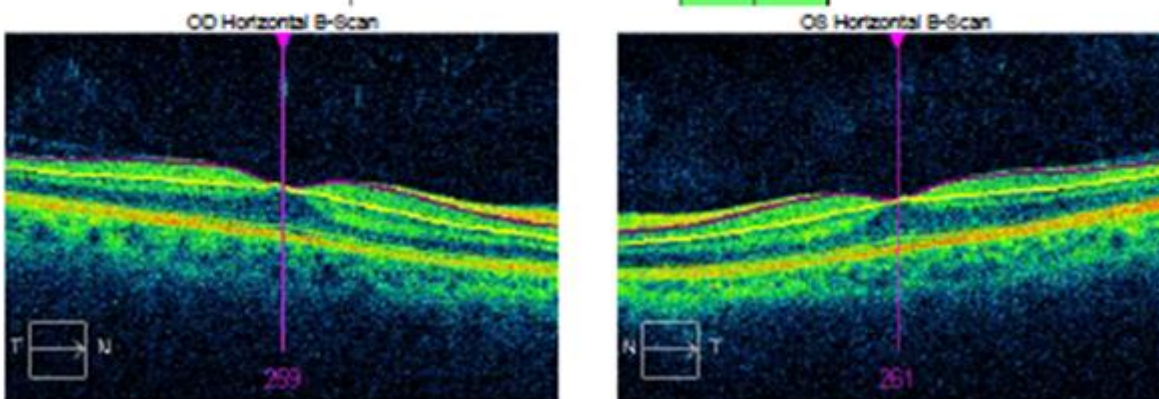
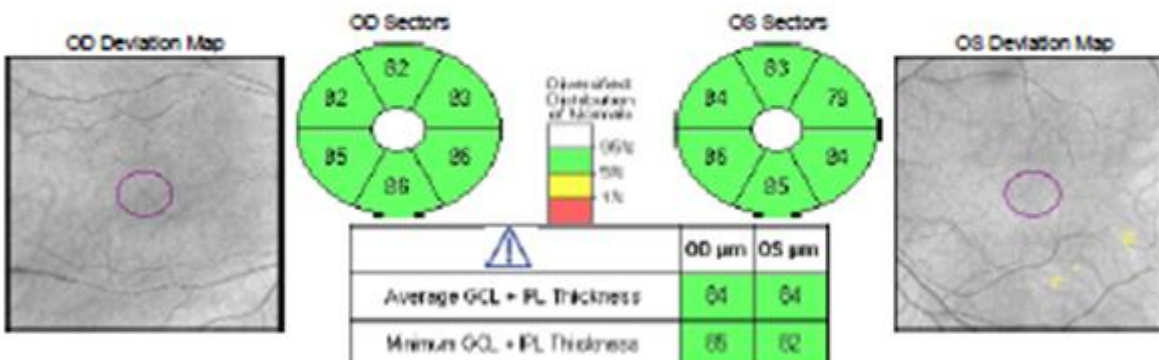
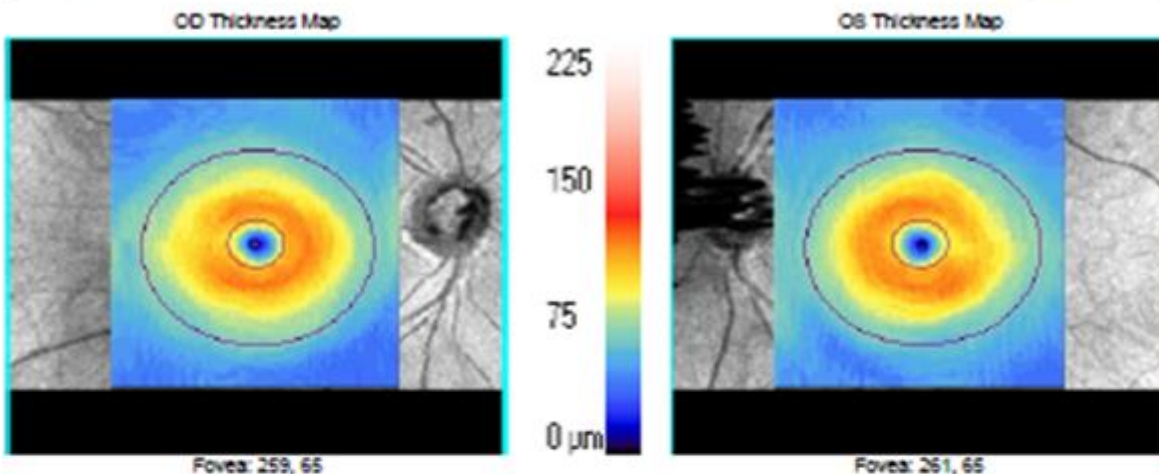


Rycina 1. Przykładowy raport skanu Macular Cube 512x128 obrazujący topografię i grubość warstw plamki żółtej oraz Optic Disc Cube 200x200 obrazujący topografię tarczy nerwu wzrokowego i grubość warstwy okołotarczowych włókien nerwowych siatkówki w badaniu SOCT (materiał własny).

Name: OD OS
 ID: Exam Date: 8/13/2018 8/13/2018 CMI - Klinika Okulistyki
 DOB: Exam Time: 3:05 PM 3:04 PM
 Gender: Serial Number: 400-11576 400-11576
 Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: 9/10 9/10



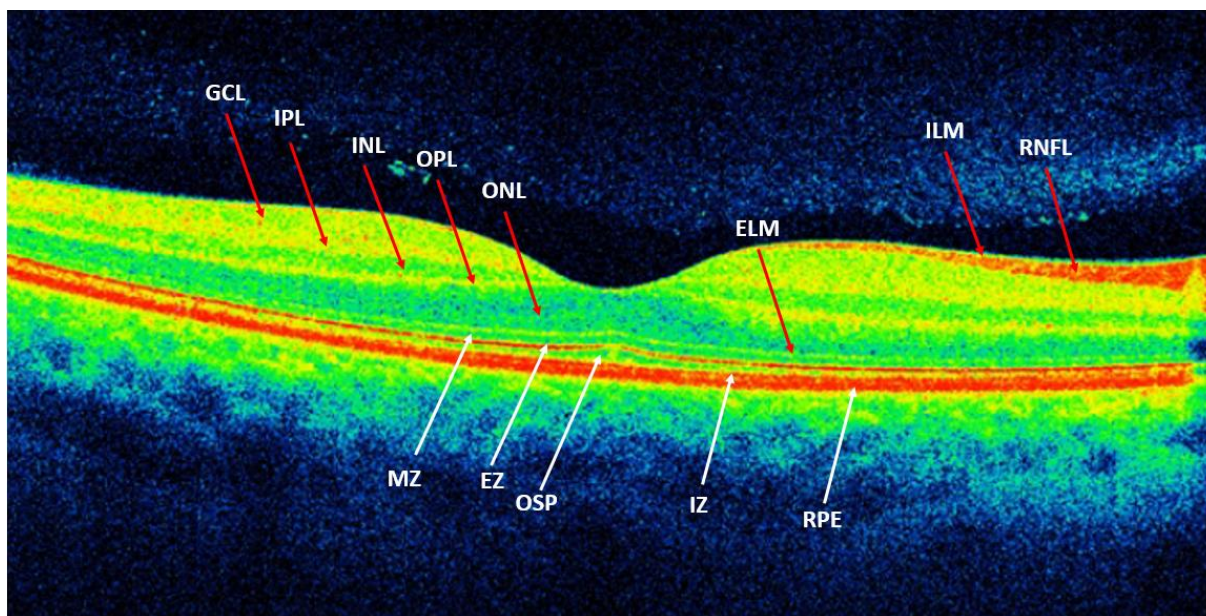
Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128 OD OS



Comments _____ Doctor's Signature _____

SW Ver: 6.5.0.772
 Copyright 2012
 Carl Zeiss Medtec, Inc
 All Rights Reserved
 Page 1 of 1

Rycina 2. Przykładowy raport skanu Macular Cube 512x128 badania SOCT obrazujący grubość warstwy kompleksu komórek zwojowych plamki żółtej (materiał własny).

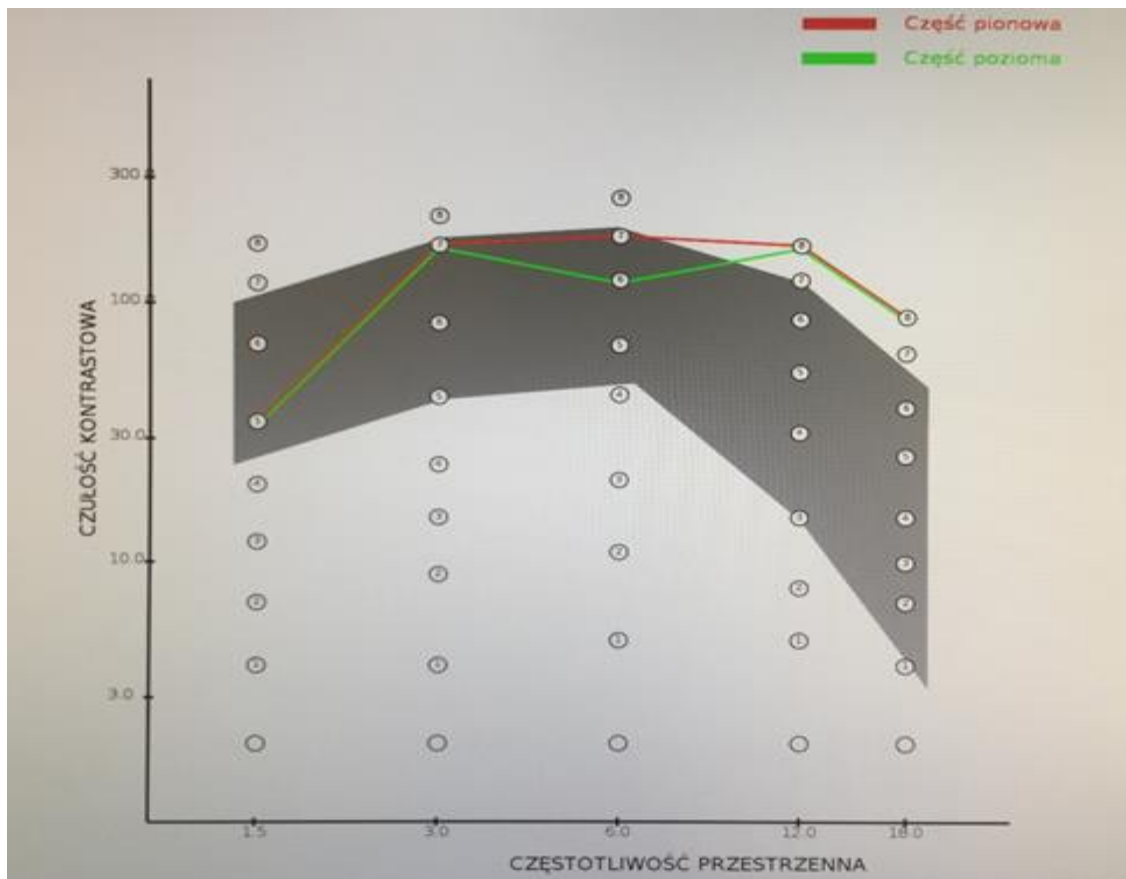


Rycina 3. Warstwy siatkówki oka w badaniu SOCT (materiał własny). ILM – błona graniczna zewnętrzna; RNFL – warstwa włókien nerwowych; GCL – warstwa komórek zwojowych; IPL – warstwa splotowata wewnętrzna; INL – warstwa jądrzasta wewnętrzna; OPL – warstwa splotowa zewnętrzna; ONL – warstwa jądrzasta zewnętrzna; ELM – błona graniczna zewnętrzna; MZ – strefa myoidalna; EZ – strefa elipsoidalna; OSP – zewnętrzne segmenty fotoreceptorów; IZ – strefa międzywypustkowa; RPE – warstwa nabłonka barwnikowego

5.2.9 Badanie poczucia kontrastu

Do badania poczucia kontrastu zastosowano test kontrastowy (ang. *Contrast Sensitivity Test, CST*) wyświetlany na panelu optotypów (CP-400, Frey S.J.). Test kontrastowy wyświetla koła zawierające sinusoidalną siatkę o pięciu różnych częstotliwościach przestrzennych (1.5, 3, 6, 12, 18 cpd – ang. *Cycles Per Degree*), każdą o ośmiu stopniach kontrastu. Linie układają się w czterech kierunkach – pionowo, poziomo, nachylone o 15 stopni w lewo i 15 stopni w prawo. Test składa się z części poziomej i pionowej.

Przykładowy raport badania poczucia kontrastu w analizowanym materiale przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Przykładowy raport badania poczucia kontrastu (materiał własny).

5.2.10 Ocena stopnia nasilenia działań niepożądanych

Do oceny nasilenia toksycznego działania leków na oko i jego funkcje zastosowano klasyfikację *Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0 2017* (Tab. 4).

Definicje ocenianych działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 4. Ocena wybranych ocznych działań niepożądanych wg CTCAE.

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia			
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Nieostre widzenie	Interwencja nie wskazana	Objawowe; umiarkowany spadek ostrości wzroku (BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej od wartości wyjściowej); utrudnienie IADL	Objawowe z wyraźnym spadkiem ostrości wzroku (BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200); utrudnienie SCADL	BCVA 20/200 lub gorsza w zajęтым oku
Suche oko	Bezobjawowe; obserwacje kliniczne lub diagnostyczne; objawy ustępujące po stosowaniu preparatów nawilżających	Objawowe; umiarkowany spadek ostrości wzroku (BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej od wartości wyjściowej)	Objawowe z wyraźnym spadkiem ostrości wzroku (BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200); utrudnienie SCADL	-
Obrzęk okołoczołowy	Miękki lub nie tworzący dołków przy ucisku	Stwardniały lub tworzący dołki przy ucisku; wskazana miejscowa interwencja	Obrzęk związany z zaburzeniami widzenia; wzmożonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym; jaskrą lub krwotokiem siatkówkowym; zapaleniem nerwu wzrokowego; wskazane leki moczopędne; wskazana interwencja chirurgiczna	-
Światłowstręt	Objawowe, ale nie ograniczające ADL	Ograniczające IADL	Ograniczające SCADL	-
Retinopatia	Bezobjawowe, obserwacje kliniczne lub diagnostyczne	Objawowe; umiarkowany spadek ostrości wzroku (BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej od wartości wyjściowej); utrudnienie IADL	Objawowe z wyraźnym spadkiem ostrości wzroku (BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200); utrudnienie SCADL	BCVA 20/200 lub gorsza w zajęтым oku
Łzawienie	Interwencja nie wskazana	Objawowe; umiarkowany spadek ostrości wzroku (BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej	Znaczący spadek ostrości wzroku (BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200);	BCVA 20/200 lub gorsza w zajęтым oku

		od wartości wyjściowej)		
Zapalenie spojówek	Bezobjawowe lub obecne łagodne objawy; interwencja nie wskazana	Objawowe; umiarkowany spadek ostrości wzroku (BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej od wartości wyjściowej)	Objawowe z wyraźnym spadkiem ostrości wzroku (BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200); utrudnienie SCADL	BCVA 20/200 lub gorsza w zajęтым oku
Zapalenie rogówki	Bezobjawowe, obserwacje kliniczne lub diagnostyczne; interwencja nie wskazana	Objawowe; umiarkowany spadek ostrości wzroku (BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej od wartości wyjściowej)	Objawowe z wyraźnym spadkiem ostrości wzroku (BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200); utrudnienie SCADL	Perforacja; BCVA 20/200 lub gorsza w zajęтым oku
Wyprysk	Bezobjawowe lub obecne łagodne objawy; dodatkowa interwencja ponad podstawową nie wskazana	Umiarkowane objawy; wskazana interwencja miejscowa lub doustna; wskazana dodatkowa interwencja ponad podstawową	Ciężkie lub medycznie istotne ale nie natychmiast zagrażające życiu; wskazana interwencja dożylna	-
Inne zaburzenia oczne	Bezobjawowe lub obecne łagodne objawy, obserwacje kliniczne lub diagnostyczne; brak zaburzeń widzenia	Umiarkowane objawy; wskazana minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna interwencja; ograniczające IADL; BCVA 20/40 i powyżej lub spadek o 3 linie lub mniej od wartości wyjściowej	Ciężkie lub medycznie istotne ale nie natychmiast zagrażające nagłą utratą widzenia; ograniczające SCADL; BCVA poniżej 20/40 lub spadek o ponad 3 linie od wartości wyjściowej, do 20/200	Zagrażające utratą widzenia; wskazana pilna interwencja; BCVA 20/200 lub gorsza w zajęтым oku

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*); IADL – podstawowe czynności życiowe (ang. *Instrumental Activities of Daily Living*); SCADL – działania samoopieki w codziennym życiu (ang. *Self Care Activities of Daily Living*)

Tabela 5. Definicja działań niepożądanych stwierdzonych w grupie badanej: 1 – wg CTCAE; 2 – wg „Kanski Okulistyka Kliniczna” B. Bowling, 2017; 3 – wg ((90)).

Działanie niepożądane	Definicja
Nieostre widzenie	Zaburzenie charakteryzujące się postrzeganiem niejasnych lub rozmytych obrazów ¹
Suche oko	Zaburzenie charakteryzujące się suchością rogówki i spojówki ¹
Obrzęk okołoczodołowy	Zaburzenie charakteryzujące się obrzękiem spowodowanym nadmiernym gromadzeniem się płynu wokół oczodołów ¹
Światłowstręt	Zaburzenie charakteryzujące się strachem przed światłem i unikaniem światła ¹
Retinopatia	Zaburzenie obejmujące siatkówkę ¹
Łzawienie	Zaburzenie charakteryzujące się nadmiernym łzawieniem oczu; może to być spowodowane nadmierną produkcją łez lub zaburzonym odpływem łez ¹
Zapalenie spojówek	Zaburzenie charakteryzujące się stanem zapalnym, obrzękiem i zaczerwienieniem spojówki oka ¹
Zapalenie rogówki	Zaburzenie charakteryzujące się stanem zapalnym rogówki oka ¹
Wyprysk	Zaburzenie charakteryzujące się skórą, która staje się swędząca, czerwona, zmieniona zapalnie, pokryta strupami, pogrubiała, łuszcząca się i / lub tworzy pęcherze ¹
Trychomegalia	Zaburzenie charakteryzujące się nadmiernym, bujnym wzrostem rzęs ²
Dysfunkcja gruczołów Meiboma	Przewlekła, rozlana nieprawidłowość gruczołów Meiboma, zwykle charakteryzująca się niedrożnością ujść przewodów gruczołowych i/lub zmianami jakościowymi/iłościami w wydzielinie gruczołowej ³

5.3 Metodyka statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014) STATISTICA (*data analysis software system*) wersja 12.0 oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95% przedziału ufności (ang. *Confidence Interval*, CI). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welch) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya, dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochran, dokładny test Fishera).

W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

6. WYNIKI

6.1 Charakterystyka badanej populacji

6.1.1 Charakterystyka ogólna

W ramach kwalifikacji wykonano badania okulistyczne u 94 pacjentów (188 oczu). Do badania zakwalifikowano 82 pacjentów (163 oczu). W grupie tej znalazło się 78 kobiet oraz 4 mężczyzn, w wieku od 29 do 78 lat.

Badanych podzielono na 3 grupy:

- grupę pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami (afatynib, sunitynib, kryzotynib, cerytynib, dabrafenib, trametynib, wismodegib, wemurafenib, kobimetynib) stanowiło 14 pacjentów (27 oczu).
- grupę pacjentów leczonych przeciwciałami (trastuzumab, panitumumab) stanowiło 65 pacjentów (130 oczu).
- grupę pacjentów leczonych immunoterapią (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) stanowiło 3 pacjentów (6 oczu).

Tabela 6. Charakterystyka badanej grupy

Lek	Wskazanie do leczenia	Liczba pacjentów	Liczba ocenionych oczu
Afatynib	Gruczolakorak płuca	3	6
Sunitynib	Rak nerki	1	2
Cerytynib	Gruczolakorak płuca	1	2
Kryzotynib	Gruczolakorak płuca	1	2
Dabrafenib + Trametynib	Czerniak złośliwy skóry	3	6
Wismodegib	Rak podstawnokomórkowy skóry	2	3
Wemurafenib + Kobimetynib	Czerniak złośliwy skóry	3	6
Trastuzumab	Rak piersi	64	128
Panitumumab	Gruczolakorak jelita grubego	1	2
Ipilimumab + Niwolumab	Czerniak złośliwy skóry	1	2
Pembrolizumab	Gruczolakorak płuca Czerniak złośliwy skóry	2	4

6.1.2 Dane demograficzne

Tabela 7. Charakterystyka podstawowa grup pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia.

	Drobne cząsteczki (N=14)	Przeciwciała (N=65)	Immunoterapia (N=3)	Łącznie (N=82)	P- value
Wiek					0.7328 ¹
śr. (SD)	54.4 (13.1)	56.0 (11.0)	60.7 (19.2)	55.9 (11.5)	
zakres	34.0-74.0	29.0-74.0	40.0-78.0	29.0-78.0	
mediana	53.5	59.0	64.0	58.0	
95%CI	[46.8;61.9]	[53.3;58.7]	[12.9;108.4]	[53.4;58.4]	
Płeć					0.0001 ²
kobieta	12 (85.7%)	65 (100.0%)	1 (33.3%)	78 (95.1%)	
mężczyzna	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	4 (4.9%)	
Droga podania leku					0.0001 ²
doustna	14 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (17.1%)	
dożylna	0 (0.0%)	46 (70.8%)	3 (100.0%)	49 (59.8%)	
podskórna	0 (0.0%)	19 (29.2%)	0 (0.0%)	19 (23.2%)	
Rodzaj nowotworu					0.0001 ²
rak podstaw. skóry	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	
czerniak złośliwy skóry	6 (42.9%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	8 (9.8%)	
gruczolakorak płuca	5 (35.7%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	6 (7.3%)	
grucz. jelita grubego	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	
rak nerki	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	

rak piersi	0 (0.0%)	64 (98.5%)	0 (0.0%)	64 (78.0%)
Palenie tytoniu				0.3676 ²
	0 (0.0%)	7 (10.8%)	0 (0.0%)	7 (8.5%)

¹Kruskal-Wallis, ²Chi-kwadrat

Średni wiek pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami wynosił 54.4 lat (SD 13.1, zakres 34-74 lat), przeciwciałami 56.0 lat (SD 11.0, zakres 29-74 lat) oraz immunoterapią 60.7 (SD 19.2, zakres 40-78 lat). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku w grupach badanych (p=0.7328).

Rozkład płci różnił się w sposób istotny statystycznie w poszczególnych grupach (p=0.0001). Odsetki kobiet w grupach leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała i immunoterapia wynosiły odpowiednio 85.7%, 100.0% i 33.3%.

W poszczególnych grupach w sposób istotny statystycznie różnił się rozkład dróg podania leku oraz rodzaju nowotworu (p=0.0001).

Rozkład obecnie palących tytoń w poszczególnych grupach pacjentów nie różnił się w sposób istotny statystycznie (p=0.3676).

6.1.3 Chemioterapia

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza grup pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem stosowanej chemioterapii przed rozpoczęciem terapii celowanej

	Drobne cząsteczki (N=14)	Przeciwciała (N=65)	Immunoterapia (N=3)	Łącznie (N=82)	P-value
W okresie 2 tygodni przed leczeniem	0 (0.0%)	51 (78.5%)	0 (0.0%)	51 (62.2%)	0.0001¹
W okresie 3 miesięcy przed leczeniem	0 (0.0%)	17 (26.2%)	0 (0.0%)	17 (20.7%)	0.0605 ¹
W ciągu 6 miesięcy przed leczeniem	0 (0.0%)	24 (36.9%)	0 (0.0%)	24 (29.3%)	0.0118¹

¹Chi-kwadrat

Wszyscy chorzy leczeni przeciwciałami w okresie poprzedzającym leczenie celowane otrzymywali chemioterapię, w tym 78,5% przypadków w okresie 2 tygodni. Rozkład stosowania chemioterapii w okresie 2 tygodni i 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia celowanego: drobne cząsteczki, przeciwciała i immunoterapia różnił się w sposób istotny statystycznie ($p < 0.05$).

Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności.

6.1.4 Inne leczenie onkologiczne

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem równoczesnego stosowania hormonoterapii

	Drobne cząsteczki (N=14)	Przeciwciała (N=65)	Immunoterapia (N=3)	Łącznie (N=82)	P- value
Hormonoterapia	0 (0.0%)	26 (40.0%)	0 (0.0%)	26 (31.7%)	0.0069 ¹

¹Chi-kwadrat

Wśród leczonych przeciwciałami 40% (31,7% ogółu badanych) otrzymywało jednocześnie hormonoterapię.

Realizację zaplanowanych elementów badania okulistycznego w analizowanym w pracy materiale przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Realizacja badań w analizowanych grupach (n=liczba oczu).

Grupa	Badanie	Ostrość widzenia	Ciśnienie wewnątrzgałkowe	Badanie w lampie szczelinowej	Barwienie fluoresceiną	TBUT	Test Schirmera	Badanie kontrastu	OCT
Drobne cząsteczki	1	27	27	27	27	27	27	23	26
	2	27	27	27	27	27	27	21	22
	3	21	21	21	21	19	19	13	21
Przeciwciała	1	130	130	130	128	128	130	86	118
	2	128	128	128	128	128	120	92	123
	3	124	124	124	124	124	120	98	121
Immunoterapia	1	6	6	6	6	6	6	4	6
	2	4	4	4	4	4	4	2	4
	3	4	4	4	4	4	4	2	4

6.2 Działania niepożądane

Tabela 11. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych w I badaniu kontrolnym.

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Retinopatia					0.0372¹
stopień 1	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
stopień 2	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
Obrzęk okołoczołowy					0.0061¹
stopień 1	2 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Suche oko					0.1948 ¹
stopień 1	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
stopień 2	0 (0.0%)	4 (3.1%)	0 (0.0%)	4 (2.5%)	
Trychomegalia					0.0034¹
stopień 1	4 (14.8%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	6 (3.7%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Zapalenie spojówek					0.1432 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	14 (10.8%)	0 (0.0%)	14 (8.6%)	
Łzawienie					0.2587 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	10 (7.7%)	0 (0.0%)	10 (6.1%)	

Egzema skóry powiek					0.8801 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
Światłowstręt					0.7734 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Dysfunkcja gruczołów Meiboma					0.7734 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Nieostre widzenie					0.1851 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	2 (7.4%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	4 (2.5%)	

¹Chi-kwadrat

Po 3 miesiącach trwania leczenia nieprawidłowe zmiany oczne (stopień 1 i 2) w zakresie badanych parametrów dotyczyły ogółem nielicznych przypadków (0,6-1,2% oczu), za wyjątkiem suchego oka, trychomegalii, łzawienia i zapalenia spojówek, które obserwowano odpowiednio w 3,1%, 3,7%, 6,1% i 8,6% oczu. Nieostre widzenie dotyczyło 2,5% ogółu oczu zbadanych. W poszczególnych grupach rozkład występowania retinopatii, obrzęku okołoooczołowego oraz trychomegalii różnił się w sposób istotny statystycznie; częściej dotyczył oczu u chorych leczonych drobnymi cząsteczkami.

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych w II badaniu kontrolnym.

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P-value
Suche oko					0.1851 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	2 (7.4%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	4 (2.5%)	
Trychomegalia					0.0034 ¹
stopień 1	4 (14.8%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	6 (3.7%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Zapalenie spojówek					0.4058 ¹
stopień 1	2 (7.4%)	4 (3.1%)	0 (0.0%)	6 (3.7%)	
stopień 2	0 (0.0%)	10 (7.7%)	0 (0.0%)	10 (6.1%)	
Łzawienie					0.2587 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	10 (7.7%)	0 (0.0%)	10 (6.1%)	
Dysfunkcja gruczołów Meiboma					0.7913 ¹
stopień 1	2 (7.4%)	8 (6.2%)	0 (0.0%)	10 (6.1%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Zapalenie rogówki					0.0306 ¹
stopień 1	2 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	
stopień 2	0 (0.0%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	

¹Chi-kwadrat

Po 6 miesiącach trwania leczenia nieprawidłowości oczne w stopniu 1 lub 2 w zakresie badanych parametrów dotyczyły 2,4-6,1% ogółu oczu, jedynie zapalenie spojówek w stopniu 1 i 2 zaobserwowano u odpowiednio 3,7% i 6,1%, tj. 9,8% ogółu oczu. Rozkład występowania trychomegalii oraz zapalenia rogówki różnił się istotnie w poszczególnych grupach. Objawy te w stopniu 1 obserwowano u 14,8% i 7,4% oczu poddanych leczeniu drobnymi cząsteczkami. W zakresie stopnia 2 toksyczności wśród analizowanych zmian ocznych, po 6 miesiącach terapii, najczęstsze, dotyczące 7,7% oczu były zapalenie spojówek i łzawienie w grupie leczonej przeciwciałami.

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych trastuzumabem dożylnie i podskórnie pod względem częstości wystąpienia działań niepożądanych w I badaniu kontrolnym.

	Dożylna droga podania leku (N=90)	Podskórna droga podania leku (N=38)	P-value
Suche oko			0.1867 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	4 (4.4%)	0 (0.0%)	
Zapalenie spojówek			0.1814 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	12 (13.3%)	2 (5.3%)	
Łzawienie			0.0324 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	10 (11.1%)	0 (0.0%)	
Egzema skóry powiek			0.5142 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	1 (1.1%)	0 (0.0%)	
Światłowstręt			0.3543 ¹
stopień 1	2 (2.2%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Dysfunkcja gruczołów Meiboma			0.3543 ¹
stopień 1	2 (2.2%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Nieostre widzenie			0.3543 ¹

stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
stopień 2	2 (2.2%)	0 (0.0%)

¹Chi-kwadrat

Analizowane odchylenia w badaniu okulistycznym po 3 miesiącach terapii wykazano jedynie w grupie oczu chorych leczonych trastuzumabem dożylnie, za wyjątkiem łzawienia, które w stopniu 2 odnotowano również przy postaci podskórnej tego przeciwciała.

Tabela 14. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych trastuzumabem dożylnie i podskórnie pod względem częstości wystąpienia działań niepożądanych w II badaniu kontrolnym

	Dożylna droga podania leku (N=90)	Podskórna droga podania leku (N=38)	P-value
Suche oko			0.3543 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	2 (2.2%)	0 (0.0%)	
Zapalenie spojówek			0.0362 ¹
stopień 1	4 (4.4%)	0 (0.0%)	
stopień 2	10 (11.1%)	0 (0.0%)	
Łzawienie			0.0324 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	10 (11.1%)	0 (0.0%)	
Dysfunkcja gruczołów Meiboma			0.0577 ¹
stopień 1	8 (8.9%)	0 (0.0%)	
stopień 2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Zapalenie rogówki			0.3543 ¹
stopień 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
stopień 2	2 (2.2%)	0 (0.0%)	

¹Chi-kwadrat

Po 6 miesiącach trwania leczenia analizowane odchylenia w badaniu okulistycznym wykazano jedynie w grupie oczu leczonych trastuzumabem dożylnie.

Działania niepożądane ogółem obserwowano w 34% (55) oczu pacjentów objętych badaniem. Wśród pacjentów poddanych terapii lekami drobnocząsteczkowymi obserwowano oczne działania niepożądane u 48% (13) oczu, z czego najczęściej stwierdzano trychomegalię. To działanie niepożądane dotyczyło 14 % oczu zarówno w okresie 3 jak i 6 miesięcy trwania leczenia. Zmiany te zaobserwowano u 2 pacjentek leczonych afatynibem w I i II badaniu kontrolnym. Stopień nasilenia zmian był niski (stopień 1) i nie wymagał interwencji. Obustronny obrzęk okołoczołowy w 1 stopniu nasilenia stwierdzono u jednej pacjentki. Występował on po 3 miesiącach leczenia kryzotynibem, zmiany tej nie obserwowano w kolejnym badaniu kontrolnym. Jedna pacjentka leczona wemurafenibem oraz kobimetynibem zgłosiła przy pierwszym badaniu kontrolnym przemijające obustronne nieostre widzenie. Po 3 miesiącach terapii stwierdzono u niej stabilną pełną ostrość widzenia okiem prawym oraz spadek ostrości widzenia okiem lewym o 3 rzędy tablicy Snellena w porównaniu do badania wyjściowego. W drugim badaniu kontrolnym objawy te ustąpiły, pacjentka odzyskała pełną ostrość widzenia. Suche oko z matową powierzchnią rogówki oraz punktowym barwieniem fluoresceiną rogówki zaobserwowano u 1 pacjentki leczonej wismodegibem. Zmianę stwierdzono w 1 oku pacjentki, drugie oko chorej zajęte było naciekiem nowotworowym obejmującym powiekę. Pacjentka ta nie zgłaszała objawów subiektywnych wynikających z tego niepożądanego działania leku. Ustąpienie zmian rogówkowych uzyskano po zastosowaniu maści ocznej z witaminą A. Obustronny zespół suchego oka (z współistniejącą trychomegalią), objawiający się uczuciem suchości oczu, obserwowano również u jednej pacjentki po 6 miesiącach leczenia afatynibem. Pacjentce tej zalecono stosowanie kropli nawilżających. Retinopatię, która wystąpiła już po miesiącu trwania onkologicznej terapii odnotowano u jednej pacjentki leczonej wemurafenibem z kobimetynibem. Stwierdzono stabilną, pełną ostrość widzenia w jednym oku (stopień 1 nasilenia działania niepożądanego) i spadek ostrości widzenia w drugim o 1 rząd na tablicy Snellena (stopień 2). W badaniu SOCT plamki żółtej ujawniono obustronne, asymetryczne nagromadzenie płynu podsiatkówkowego. Chorej włączono miejscowe (bromfenak) i doustne (kwas acetylosalicylowy, diklofenak) leczenie przeciwzapalne oraz doustne leczenie uszczelniające naczynia krwionośne (dobesylan wapnia, trokserutyna), z kontynuacją leczenia onkologicznego. Remisję zmian w badaniu SOCT oraz pełną ostrość widzenia uzyskano po 2 miesiącach, stąd stosowanie miejscowe bromfenaku oraz ogólne kwasu acetylosalicylowego przedłużono. Po 6 miesiącach onkologicznej terapii nie zaobserwowano zmian w plamce żółtej.

W grupie pacjentów leczonych inhibitorami drobnocząsteczkowymi w drugim badaniu kontrolnym, po upływie 6 miesięcy terapii onkologicznej, stwierdzono pojawienie się następujących działań niepożądanych: zapalenie spojówek, punktowate zapalenie rogówki oraz dysfunkcja gruczołów Meiboma. Działania te były łagodne (stopień 1). Obustronne, bezobjawowe zapalenie spojówek o charakterze odczynu grudkowego stwierdzono u 1 pacjentki leczonej wismodegibem. Punktowate zapalenie rogówki oraz dysfunkcję gruczołów Meiboma, objawiającą się pienistą wydzieliną na brzegach powiek, z towarzyszącą trychomegalią, obserwowano w obu oczach pacjentki leczonej afatynibem. Zalecono higienę brzegów powiek oraz stosowanie kropli nawilżających.

W grupie pacjentów leczonych przeciwciałami działania niepożądane obserwowano w 32% (42) oczu. Najczęściej stwierdzano zapalenie spojówek, które dotyczyło pacjentek leczonych trastuzumabem (11% w II i III badaniu). U wszystkich nasilenie zmian po 3 miesiącach leczenia określono na 2 stopień, natomiast po 6 miesiącach zmiany w stopniu 2 obserwowano u 8%, a u pozostałych 3,1% poprawę do stopnia 1. Zgłaszane objawy to łzawienie (8 oczu), uczucie suchości oczu (6 oczu), uczucie szczypania oczu (6 oczu), świąd oka (4 oczu), uczucie ciała obcego pod powiekami (2 oczu), nieostre widzenie (2 oczu), przekrwienie oczu (2 oczu). U wszystkich w badaniu lampą szczelinową stwierdzono odczyn grudkowy spojówek. Spadek ostrości widzenia (od 1 do 3 rzędów na tablicy Snellena) w tej grupie stwierdzono w I badaniu kontrolnym w 3 oczach badanych, w II badaniu kontrolnym 2 oczu odzyskało pierwotną ostrość widzenia, w jednym utrzymywał się niepełny spadek ostrości widzenia (o 1 rząd). W jednym oku z zapaleniem spojówek stwierdzonym w II badaniu kontrolnym odnotowano spadek ostrości widzenia o 2 rzędy. Wśród pacjentek, u których w I badaniu obserwowano zapalenie spojówek włączono następujące leczenie miejscowe: ketotifen (2 oczu – uzyskano ustąpienie objawów), krople nawilżające (4 oczu – uzyskano ustąpienie objawów w 2 oczach, brak poprawy w 2), krople steroidowe (0,1% dexamethasone) z kroplami nawilżającymi (6 oczu – uzyskano ustąpienie objawów w 2 oczach, zmniejszenie w 2 oczach, brak poprawy w 2). U jednej pacjentki (2 oczu) objawy zapalenia spojówek ustąpiły w II badaniu pomimo nie włączenia leczenia. Zapaleniu spojówek u jednej pacjentki (1 oko) towarzyszyła egzema skóry powieki. Ustąpienie zmian skórnych uzyskano po wdrożeniu miejscowo 1% maści z detreomycyną. U 4 pacjentek (8 oczu), u których stwierdzono zapalenie spojówek w II badaniu kontrolnym zalecono krople nawilżające.

Obustronne łzawienie (II stopień nasilenia) zgłosiło na I badaniu kontrolnym 5 pacjentek leczonych trastuzumabem. U jednej z nich łzawieniu towarzyszyły wcześniej nie stwierdzone

światłowstręt oraz cechy dysfunkcji gruczołów Meiboma. Nie obserwowano utrzymywania się objawów mimo braku interwencji u tej pacjentki. U innej pacjentki łzawienie oczu, któremu towarzyszyło uczucie obrzęku w nosie, ustąpiło po zastosowaniu doustnie klemastyny, u kolejnej nawilżających kropli ocznych. U dwóch pacjentek, którym nie wdrożono leczenia, łzawienie utrzymywało się w II badaniu kontrolnym. Trzy pacjentki leczone trastuzumabem zgłosiły łzawienie dopiero po 6 miesiącach terapii, u jednej z nich odnotowano ponadto cechy dysfunkcji gruczołów Meiboma.

Dysfunkcję gruczołów Meiboma, pod postacią pianistej wydzieliny na brzegach powiek, u pacjentek leczonych trastuzumabem stwierdzano częściej po 6 miesiącach leczenia (2 oczu po 3 miesiącach, 8 po 6 miesiącach).

Cechy zespołu suchego oka (II stopień nasilenia), objawiający się uczuciem suchości oczu, zgłosiły na I badaniu kontrolnym 2 pacjentki leczone trastuzumabem. Pomimo włączenia kropli nawilżających u jednej z nich, objawy suchości oczu utrzymywały się w kolejnym badaniu, u drugiej pojawiło się również łzawienie oczu. Chorym zalecono kontynuację nawilżania oczu.

Obustronne punktowate zapalenie rogówki częściowo wybarwiające się fluoresceiną odnotowano u jednej pacjentki leczonej 6 miesięcy trastuzumabem, zalecono stosowanie kropli nawilżających.

Trychomegalię, nie wymagającą interwencji (stopień 1), stwierdzono u 1 pacjentki otrzymującej panitumumab, w I i II badaniu kontrolnym.

Tabela 15. Działania niepożądane (w stopniu nasilenia 1 i 2) obserwowane w badanych grupach leków onkologicznych

Lek	Przydatki oka	Spojówka	Odcinek przedni	Odcinek tylny	Inne
Afatynib	Trychomegalia Dysfunkcja gruczołów Meiboma		Zapalenie rogówki		
		Suche oko			
Wemurafenib Kobimetynib				Retinopatia	Nieostre widzenie
Kryzotynib	Obrzęk okołoczodołowy				
Wismodegib		Suche oko			
Trastuzumab	Dysfunkcja gruczołów Meiboma Egzema powiek	Zapalenie spojówek	Zapalenie rogówki		Nieostre widzenie Łzawienie Światłowstręt
		Suche oko			
Panitumumab	Trichomegalia	Zapalenie spojówek			

6.3 Analiza badanych parametrów

6.3.1 Ostrość widzenia

Tabela 16. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, pod względem ostrości widzenia w kolejnych badaniach

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P-value
Przed leczeniem					0.0960 ¹
śr. (SD)	0.92 (0.18)	0.90 (0.22)	0.85 (0.14)	0.91 (0.21)	
Zakres	0.30-1.00	0.01-1.00	0.70-1.00	0.01-1.00	
mediana	1.00	1.00	0.85	1.00	
95%CI	[0.85;1.00]	[0.87;0.94]	[0.71;0.99]	[0.87;0.94]	
po 3 mies.					0.0513 ¹
śr. (SD)	0.90 (0.19)	0.90 (0.23)	0.80 (0.14)	0.90 (0.22)	
Zakres	0.30-1.00	0.01-1.00	0.70-1.00	0.01-1.00	
mediana	1.00	1.00	0.75	1.00	
95%CI	[0.83;0.97]	[0.86;0.94]	[0.57;1.03]	[0.86;0.93]	
po 6 mies.					0.3609 ¹
śr. (SD)	0.94 (0.15)	0.91 (0.23)	0.85 (0.17)	0.91 (0.22)	
Zakres	0.40-1.00	0.01-1.00	0.70-1.00	0.01-1.00	
Mediana	1.00	1.00	0.85	1.00	
95%CI	[0.87;1.01]	[0.87;0.95]	[0.57;1.13]	[0.87;0.95]	
P-value	0.1146 ²	0.6422 ²	-	0.2206 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Średnia wartość ostrości widzenia w badanej grupie w chwili rozpoczęcia leczenia onkologicznego przy użyciu leków drobnocząsteczkowych wynosiła 0.92 (SD 0.18, zakres 0.30-1.00), przeciwciałami – 0.90 (SD 0.22, zakres 0.01-1.00) oraz immunoterapią – 0.85 (SD 0.14, zakres 0.70-1.00). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wyjściowej ostrości widzenia w badanych grupach ($p=0.0960$).

Średnia wartość ostrości widzenia w badaniu po 3 miesiącach trwania onkologicznej terapii drobnymi cząsteczkami wynosiła 0.90 (SD 0.19, zakres 0.30-1.00), przeciwciałami – 0.90 (SD 0.23, zakres 0.01-1.00) oraz immunoterapią – 0.80 (SD 0.14, zakres 0.70-1.00). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ostrości widzenia w badaniu po 3 miesiącach trwania leczenia względem grup ($p=0.0513$).

Średnia wartość ostrości widzenia w badaniu po 6 miesiącach onkologicznej terapii drobnymi cząsteczkami wynosiła 0.94 (SD 0.15, zakres 0.40-1.00), przeciwciałami – 0.91 (SD 0.23, zakres 0.01-1.00) oraz immunoterapią – 0.85 (SD 0.17, zakres 0.70-1.00) i nie różniła się względem grup ($p=0.3609$).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie w badanych grupach zmiany ostrości widzenia w analizowanym czasie leczenia onkologicznego.

6.3.2 Ciśnienie wewnątrzgłokowe

Tabela 17. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem ciśnienia wewnątrzgłokowego w kolejnych badaniach

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.6237 ¹
śr. (SD)	16.2 (3.3)	15.6 (3.3)	15.6 (3.2)	15.7 (3.3)	
Zakres	9.3-23.1	9.5-29.6	12.3-19.9	9.3-29.6	
mediana	16.3	15.5	14.8	15.7	
95%CI	[14.9;17.5]	[15.1;16.2]	[12.2;19.0]	[15.2;16.2]	
po 3 mies.					0.8571 ¹
śr. (SD)	15.3 (2.9)	15.2 (3.1)	14.6 (1.1)	15.2 (3.0)	
Zakres	9.8-22.8	9.3-23.9	13.2-15.5	9.3-23.9	
mediana	14.7	14.6	14.8	14.6	
95%CI	[14.2;16.5]	[14.7;15.7]	[12.9;16.2]	[14.7;15.7]	
po 6 mies.					0.7589 ¹
śr. (SD)	15.8 (2.9)	15.3 (2.8)	15.5 (3.3)	15.4 (2.8)	
Zakres	9.8-21.0	9.6-22.8	11.4-18.9	9.6-22.8	
mediana	15.5	15.0	15.9	15.1	
95%CI	[14.5;17.1]	[14.8;15.8]	[10.3;20.7]	[14.9;15.8]	
P-value	0.2636 ²	0.3988 ²	0.2231 ²	0.2304 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego przed rozpoczęciem leczenia drobnymi cząsteczkami wynosiła 16.2 (SD 3.3, zakres 9.3-23.1), przeciwciałami – 15.6 (SD 3.3, zakres 9.5-29.6) oraz immunoterapią – 15.6 (SD 3.2, zakres 12.3-19.9), nie różniąc się istotnie między grupami.

Po 3 miesiącach trwania leczenia celowanego średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiła odpowiednio 15.3 (SD 2.9, zakres 9.8-22.8), 15.2 (SD 3.0, zakres 9.3-23.9) oraz 14.6 (SD 1.1, zakres 13.2-15.5) wśród leczonych drobnymi cząsteczkami, przeciwciałami oraz immunoterapią.

W badaniu kontrolnym po 6 miesiącach trwania terapii wartości te wynosiły odpowiednio 15.8 (SD 2.9, zakres 9.8-21.0), 15.3 (SD 2.8, zakres 9.6-22.8) oraz 15.5 (SD 3.3, zakres 11.4-18.9).

Nie stwierdzono w badanych grupach istotnych różnic wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego po 3 miesiącach ($p=0.8571$) oraz po 6 miesiącach leczenia ($p=0.7589$).

W badanych grupach nie stwierdzono ponadto istotnych zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego w czasie.

6.3.3 Czas przzerwania filmu łzowego (TBUT)

Tabela 18. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT) w kolejnych badaniach

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	<i>P</i> - value
Przed leczeniem					0.1937 ¹
śr. (SD)	7.1 (4.1)	8.4 (4.1)	8.5 (2.3)	8.2 (4.1)	
Zakres	2.0-20.0	2.0-26.0	5.0-10.0	2.0-26.0	
mediana	6.0	8.0	10.0	8.0	
95%CI	[5.5;8.7]	[7.7;9.1]	[6.0;11.0]	[7.5;8.8]	
po 3 mies.					0.3154 ¹
śr. (SD)	8.6 (3.6)	8.0 (3.8)	6.0 (1.6)	8.0 (3.8)	
Zakres	3.0-20.0	2.0-24.0	4.0-8.0	2.0-24.0	
mediana	8.0	7.0	6.0	7.0	
95%CI	[7.2;10.0]	[7.3;8.7]	[3.4;8.6]	[7.5;8.6]	
po 6 mies.					0.8382 ¹
śr. (SD)	7.9 (3.1)	7.7 (3.4)	8.0 (2.3)	7.7 (3.3)	
Zakres	2.0-15.0	2.0-18.0	6.0-10.0	2.0-18.0	
mediana	8.0	7.0	8.0	8.0	
95%CI	[6.5;9.2]	[7.1;8.3]	[4.3;11.7]	[7.2;8.3]	
<i>P</i> -value	0.0600 ²	0.4214 ²	0.6065 ²	0.9194 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Średnia wartość czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT) przed rozpoczęciem leczenia pacjentów drobnymi cząsteczkami wynosiła 7.1 (SD 4.1, zakres 2.0-20.0), przeciwciałami – 8.4 (SD 4.1, zakres 2.0-26.0) oraz immunoterapią – 8.5 (SD 2.3, zakres 5.0-10.0). Nie stwierdzono istotnych różnic czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT) względem grup ($p=0.1937$).

Po 3 miesiącach trwania leczenia średnia wartość czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT) wśród leczonych drobnymi cząsteczkami wynosiła 8.6 (SD 3.6, zakres 3.0-20.0), przeciwciałami – 8.0 (SD 3.8, zakres 2.0-24.0) oraz immunoterapią – 6.0 (SD 1.6, zakres 4.0-8.0).

W badaniu po 6 miesiącach trwania leczenia średnia wartość czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT) wśród pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami wynosiła 7.9 (SD 3.1, zakres 2.0-15.0), przeciwciałami 7.7 – (SD 3.4, zakres 2.0-18.0) oraz immunoterapią 8.0 – (SD 2.3, zakres 6.0-10.0).

Po 3 miesiącach ($p=0.3154$) oraz po 6 miesiącach ($p=0.8382$) trwania leczenia celowanego nie stwierdzono istotnych różnic czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT) względem grup.

W badanych grupach onkologicznych leków celowanych nie stwierdzono istotnej zmiany przzerwania filmu łzowego (TBUT) w czasie.

6.3.4 Barwienie rogówki

Tabela 19. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznymi lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem pozytywnego barwienia rogówki w kolejnych badaniach

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem	2 (7.4%)	16 (12.5%)	0 (0.0%)	18 (11.0%)	0.5169 ¹
Po 3 mies.	3 (11.1%)	6 (4.7%)	0 (0.0%)	9 (5.7%)	0.3736 ¹
Po 6 mies.	2 (9.5%)	12 (9.7%)	0 (0.0%)	14 (9.4%)	0.8079 ¹
<i>P-value</i>	<0.3679 ²	<0.0312 ²	-	<0.0657 ²	

¹Chi-kwadrat; ²Q Cochra

W grupie pacjentów leczonych przeciwciałami rozkład pozytywnego barwienia rogówki w czasie leczenia różnił się w sposób istotny statystycznie ($p < 0.0312$). W badaniu wyjściowym, w I oraz w II badaniu kontrolnym pozytywny wynik barwienia rogówki obserwowano odpowiednio u 12,5%, 4,7% oraz 9,7% pacjentów. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności w czasie.

6.3.5 Test Schirmera

Tabela 20. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznymi lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości wyniku testu Schirmera

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.5541 ¹
śr. (SD)	20.3 (9.7)	22.1 (10.1)	25.0 (9.4)	21.9 (10.0)	
Zakres	5.0-35.0	2.0-35.0	15.0-35.0	2.0-35.0	
mediana	20.0	21.0	24.0	21.0	
95%CI	[16.5;24.1]	[20.4;23.9]	[15.2;34.8]	[20.4;23.5]	
po 3 mies.					0.4550 ¹
śr. (SD)	23.7 (10.1)	23.6 (11.5)	17.0 (1.4)	23.4 (11.1)	
Zakres	5.0-35.0	0.0-36.0	15.0-18.0	0.0-36.0	
mediana	25.0	25.5	17.5	25.0	
95%CI	[19.7;27.7]	[21.5;25.7]	[14.7;19.3]	[21.6;25.2]	
po 6 mies.					0.6593 ¹
śr. (SD)	24.2 (9.6)	24.3 (10.9)	29.0 (7.3)	24.4 (10.6)	
Zakres	11.0-35.0	2.0-35.0	20.0-35.0	2.0-35.0	
Mediana	25.0	26.0	30.5	26.0	
95%CI	[19.8;28.5]	[22.3;26.2]	[17.3;40.7]	[22.6;26.1]	
<i>P</i> -value	0.0846 ²	0.5894 ²	0.1561 ²	0.1545 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Średnia wartość wyniku testu Schirmera przed rozpoczęciem leczenia nie różniła się w analizowanych grupach onkologicznego leczenia. Nie stwierdzono ponadto, wpływu leczenia na średnią wartość wyniku testu w badaniu wykonanym po upływie 3 i 6 miesięcy trwania terapii.

6.3.6 Poczucie kontrastu

Tabela 21. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pionowa, częstotliwość 1.5 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.9669 ¹
śr. (SD)	6.2 (1.3)	6.1 (1.1)	6.0 (0.8)	6.1 (1.2)	
zakres	5.0-8.0	4.0-8.0	5.0-7.0	4.0-8.0	
mediana	6.0 ^b	6.0	6.0	6.0 ^b	
95%CI	[5.6;6.8]	[5.8;6.3]	[4.7;7.3]	[5.9;6.3]	
po 3 mies.					0.0055 ¹
śr. (SD)	6.9 (1.1)	6.0 (1.2)	5.5 (0.7)	6.2 (1.2)	^a 0.0079
zakres	5.0-8.0	3.0-8.0	5.0-6.0	3.0-8.0	
mediana	7.0 ^a	6.0 ^a	5.5	6.0	
95%CI	[6.4;7.4]	[5.8;6.3]	[-0.9;11.9]	[5.9;6.4]	
po 6 mies.					0.0005 ¹
śr. (SD)	7.6 (0.7)	6.3 (1.2)	7.5 (0.7)	6.4 (1.2)	^a 0.0011
zakres	6.0-8.0	4.0-8.0	7.0-8.0	4.0-8.0	
mediana	8.0 ^{a,b}	6.0 ^a	7.5	6.0 ^b	
95%CI	[7.2;8.0]	[6.0;6.5]	[1.1;13.9]	[6.2;6.7]	
P-value	0.0006 ²	>0.05 ²	-	0.0014 ²	
	^b p<0.05			^b p<0.05	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman; ^{a,b}post-hoc Dunna

W analizowanych grupach oczu wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pionowa – częstotliwość 1.5 cpd) przed onkologicznym leczeniem nie różniły się w grupach ($p=0.9669$).

W badaniu po 3 miesiącach wartości poczucia kontrastu były istotnie wyższe w grupie oczu pacjentów poddanych leczeniu drobnymi cząsteczkami w porównaniu do grupy przeciwciał ($p=0.0079$). Podobną zależność ($p=0.0011$) odnotowano w drugim badaniu kontrolnym. W grupie leczonej drobnymi cząsteczkami stwierdzono istotny ($p=0.0006$) wzrost poczucia kontrastu (część pionowa – częstotliwość 1.5 cpd) po upływie 6 miesięcy terapii w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

Tabela 22. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pionowa, częstotliwość 3 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.0204 ¹
śr. (SD)	6.9 (0.6)	6.4 (0.7)	6.5 (0.6)	6.5 (0.7)	^a 0.0369
zakres	6.0-8.0	5.0-8.0	6.0-7.0	5.0-8.0	
mediana	7.0 ^a	7.0 ^a	6.5	7.0	
95%CI	[6.7;7.2]	[6.3;6.6]	[5.6;7.4]	[6.4;6.7]	
Po 3 mies.					>0.05 ¹
śr. (SD)	6.8 (0.7)	6.4 (0.7)	7.0 (0.0)	6.5 (0.7)	
zakres	5.0-8.0	5.0-8.0	7.0-7.0	5.0-8.0	
mediana	7.0	6.0 ^b	7.0	7.0	
95%CI	[6.4;7.1]	[6.2;6.5]	[0.0;0.0]	[6.3;6.6]	
po 6 mies.					0.3012 ¹
śr. (SD)	6.8 (0.6)	6.6 (0.6)	7.0 (0.0)	6.6 (0.6)	
zakres	6.0-8.0	5.0-8.0	7.0-7.0	5.0-8.0	
mediana	7.0	7.0 ^b	7.0	7.0	
95%CI	[6.5;7.2]	[6.5;6.7]	[0.0;0.0]	[6.5;6.8]	
P-value	0.5935 ²	0.0003 ²	-	>0.05 ²	
		^b p<0.05			

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman; ^{a,b}post-hoc Dunna

W zakresie części pionowej testu i częstotliwości 3 cpd wartość pomiaru poczucia kontrastu była wyjściowo różna w analizowanych grupach – istotnie wyższa ($p=0.0369$) w grupie leków drobnocząsteczkowych w porównaniu do przeciwciał.

W grupie pacjentów poddanych leczeniu przeciwciałami wykazano istotnie wyższą wartość pomiaru poczucia kontrastu w części pionowej – częstotliwość 3 cpd po 6 miesiącach terapii ($p=0.0003$) względem wartości w pierwszym badaniu kontrolnym wykonanym po 3 miesiącach trwania analizowanego onkologicznego leczenia.

Tabela 23. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pionowa, częstotliwość 6 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.1772 ¹
śr. (SD)	6.3 (0.7)	5.8 (1.1)	6.3 (0.5)	5.9 (1.0)	
zakres	5.0-8.0	3.0-7.0	6.0-7.0	3.0-8.0	
mediana	6.0	6.0 ^b	6.0	6.0 ^b	
95%CI	[6.0;6.6]	[5.5;6.0]	[5.5;7.0]	[5.7;6.1]	
po 3 mies.					0.1355 ¹
śr. (SD)	6.2 (1.1)	5.7 (1.1)	6.0 (0.0)	5.8 (1.1)	
zakres	3.0-8.0	2.0-8.0	6.0-6.0	2.0-8.0	
mediana	6.0	6.0	6.0	6.0	
95%CI	[5.7;6.7]	[5.5;6.0]	[0.0;0.0]	[5.6;6.0]	
po 6 mies.					0.5424 ¹
śr. (SD)	6.4 (0.9)	6.0 (1.1)	6.0 (0.0)	6.1 (1.1)	
zakres	5.0-8.0	3.0-8.0	6.0-6.0	3.0-8.0	
mediana	6.0	6.0 ^b	6.0	6.0 ^b	
95%CI	[5.9;6.9]	[5.8;6.2]	[0.0;0.0]	[5.9;6.3]	
P-value	0.6483 ²	0.0020 ²		0.0019 ²	
		^b p<0.05		^b p<0.05	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman; ^bpost-hoc Dunna

W zakresie części pionowej testu – częstotliwość 6 cpd stwierdzono istotnie wyższą ($p=0.0020$) wartość poczucia kontrastu po 6 miesiącach leczenia przeciwciałami w porównaniu do wartości sprzed leczenia w tej grupie oczu.

Tabela 24. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pionowa, częstotliwość 12 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.9332 ¹
śr. (SD)	5.1 (1.3)	4.8 (1.5)	5.0 (1.2)	4.9 (1.4)	
zakres	3.0-8.0	1.0-8.0	4.0-6.0	1.0-8.0	
mediana	5.0	5.0	5.0	5.0	
95%CI	[4.6;5.7]	[4.5;5.2]	[3.2;6.8]	[4.6;5.2]	
po 3 mies.					0.2338 ¹
śr. (SD)	5.3 (1.5)	4.7 (1.6)	4.5 (0.7)	4.8 (1.6)	
zakres	3.0-8.0	1.0-8.0	4.0-5.0	1.0-8.0	
mediana	5.0	5.0	4.5	5.0	
95%CI	[4.7;6.0]	[4.4;5.0]	[-1.9;10.9]	[4.5;5.1]	
po 6 mies.					0.3005 ¹
śr. (SD)	5.2 (1.2)	4.7 (1.7)	5.5 (0.7)	4.7 (1.7)	
zakres	3.0-7.0	1.0-8.0	5.0-6.0	1.0-8.0	
mediana	5.0	4.5	5.5	5.0	
95%CI	[4.5;6.0]	[4.3;5.0]	[-0.9;11.9]	[4.4;5.1]	
<i>P</i> -value	0.6744 ²	0.8052 ²	-	0.7165 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie poczucia kontrastu – część pionowa, częstotliwość 12 cpd (Tab. 24); część pionowa, częstotliwość 18 cpd (Tab. 25); część pozioma, częstotliwość 1,5 cpd (Tab. 26); część pozioma, częstotliwość 3 cpd (Tab. 27); część pozioma, częstotliwość 6 cpd (Tab. 28); część pozioma, częstotliwość 12 cpd (Tab. 29) między analizowanymi grupami oczu oraz w czasie analizowanego leczenia onkologicznego.

Tabela 25. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pionowa, częstotliwość 18 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.6954 ¹
śr. (SD)	4.3 (1.1)	4.0 (1.6)	4.5 (1.3)	4.1 (1.5)	
zakres	2.0-6.0	0.0-8.0	3.0-6.0	0.0-8.0	
mediana	5.0	4.0	4.5	4.0	
95%CI	[3.8;4.8]	[3.6;4.3]	[2.4;6.6]	[3.8;4.3]	
po 3 mies.					0.1433 ¹
śr. (SD)	4.6 (1.4)	3.8 (1.8)	4.5 (0.7)	4.0 (1.7)	
zakres	2.0-6.0	0.0-8.0	4.0-5.0	0.0-8.0	
mediana	5.0	4.0	4.5	4.0	
95%CI	[3.9;5.2]	[3.4;4.2]	[-1.9;10.9]	[3.6;4.3]	
po 6 mies.					0.5432 ¹
śr. (SD)	4.3 (1.4)	4.0 (1.9)	5.0 (0.0)	4.0 (1.8)	
zakres	1.0-6.0	0.0-8.0	5.0-5.0	0.0-8.0	
mediana	4.0	4.0	5.0	4.0	
95%CI	[3.4;5.2]	[3.6;4.3]	[0.0;0.0]	[3.7;4.4]	
<i>P</i> -value	0.9105 ²	0.0974 ²	-	0.1134 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Tabela 26. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pozioma, częstotliwość 1.5 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.7705 ¹
śr. (SD)	6.2 (1.0)	6.2 (1.2)	5.8 (0.5)	6.2 (1.1)	
zakres	5.0-8.0	4.0-8.0	5.0-6.0	4.0-8.0	
mediana	6.0	6.0	6.0	6.0	
95%CI	[5.8;6.7]	[6.0;6.5]	[5.0;6.5]	[6.0;6.4]	
po 3 mies.					0.3380 ¹
śr. (SD)	6.5 (0.9)	6.2 (1.2)	7.0 (1.4)	6.3 (1.2)	
zakres	5.0-8.0	4.0-8.0	6.0-8.0	4.0-8.0	
mediana	7.0	6.0	7.0	6.0	
95%CI	[6.1;6.9]	[6.0;6.5]	[-5.7;19.7]	[6.1;6.5]	
po 6 mies.					0.8170 ¹
śr. (SD)	6.7 (1.3)	6.6 (1.2)	7.0 (1.4)	6.6 (1.2)	
zakres	5.0-8.0	4.0-8.0	6.0-8.0	4.0-8.0	
mediana	7.0	7.0	7.0	7.0	
95%CI	[5.9;7.4]	[6.3;6.8]	[-5.7;19.7]	[6.4;6.8]	
<i>P</i> -value	0.3679 ²	0.0743 ²	-	>0.05 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Tabela 27. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pozioma, częstotliwość 3 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.9687 ¹
śr. (SD)	6.4 (0.7)	6.4 (0.6)	6.0 (1.4)	6.3 (0.7)	
zakres	5.0-7.0	5.0-7.0	4.0-7.0	4.0-7.0	
mediana	6.0	6.0	6.5	6.0	
95%CI	[6.1;6.7]	[6.2;6.5]	[3.7;8.3]	[6.2;6.5]	
po 3 mies.					0.3690 ¹
śr. (SD)	6.4 (0.5)	6.4 (0.8)	7.0 (0.0)	6.4 (0.7)	
zakres	6.0-7.0	4.0-8.0	7.0-7.0	4.0-8.0	
mediana	6.0	6.5	7.0	6.0	
95%CI	[6.2;6.6]	[6.2;6.5]	[0.0;0.0]	[6.3;6.5]	
po 6 mies.					0.6210 ¹
śr. (SD)	6.5 (0.8)	6.6 (0.7)	7.0 (0.0)	6.6 (0.7)	
zakres	5.0-8.0	5.0-8.0	7.0-7.0	5.0-8.0	
mediana	7.0	7.0	7.0	7.0	
95%CI	[6.1;7.0]	[6.4;6.7]	[0.0;0.0]	[6.4;6.7]	
<i>P</i> -value	0.8669 ²	>0.05 ²	-	>0.05 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Tabela 28. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pozioma, częstotliwość 6 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.3349 ¹
śr. (SD)	6.0 (1.0)	5.7 (1.2)	6.3 (0.5)	5.8 (1.1)	
zakres	4.0-8.0	1.0-8.0	6.0-7.0	1.0-8.0	
mediana	6.0	6.0	6.0	6.0	
95%CI	[5.5;6.5]	[5.4;5.9]	[5.5;7.0]	[5.6;6.0]	
po 3 mies.					0.1440 ¹
śr. (SD)	6.0 (1.1)	5.6 (1.1)	6.0 (0.0)	5.7 (1.1)	
zakres	3.0-8.0	2.0-7.0	6.0-6.0	2.0-8.0	
mediana	6.0	6.0	6.0	6.0	
95%CI	[5.6;6.5]	[5.4;5.8]	[0.0;0.0]	[5.5;5.9]	
po 6 mies.					0.3573 ¹
śr. (SD)	6.2 (1.2)	5.7 (1.0)	6.0 (0.0)	5.8 (1.0)	
zakres	4.0-8.0	3.0-7.0	6.0-6.0	3.0-8.0	
mediana	6.0	6.0	6.0	6.0	
95%CI	[5.5;7.0]	[5.5;5.9]	[0.0;0.0]	[5.6;6.0]	
<i>P</i> -value	0.5188 ²	0.6412 ²	-	0.4613 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Tabela 29. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pozioma, częstotliwość 12 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.7653 ¹
śr. (SD)	5.0 (1.5)	4.7 (1.4)	5.0 (1.8)	4.7 (1.5)	
zakres	2.0-8.0	1.0-7.0	3.0-7.0	1.0-8.0	
mediana	5.0	5.0	5.0	5.0	
95%CI	[4.3;5.7]	[4.3;5.0]	[2.1;7.9]	[4.5;5.0]	
po 3 mies.					0.3705 ¹
śr. (SD)	4.9 (1.5)	4.4 (1.6)	5.0 (0.0)	4.5 (1.6)	
zakres	2.0-8.0	0.0-8.0	5.0-5.0	0.0-8.0	
mediana	5.0	4.5	5.0	5.0	
95%CI	[4.2;5.6]	[4.1;4.7]	[0.0;0.0]	[4.2;4.8]	
po 6 mies.					0.1025 ¹
śr. (SD)	5.3 (1.7)	4.3 (1.5)	5.0 (1.4)	4.5 (1.6)	
zakres	2.0-8.0	1.0-8.0	4.0-6.0	1.0-8.0	
mediana	6.0	4.0	5.0	4.0	
95%CI	[4.3;6.3]	[4.0;4.6]	[-7.7;17.7]	[4.2;4.7]	
<i>P</i> -value	0.1309 ²	0.6907 ²	-	0.6543 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Tabela 30. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości pomiaru poczucia kontrastu (część pozioma, częstotliwość 18 cpd)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.3242 ¹
śr. (SD)	4.3 (1.6)	3.8 (1.6)	4.5 (2.1)	3.9 (1.7)	
zakres	1.0-7.0	0.0-8.0	2.0-7.0	0.0-8.0	
mediana	5.0	4.0	4.5	4.0	
95%CI	[3.5;5.0]	[3.4;4.1]	[1.2;7.8]	[3.6;4.2]	
po 3 mies.					0.2669 ¹
śr. (SD)	3.9 (1.5)	3.8 (1.7)	5.5 (0.7)	3.8 (1.7)	
zakres	1.0-7.0	0.0-8.0	5.0-6.0	0.0-8.0	
mediana	4.0	4.0	5.5	4.0	
95%CI	[3.2;4.6]	[3.4;4.1]	[-0.9;11.9]	[3.5;4.1]	
po 6 mies.					0.0463 ¹
śr. (SD)	4.9 (1.6)	3.7 (1.7)	4.5 (0.7)	3.9 (1.7)	^a 0.0496
zakres	1.0-7.0	0.0-7.0	4.0-5.0	0.0-7.0	
mediana	5.0 ^a	4.0 ^a	4.5	4.0	
95%CI	[4.0;5.9]	[3.4;4.1]	[-1.9;10.9]	[3.6;4.2]	
P-value	0.0599 ²	>0.05 ²	-	>0.05 ²	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman; ^apost-hoc Dunna

Po 6 miesiącach trwania analizowanego leczenia onkologicznego w grupie oczu pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami w porównaniu do grupy leczonej przeciwciałami odnotowano istotnie wyższą ($p=0.0496$) wartość poczucia kontrastu w zakresie części poziomej testu, częstotliwości 18 cpd.

W badanych grupach oczu nie stwierdzono istotnych zmian poczucia kontrastu (część pozioma, częstotliwość 18 cpd) w czasie.

6.3.7 Spektralna optyczna koherentna tomografia (SOCT)

Tabela 31. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości grubości siatkówki centralnej (CRT)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.3617 ¹
śr. (SD)	262.2 (20.9)	258.4 (18.9)	259.2 (12.5)	259.1 (19.0)	
zakres	208.0-310.0	220.0-309.0	245.0-274.0	208.0-310.0	
mediana	264.0 ^a	258.0	259.0	259.5	
95%CI	[253.7;270.6]	[255.0;261.9]	[246.1;272.3]	[256.0;262.2]	
po 3 mies.					0.4967 ¹
śr. (SD)	264.2 (20.4)	259.6 (19.7)	259.8 (12.4)	260.3 (19.6)	
zakres	210.0-311.0	215.0-318.0	248.0-271.0	210.0-318.0	
mediana	265.5 ^a	259.0	260.0	260.0	
95%CI	[255.2;273.3]	[256.1;263.1]	[239.9;279.6]	[257.1;263.5]	
po 6 mies.					0.4425 ¹
śr. (SD)	259.8 (27.7)	257.1 (18.9)	261.5 (15.8)	257.6 (20.2)	
zakres	188.0-306.0	220.0-311.0	246.0-277.0	188.0-311.0	
mediana	266.0	256.5	261.5	259.0	
95%CI	[247.2;272.4]	[253.7;260.5]	[236.4;286.6]	[254.3;260.9]	
P-value	0.0431²	0.1266 ²	0.6065 ²	0.2496 ²	
	^a <0.05				

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

W analizowanych grupach oczu badaniem SOCT nie wykazano istotnych różnic wartości grubości siatkówki centralnej (CRT) przed analizowanym leczeniem onkologicznym. Wartość grubości siatkówki centralnej przed rozpoczęciem leczenia drobnymi cząsteczkami wynosiła 262.2 (SD 20.9, zakres 208.0-310.0), przeciwciałami – o 258.4 (SD 18.9, zakres 220.0-309.0) oraz immunoterapią – 259.2 (SD 12.5, zakres 245.0-274.0).

W grupie oczu pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami stwierdzono istotnie wyższą ($p=0.0431$) wartość CRT po 3 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej.

Tabela 32. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia, z uwzględnieniem wartości średniej grubości warstwy kompleksu komórek zwojowych siatkówki (GCC)

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P-value
Przed leczeniem					0.6827 ¹
śr. (SD)	80.9 (6.6)	82.0 (7.8)	79.5 (3.4)	81.7 (7.5)	
zakres	61.0-91.0	66.0-109.0	75.0-83.0	61.0-109.0	
mediana	81.5	80.5 ^a	80.5	81.0 ^a	
95%CI	[78.2;83.6]	[80.6;83.4]	[75.9;83.1]	[80.5;82.9]	
po 3 mies.					0.3719 ¹
śr. (SD)	80.5 (6.9)	81.1 (8.2)	77.5 (3.0)	80.9 (8.0)	
zakres	61.0-93.0	46.0-100.0	75.0-81.0	46.0-100.0	
mediana	81.5	81.0 ^b	77.0	81.0 ^b	
95%CI	[77.4;83.5]	[79.6;82.6]	[72.7;82.3]	[79.6;82.2]	
po 6 mies.					0.7806 ¹
śr. (SD)	79.6 (9.3)	80.4 (8.1)	82.8 (1.3)	80.4 (8.1)	
zakres	55.0-93.0	50.0-94.0	81.0-84.0	50.0-94.0	
mediana	80.0	80.0 ^{a,b}	83.0	81.0 ^{a,b}	
95%CI	[75.4;83.8]	[79.0;81.9]	[80.7;84.8]	[79.0;81.7]	
P-value	>0.05 ²	0.0001 ²	0.1561 ²	0.0001 ²	
		a,b<0.05		a,b<0.05	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

Średnia wartość grubości kompleksu komórek zwojowych (GCC) w analizowanych grupach oczu była podobna przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego oraz po 3 i 6 miesiącach trwania terapii.

Odnotowano istotnie niższą ($p=0.0001$) wartość GCC w badaniu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej i względem wartości po 3 miesiącach leczenia w grupie oczu pacjentów leczonych przeciwciałami.

Tabela 33. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych onkologicznie lekami celowanymi: drobne cząsteczki, przeciwciała, immunoterapia) z uwzględnieniem wartości pomiarów średniej grubości warstwy włókien nerwowych (RNFL).

	Drobne cząsteczki (N=27)	Przeciwciała (N=130)	Immunoterapia (N=6)	Łącznie (N=163)	P- value
Przed leczeniem					0.4420 ¹
śr. (SD)	91.0 (9.0)	94.0 (10.9)	93.0 (5.9)	93.5 (10.5)	
zakres	74.0-105.0	63.0-123.0	83.0-100.0	63.0-123.0	
mediana	93.5	95.0 ^a	92.5	94.5 ^a	
95%CI	[87.4;94.6]	[92.0;96.0]	[86.8;99.2]	[91.8;95.2]	
po 3 mies.					0.1427 ¹
śr. (SD)	90.9 (11.3)	94.5 (10.7)	86.5 (11.4)	93.7 (10.8)	
zakres	72.0-114.0	67.0-121.0	73.0-100.0	67.0-121.0	
mediana	90.5	95.0 ^b	86.5	94.0 ^b	
95%CI	[85.9;95.9]	[92.6;96.4]	[68.4;104.6]	[92.0;95.5]	
po 6 mies.					0.1796 ¹
śr. (SD)	90.6 (9.1)	91.9 (9.8)	83.5 (8.7)	91.5 (9.7)	
zakres	72.0-109.0	66.0-118.0	72.0-92.0	66.0-118.0	
mediana	92.0	93.0 ^{a,b}	85.0	92.0 ^{a,b}	
95%CI	[86.5;94.8]	[90.2;93.7]	[69.7;97.3]	[89.9;93.1]	
P-value	0.7127 ²	0.0001 ²	0.1353 ²	0.0001 ²	
		a,b<0.05		a,b<0.05	

¹Kruskal-Wallis; ²Friedman

W analizowanych grupach oczu przed leczeniem nie wykazano różnic średniej wartości grubości warstwy włókien nerwowych (RNFL).

Nie stwierdzono istotnych różnic średniej wartości grubości warstwy włókien nerwowych w badaniu analizowanych grup po 3 miesiącach ($p=0.1427$) oraz po 6 miesiącach trwania leczenia ($p=0.1796$).

W grupie oczu pacjentów leczonych przeciwciałami odnotowano istotne zmniejszenie średniej wartości grubości warstwy włókien nerwowych ($p=0.0001$) po 6 miesiącach leczenia w porównaniu zarówno ze stanem wyjściowym jak i względem wartości w pierwszym badaniu kontrolnym wykonanym po 3 miesiącach terapii.

Tabela 34. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych trastuzumabem z lub bez hormonoterapii z udziałem tamoksyfenu pod względem grubości siatkówki centralnej (CRT).

	trastuzumab bez tamoksyfenu n=82	trastuzumab z tamoksyfenem n=46	P-value
Przed leczeniem			0.8509 ¹
śr. (SD)	259.1 (19.3)	258.1 (17.7)	
zakres	220.0-309.0	226.0-309.0	
mediana	259.0	257.0	
95%CI	[254.9;263.4]	[252.0;264.3]	
po 3 mies.			0.4814 ¹
śr. (SD)	258.8 (20.6)	262.1 (17.7)	
zakres	215.0-318.0	230.0-307.0	
mediana	259.5	259.0	
95%CI	[254.2;263.4]	[256.7;267.6]	
po 6 mies.			0.2435 ¹
śr. (SD)	255.8 (19.6)	260.3 (17.1)	
zakres	220.0-311.0	220.0-304.0	
mediana	256.0	259.0	
95%CI	[251.2;260.3]	[255.1;265.4]	
<i>P-value</i>	0.5389 ²	0.7631 ²	

¹U Mann-Whitney; ²Friedmann

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości grubości siatkówki centralnej (CRT) pacjentów leczonych trastuzumabem z lub bez tamoksyfenu w 3 okresach obserwacji.

Tabela 35. Charakterystyka porównawcza oczu pacjentów leczonych trastuzumabem z lub bez hormonoterapii z udziałem tamoksyfenu pod względem średniej grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki (GCC)

	trastuzumab bez tamoksyfenu n=82	trastuzumab z tamoksyfenem n=46	P-value
Przed leczeniem			0.0090¹
śr. (SD)	83.4 (7.9)	79.0 (6.6)	
zakres	67.0-109.0	66.0-92.0	
mediana	84.0	77.5	
95%CI	[81.7;85.1]	[76.7;81.3]	
po 3 mies.			0.2589¹
śr. (SD)	82.0 (8.1)	79.8 (8.5)	
zakres	46.0-100.0	52.0-93.0	
mediana	82.0	80.0	
95%CI	[80.1;83.8]	[77.2;82.4]	
po 6 mies.			0.1084¹
śr. (SD)	81.6 (8.1)	78.8 (7.9)	
zakres	50.0-94.0	51.0-91.0	
mediana	82.0	79.0	
95%CI	[79.7;83.4]	[76.4;81.2]	
P-value	0.5054 ²	0.5400 ²	

¹U Mann-Whitney; ²Friedmann

Grupę oczu pacjentów nieleczonych tamoksyfenem w chwili rozpoczęcia terapii trastuzumabem charakteryzowała istotnie wyższa wartość ($p=0.0090$) średniej grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki (GCC). Terapia trastuzumabem nie miała wpływu w obu grupach na ten parametr badania SOCT oceniony zarówno po 3 jak i po 6 miesiącach leczenia tym przeciwciałem.

7. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Spośród analizowanej w pracy grupy badanych zdecydowana większość otrzymywała przeciwciała monoklonalne, w tym głównie (78,5 % oczu) trastuzumab. Grupa otrzymująca leki drobnocząsteczkowe, immunoterapię oraz pozostałe przeciwciała monoklonalne była nieliczna, z uwagi na nadal ograniczoną dostępność tych leków.

Wśród pacjentów poddanych terapii lekami drobnocząsteczkowymi najczęściej obserwowane oczne działania niepożądane dotyczyły afatynibu. Stwierdzone zaburzenia dotyczyły aparatu ochronnego oka i odcinka przedniego. Obserwowane w badaniu trychomegalia, dysfunkcja gruczołów Meiboma, suchość oka i zapalenie rogówki wpisują się w charakterystyczne spektrum toksyczności inhibitorów EGFR. Producent leku zawierającego afatynib (Giotrif) w przypadku wystąpienia objawów zapalenia rogówki zaleca badanie okulistyczne w trybie pilnym, a w przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, tymczasowe przerwanie lub zakończenie leczenia. Szczególnie ostrożnie lek ten należy stosować u pacjentów z zapaleniem rogówki lub ciężką postacią zespołu suchego oka w wywiadzie, oraz u osób stosujących soczewki kontaktowe. Pacjenci objęci niniejszym badaniem, u których stwierdzano suchość oczu i punktowate zapalenie rogówki, otrzymali zalecenie stosowania kropli nawilżających, a w przypadku zaburzeń gruczołów Meiboma – higienę brzegów powiek. Regularne stosowanie kropli nawilżających zmniejsza ryzyko wystąpienia u pacjentów leczonych inhibitorem EGFR zapalenia rogówki, które zagraża trwałą utratą widzenia.

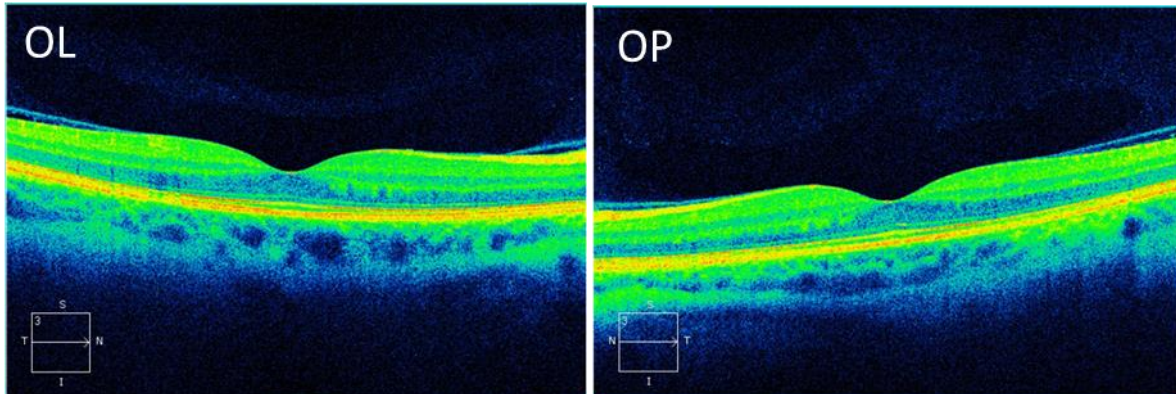
W analizowanym materiale chorych leczonych z powodu nowotworu złośliwego rozpoznano retinopatię u jednej pacjentki otrzymującej od miesiąca wemurafenib z kobimetynibem (badanie dodatkowe, wykonane na prośbę lekarza prowadzącego). W badaniu tym stwierdzono stabilną, pełną ostrość widzenia w jednym oku (stopień 1 nasilenia działania niepożądanego) i spadek ostrości widzenia w drugim o 1 rząd na tablicy Snellena (stopień 2) wobec badania wyjściowego. W badaniu OCT płamki żółtej zaobserwowano obustronne, asymetryczne nagromadzenie płynu podsiatkówkowego. Chorej włączono miejscowe i doustne leczenie przeciwzapalne oraz doustne leki uszczelniające naczynia krwionośne, uzyskując po 2 miesiącach przy kontynuacji leczenia onkologicznego remisję zmian w badaniu OCT oraz pełną ostrość widzenia. Stosowanie miejscowego i ogólnego leczenia przeciwzapalnego kontynuowano u pacjentki do czasu I badania kontrolnego. W II badaniu kontrolnym, po 6

miesiącach onkologicznej terapii, nie zaobserwowano zmian w plamce żółtej obu oczu tej chorej.

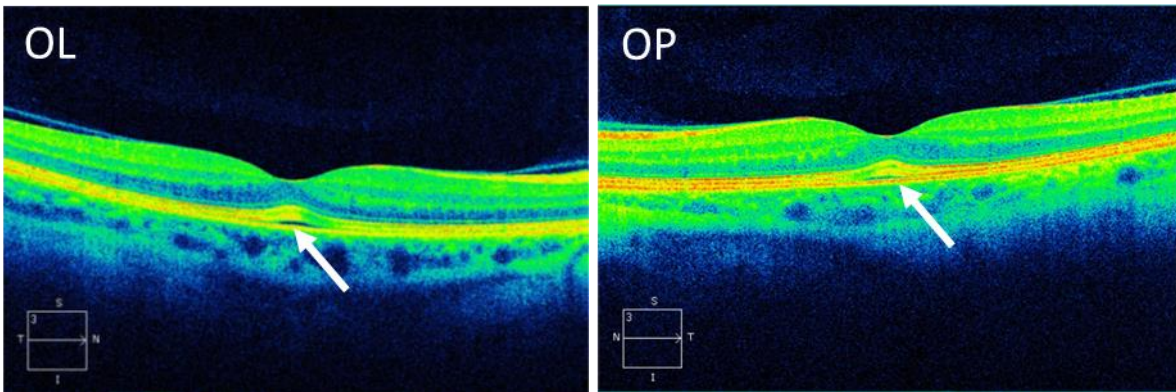
W badaniu coBRIM centralną surowiczą retinopatię obserwowano u 26% pacjentów leczonych terapią wemurafenibem skojarzonym z kobimetynibem, oraz u 3% pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. Kolejne publikacje dotyczące tej grupy leków wskazują, że zmiany siatkówkowe wśród pacjentów leczonych inhibitorami MEK, są znacznie częstsze. Urner-Bloch i wsp., w 2-letniej obserwacji 62 chorych, MEKAR stwierdzili u 92% pacjentów stosujących monoterapię binimetynibem (inhibitor MEK nowej generacji) i u 100% pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka terapią skojarzoną z inhibitorem BRAF. Binimetynib powodował surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej z obrzękiem zewnętrznych warstw siatkówki, które były zależne od dawki i czasu upływającego od podania leku. Zmiany te obserwowano głównie w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. Maksymalne nasilenie zmian w badaniu OCT stwierdzano w ciągu 4 godzin od podania leku. Autorzy doniesienia opisali zmiany widoczne podczas wziernikowania jako obustronne szaro-żółte, okrągłe lub owalne ogniska, różnej wielkości, często większe w obrębie dołka, i łatwe do przeoczenia. Po długotrwałej terapii tym lekiem obserwowano ścieńczenie siatkówki, interpretowane jako możliwe pierwsze objawy atrofii, jakkolwiek nie pogarszające funkcji widzenia (47). Gavric i wsp. opisali MEKAR u wszystkich 7 poddanych obserwacji okulistyckiej pacjentów leczonych terapią skojarzoną kobimetynibem z wemurafenibem (91). Autorzy pracy obserwowali liczne, dyskretne, obustronne dołkowe i mniejsze pozadołkowe zmiany w zewnętrznych warstwach siatkówki. U jednego z pacjentów stwierdzono ponadto zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej z torbielowatym obrzękiem plamki, które ustąpiło po 3-tygodniowej miejscowej terapii 0,1% deksametazonem. W badaniu OCT kopułowego kształtu nagromadzeniu płynu podsiatkówkowego towarzyszyło wydłużenie zewnętrznej części strefy międzywypustkowej fotoreceptorów do hiporefleksyjnej przestrzeni tego płynu. Nie stwierdzono zaburzeń w budowie nabłonka barwnikowego siatkówki. Autorzy zauważyli również fluktuacje zmian siatkówkowych zależne od czasu upływającego od podania leku, zwracając uwagę na możliwość przeoczenia tych zmian w badaniu okulistycznym. W badaniu OCT poziom płynu podsiatkowego zmieniał się, czasem zanikał, podczas gdy utrzymywały się wydłużenia strefy międzywypustkowej. Zaburzenia widzenia zgłaszane i stwierdzane badaniem okulistycznym były łagodne. Stwierdzano ponadto u chorych przesunięcie refrakcji w kierunku nadwzroczności.

W analizowanej w pracy grupie chorych, u pacjentki, u której rozpoznano retinopatię związaną z przyjmowanym wemurafenibem z kobimetynibem, w badaniu OCT wykonanym po miesiącu terapii onkologicznej, stwierdzono obecność płynu podsiatkówkowego z towarzyszącym wydłużeniem zewnętrznej części strefy międzywypustkowej fotoreceptorów do przestrzeni tego płynu. W kolejnych badaniach OCT nie stwierdzano płynu pod siatkówką neurosensoryczną. Nie zaobserwowano również zaburzeń w strefie międzywypustkowej, które może utrzymywać się przy braku obecności płynu (91). Prawdopodobnie związane było to ze stosowaniem u pacjentki miejscowego i ogólnego leczenia zapobiegającego zmianom siatkówkowym. Badania SOCT powyższej pacjentki przedstawia Rycina 5.

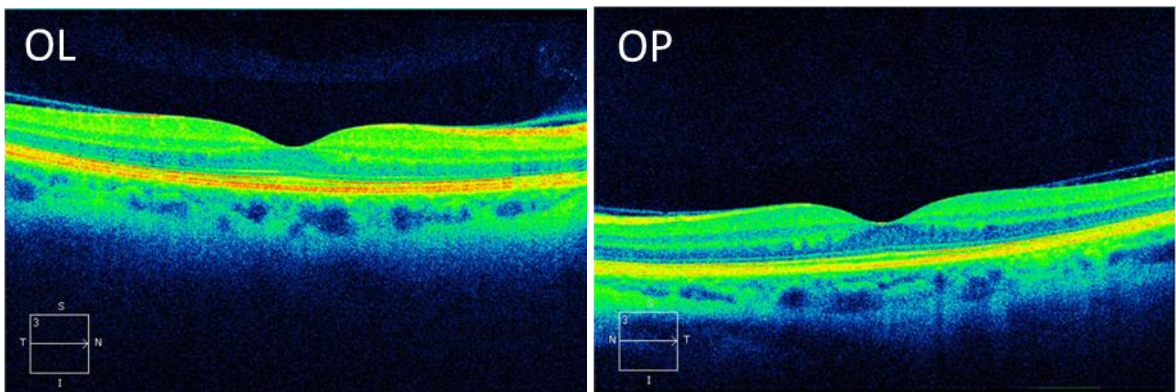
A)



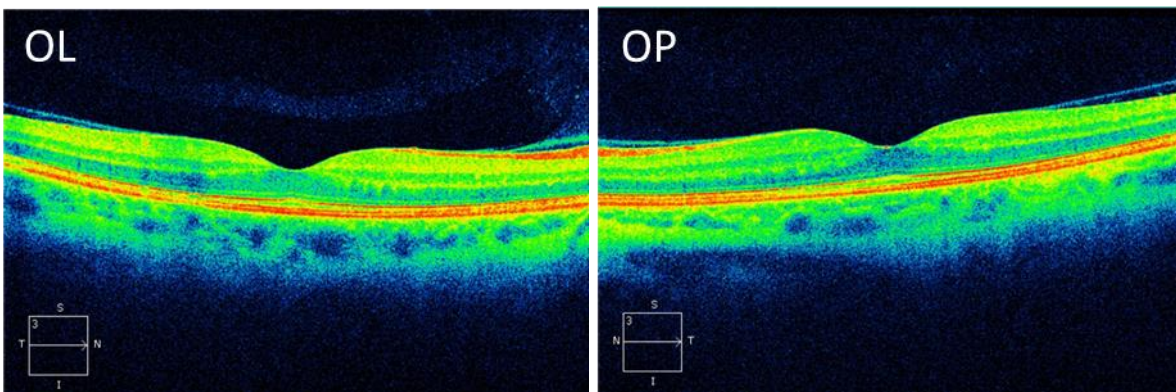
B)



C)



D)



Rycina 5. Przebieg obustronnej retinopatii w badaniu SOCT u pacjentki otrzymującej wemurafenib z kobimetynibem. (A) obraz plamki przed rozpoczęciem leczenia, (B) po miesiącu, (C) trzech i (D) po sześciu miesiącach terapii. OP – oko prawe, OL – oko lewe.

Strzałka wskazuje płyn podsiatkówkowy z towarzyszącym wydłużeniem zewnętrznej części strefy międzywypustkowej fotoreceptorów.

Inna pacjentka leczona wemurafenibem oraz kobimetynibem podczas pierwszego badania kontrolnego zgłosiła przemijające obustronne nieostre widzenie pojawiające się tuż po podaniu leków. Stwierdzono u niej stabilną, pełną ostrość widzenia okiem prawym oraz spadek ostrości widzenia o 3 rzędy tablicy Snellena w oku lewym w porównaniu do badania wyjściowego. W II badaniu kontrolnym stwierdzono u pacjentki pełną ostrość widzenia. Nie obserwowano w kontrolnych badaniach OCT u tej pacjentki charakterystycznych zmian siatkówkowych, potencjalnie skutkujących zaburzeniami widzenia. Mechanizm spadku ostrości widzenia w tym przypadku pozostaje niejasny. Wynikać on może z fluktuacji zmian siatkówkowych opisywanych wśród pacjentów leczonych inhibitorami MEK (91).

W charakterystyce produktu leczniczego Zelboraf, zawierającego wemurafenib, zawarta jest informacja o konieczności obserwacji okulistycznej pacjentów otrzymujących ten lek, w związku z ryzykiem wystąpienia podczas terapii poważnych zaburzeń ocznych, dotyczących błony naczyniowej i żył siatkówki. U pacjentek objętych niniejszym badaniem, otrzymujących wemurafenib, nie stwierdzono powikłań w tym obszarze. W przypadku leku Cotellic, którego substancją czynną jest kobimetynib, również wskazana jest stała ocena potencjalnych zaburzeń ocznych, przeprowadzana przez lekarza nadzorującego terapię. Badanie okulistyczne zaleca się w przypadku pojawienia się objawów. Rozpoznanie retinopatii surowiczej jest wskazaniem do przerwania podawania leku, do czasu uzyskania zmniejszenia objawów do stopnia nasilenia ≤ 1 . Wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki leku lub zakończenie leczenia, zależnie od stopnia nasilenia i ewentualnych nawrotów, to możliwe sposoby opanowania zaburzeń siatkówkowych zalecane przy leczeniu kobimetynibem. Analiza badanych w pracy parametrów OCT wykazała w grupie pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami istotny wzrost grubości siatkówki centralnej (CRT) po 3 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej, nie obserwowano istotnych zmian po 6 miesiącach leczenia. Obserwacja ta może świadczyć o przejściowym obrzęku siatkówki centralnej, bez uchwytnych w większości przypadków zmian morfologicznych.

W grupie pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami w materiale własnym, u jednej otrzymującej kryzotynib obserwowano obustronny obrzęk okołocodołowy. Podaje się, że około 30% pacjentów leczonych kryzotynibem doświadcza obrzęków, najczęściej obwodowych, dotyczących dłoni i stop (92). Lokalizacja obrzęku w okolicy oczodołowej nie jest typowa. W badaniu własnym obrzęk okołocodołowy zaobserwowano u pacjentki po 3

miesiącach leczenia kryzotynibem, w czasie zbliżonym do średniego czasu (85 dni) pojawiania się obrzęków obwodowych podawanych w innych badaniach nad kryzotynibem (92). U tej pacjentki obrzęk ustąpił samoistnie i nie był obecny w kolejnej kontroli okulistycznej. Pacjentka ta nie zgłaszała zaburzeń widzenia, zgodnie z ulotką leku Xalkori bardzo częstego objawu podczas stosowania kryzotynibu. Producent leku zaleca przerwanie terapii w przypadku rozpoznania ciężkiej utraty wzroku (najlepsza ostrość wzroku po korekcji poniżej 6/60 w jednym oku lub obu oczach) i przeprowadzenie badania okulistycznego z badaniem OCT oraz oceną pola widzenia.

W pracy własnej, wśród leczonych wismodegibem, u jednej pacjentki stwierdzono zespół suchego oka, u innej bezobjawowe, grudkowe zapalenie spojówek. Docelowy dla wismodegibu szlak sygnałowy Hedgehog odgrywa istotną rolę w regulacji angiogenezy i miogenezy, funkcji smaku oraz w cyklu wzrostu włosów. Blokowanie tego szlaku skutkuje u pacjentów skurczami mięśni, zaburzeniami smaku i łysieniem (93). Do tej pory nie opublikowano doniesień dotyczących toksyczności ocznej wismodegibu.

W analizowanej w pracy grupie leczonych trastuzumabem zaburzenia oczne stwierdzono u 31,3% z nich (40 oczu), w stopniu nasilenia I i II. Najczęściej obserwowano zapalenie spojówek oraz łzawienie, rzadziej dysfunkcję gruczołów Meiboma, suche oko, egzemę powiek, nieostre widzenie i światłowstręt. Częstość stwierdzonych zaburzeń ocznych oraz ich rodzaj był podobny do obserwowanych w badaniu II fazy u pacjentów otrzymujących trastuzumab emtanzynę (68). U 31.3% z nich stwierdzono zaburzenia oczne, takie jak zespół suchego, nasilone łzawienie, zamglenie widzenia lub pogorszenie ostrości widzenia oraz zapalenie spojówek. Objawy były miernie nasilone (stopień 1-2). Zapalenie spojówek i łzawienie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Herceptin są bardzo częste podczas leczenia trastuzumabem, producent leku nie określił zaleceń dotyczących postępowania w przypadku ich stwierdzenia. Do tej pory nie opublikowano doniesień o wystąpieniu dysfunkcji gruczołów Meiboma oraz egzemy powiek podczas terapii trastuzumabem.

W badaniu własnym w grupie pacjentek otrzymujących trastuzumab stwierdzono między poszczególnymi badaniami istotne zmiany w barwieniu rogówki fluoresceiną. Należy podkreślić, że 89% pacjentek, u których stwierdzono punktowe zmiany w barwieniu rogówki przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem, otrzymywały chemioterapię w okresie 6 miesięcy przed wyjściowym badaniem okulistycznym w ramach niniejszej pracy. Powierzchnowe punktowe barwienie rogówki fluoresceiną jest zazwyczaj wczesnym objawem uszkodzenia nabłonka rogówki. Szereg przyczyn: toksycznych, infekcyjnych, ekspozycyjnych, związanych

z zespołem suchego oka lub z zaburzeniem czucia rogówkowego może stanowić podłoże zmian nabłonka rogówki (94). Możliwy mechanizm powstania wybarwionych punktów to zaburzenie integralności ścisłego przylegania komórek, zwiększonej przepuszczalności, obumierania komórek czy zwiększonej fluorescencji powierzchniowych komórek rogówki (95).

Chemioterapia jako leczenie toksyczne dla szybko dzielących się komórek, mogła wpływać uszkadzająco na komórki nabłonka rogówki w analizowanej grupie chorych leczonych trastuzumabem. Po 3 miesiącach terapii stwierdzono spadek ilości oczu wykazujących zmiany w barwieniu rogówki oraz ponowny wzrost częstości barwienia rogówki po 6 miesiącach. Pojawienie się zmian w barwieniu rogówki po 6 miesiącach leczenia prawdopodobnie wynika z toksycznego wpływu trastuzumabu. Ekspresję receptorów HER1, HER2 i HER3 stwierdzono na komórkach nabłonka rogówki, rąbka oraz spojówki (96). Naskórkowy czynnik wzrostu odgrywa kluczową rolę w gojeniu ran rogówki, stymulując proliferację i migrację komórek nabłonka. Rola HER2 należącego do grupy receptorów EGFR w utrzymaniu i odbudowie integralności nabłonka rogówki pozostaje niejasna. Orlandi i współpracownicy, którzy opisali przypadek obustronnego zapalenia rogówki u pacjentki otrzymującej trastuzumab sugerują, iż hamowanie receptora HER2 może zaburzać odbudowę nabłonka rogówki (71).

W badaniu własnym w grupie pacjentów leczonych przeciwciałami średnia grubość warstwy kompleksu komórek zwojowych (GCC) oraz średnia grubość warstwy włókien nerwowych (RNFL) istotnie zmniejszyła się po 6 miesiącach trwania terapii względem wartości wyjściowej oraz względem wartości po 3 miesiącach leczenia. Komórki zwojowe, skupione przede wszystkim w obszarze płamkowym, są typem neuronu przekazującym bodźce wzrokowe z siatkówki do mózgu. Aksony tych komórek tworzą nerwy wzrokowe, łączą się w skrzyżowaniu wzrokowym, następnie pasmami wzrokowymi docierają do ciał kolankowatych bocznych, z których bodźce wzrokowe przechodzą do kory wzrokowej. Ocena uszkodzenia komórek zwojowych i włókien nerwowych siatkówki umożliwia diagnostykę i monitorowanie neuropatii wzrokowych, szczególnie w jaskrze, również w chorobach takich jak stwardnienie rozsiane. W codziennej praktyce celem oceny uszkodzenia funkcjonalnego komórek zwojowych wykonywana jest perymetria. Ocenę ilościową warstwy tych komórek oraz włókien nerwowych umożliwia badanie OCT. Obserwowane zmiany w grupie badanej, ze względu na dominującą liczbę przebadanych pacjentów, należy odnieść do trastuzumabu. Do tej pory w literaturze nie opublikowano badania oceniającego wpływ trastuzumabu na komórki zwojowe siatkówki. Do bardzo częstych zaburzeń ze strony układu nerwowego obserwowanych podczas leczenia trastuzumabem (zgodnie z charakterystyką produktu Herceptin) należą drżenia,

zawroty i bóle głowy, parestezje i zaburzenia smaku, a do często obserwowanych należą neuropatia obwodowa, wzmożone napięcie, nadmierna senność i ataksja. Patomechanizm powstania tych zaburzeń pozostaje niejasny. W opisanym w literaturze przypadku obustronnego, postępującego niedokrwienia plamki w trakcie terapii trastuzumabem sugerowano wpływ antyangiogeny leku na siatkówkę (70). Utrzymanie prawidłowej struktury i funkcji aktywnej metabolicznie siatkówki, ściśle zależy od regularnego dostępu tlenu. Szczególnie wrażliwą na hipoksję jest wewnętrzna część siatkówki, zbudowana między innymi z komórek zwojowych. Niedokrwienie i niedotlenienie siatkówki stanowi mechanizm schorzeń zagrażających utratą widzenia, w tym niedrożności tętnicy środkowej siatkówki, niedokrwiennym zakrzepie żyły środkowej siatkówki, powikłań cukrzycowych i niektórych rodzajów jaskry. W takich warunkach dochodzi do utraty komórek zwojowych siatkówki w wyniku apoptozy lub martwicy (97). Obserwowane wśród pacjentek leczonych trastuzumabem ścięczenie warstwy kompleksu komórek zwojowych oraz warstwy włókien nerwowych może mieć podobne, niedokrwiennie podłoże. Częstsze występowanie zaburzeń neurologicznych w grupie pacjentek leczonych trastuzumabem może być związane z neurotoksycznością, często prowadzonej równocześnie chemioterapii. Chemioterapia wywołuje szerokie spektrum zaburzeń neurologicznych, takie jakie drgawki, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia nastroju i obwodowe neuropatie (98).

Wydłużenie okresu obserwacji okulistycznej pacjentek leczonych trastuzumabem, z zastosowaniem badania OCT, pozwoliłoby ocenić potencjalny toksyczny wpływ leku na komórki siatkówki kluczowe w procesie widzenia.

Cześć pacjentek poddanych niniejszej analizie, poza trastuzumabem otrzymywała również tamoksyfen. Tamoksyfen jest lekiem antyestrogenowym szeroko stosowanym w leczeniu raka piersi od wielu lat. Jego podstawowe działanie oparte jest na zasadzie kompetycyjnego wiązania się z receptorami estrogenowymi wewnątrz komórek nowotworowych prowadząc do zahamowania ich podziału. Oczne działania niepożądane związane z tamoksyfenem to zaćma, keratopatia oraz zapalenie nerwu wzrokowego. Tamoksyfen wykazuje charakterystyczną toksyczność wobec siatkówki oka. Obserwowane zmiany siatkówkowe to makulopatia krystaliczna, otwór plamki, pseudocysty dołka (ang. *Pseudocystic Foveolar Cavitation*, PFC) oraz zaburzenia nabłonka barwnikowego związane z pogrubieniem naczyńki (ang. *Pachychoroid Pigment Epitheliopathy*, PPE) (99). Termin „pogrubiała naczyniówka” (ang. *Pachychoroid*) to nowo zdefiniowane zaburzenie charakteryzujące się nieprawidłowym i stałym zwiększeniem grubości naczyńki, często związanym z poszerzeniem naczyń oraz

zaburzeniem struktury naczyniówki. Wykrycie tych zmian umożliwiło zastosowanie nowszych technik OCT (*Enhanced depth imaging*, EDI oraz *Swept Source OCT*). Sugeruje się, iż zmiany takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (ang. *Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) oraz PPE to jedne z makulopatii związanych z pogrubieniem naczyniówki. W obrazie OCT w przebiegu PPE stwierdza się liczne, rozproszone małe uniesienia RPE, wynikające z hiperplazji RPE i złogów podobnych do druzów, rzadko małe wysiękowe odwarstwienie RPE (ang. *Pigment Epithelial Detachment*, PED). W odróżnieniu do CSCR nie stwierdza się płynu pod siatkówką neurosensoryczną (100). Charakterystyczną dla tamoksyfenu makulopatię krystaliczną opisano jako obrzęk siatkówki z towarzyszącymi złogami w warstwie włókien nerwowych siatkówki (RNFL) oraz wewnętrznej warstwie spłotowatej (IPL), stwierdzonymi w badaniu histopatologicznym. Sugeruje się, iż złogi te wynikają ze zmian degeneracyjnych aksonów (101). Rozległe zmiany siatkówkowe i obrzęk siatkówki z towarzyszącym pogorszeniem widzenia raportowano w przypadku stosowania wysokich dawek tamoksyfenu. Łagodniejsze zmiany i izolowane złogi siatkówkowe obserwuje się u pacjentów otrzymujących niższe dawki przez dłuższy czas (102).

W związku z charakterystycznymi dla tamoksyfenu zmianami siatkówkowymi, w badaniu poddano analizie wyniki pomiaru parametrów SOCT takich jak GCC oraz CRT w grupie pacjentek leczonych trastuzumabem w monoterapii lub w połączeniu z tamoksyfenem. W pierwszym badaniu pacjenci leczeni tamoksyfenem charakteryzowali się istotnie wyższą wartością GCC względem grupy nieotrzymującej tamoksyfenu. W kolejnych okresach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic badanych parametrów w obu podgrupach. Nie stwierdzono również statystycznych różnic wartości CRT wśród pacjentek leczonych herceptyną z lub bez tamoksyfenu w 3 okresach obserwacji.

Trastuzumab dostępny jest w dwóch postaciach leku, dożylnym podaniu we wlewie (trwającym od 30 do 90 minut) oraz w postaci podskórnego wstrzyknięcia. Według charakterystyki produktu Herceptin w przypadku postaci podawanej podskórnice obserwowano częstsze infekcje i działania niepożądane ze strony serca wymagające leczenia szpitalnego oraz zwyżki ciśnienia krwi. Również częstsze reakcje miejscowe w miejscu podania. Skuteczność i bezpieczeństwo obu postaci leku porównano w niedawno opublikowanym badaniu HannaH (ang. *Enhanced Treatment With Neoadjuvant Herceptin*). Nie stwierdzono istotnych różnic w sześcioletnich wskaźnikach przeżyć przy stosowaniu obu postaci leku; zaobserwowano podobną częstość działań niepożądanych, w tym tych w stopniu nasilenia 3 i wyższym (103). W publikacji nie zawarto informacji o zaburzeniach ocznych.

W przeprowadzonej w pracy analizie porównawczej wśród pacjentek leczonych trastuzumabem, działania niepożądane ze strony oczu, które obserwowano zarówno po 3 jak 6 miesiącach terapii, wykazano przy stosowaniu formy dożylniej leku. Przy formie podskórnej tego przeciwciała, spośród badanych działań niepożądanych, stwierdzono jedynie zapalenie spojówek w I badaniu kontrolnym.

Między badanymi grupami leczonymi przeciwciałami oraz drobnymi cząsteczkami odnotowano istotne różnice w badaniu poczucia kontrastu w czasie. W części pionowej testu kontrastowego, w wysokich częstotliwościach przestrzennych obserwowano lepsze poczucie kontrastu (w częstotliwości 1.5 cpd po 3 i 6 miesiącach leczenia oraz w częstotliwości 3 cpd w badaniu wyjściowym) wśród chorych leczonych drobnymi cząsteczkami w porównaniu z pacjentami otrzymującymi przeciwciała. Ponadto lepsze poczucie kontrastu stwierdzono w części poziomej testu w częstotliwości 18 cpd w drugim badaniu kontrolnym. Poprawę poczucia kontrastu po 6 miesiącach leczenia w części pionowej testu zaobserwowano wśród leczonych drobnymi cząsteczkami w częstotliwości 1.5 cpd względem wartości wyjściowej oraz wśród leczonych przeciwciałami w częstotliwości 3 cpd względem pierwszego badania kontrolnego i w 6 cpd względem wartości wyjściowej.

Wrażliwość na kontrast jest zaburzona w wielu stanach klinicznych, nawet wówczas gdy ostrość widzenia jest prawidłowa. Do obniżenia wrażliwości na kontrast dochodzi w przypadku krótkowzroczności, zaćmy, niedowidzenia, zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, nadciśnienia ocznego, jaskry, w zespole suchego oka oraz zaburzeniach rogówki takich jak jej obrzęk lub ektazja. Wrażliwość na kontrast może być również zaburzona w stanach neurologicznych, w tym zmianach mózgowych w przebiegu stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona i schizofrenii (104) (105). Szczytowa częstotliwość przestrzenna wrażliwości na kontrast przesuwają się do większych rozmiarów i niższych poziomów luminancji wraz z wiekiem. Podczas gdy w wielu patologii czułość kontrastu jest często zaburzona przy wszystkich częstotliwościach przestrzennych, szereg różnych stanów klinicznych selektywnie wpływa na różne obszary wrażliwości na kontrast. Zaburzenia refrakcji zmniejszają czułość na wysokie częstotliwości przestrzenne, bez wpływu na wrażliwość na niskie częstotliwości przestrzenne. Olsnienie, które jest częstym efektem ubocznym chirurgii refrakcyjnej, zmniejsza wrażliwość na niskie częstotliwości przestrzenne przy stosunkowo niewielkim wpływie na ostrość wzroku (104). Zanik geograficzny w przebiegu suchego AMD może znacząco zmniejszać wrażliwość na kontrast w wysokich częstotliwościach (106). Obniżenie wrażliwości na kontrast obserwowano

w niedawno opublikowanym badaniu nad zaburzeniami poznawczymi związanymi z chemioterapią (ang. *Chemotherapy-Related Cognitive Impairment*, CRCI) wśród pacjentów poddawanych leczeniu z powodu nowotworów krwi (107). Obniżenie wrażliwości na kontrast we wszystkich częstotliwościach stwierdzono wśród pacjentek leczonych z powodu raka piersi chemioterapią wg schematu FAC (obejmującego leki: 5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid), stosowanego również u większości analizowanych w pracy pacjentek leczonych trastuzumabem. Autorzy doniesienia wskazują, iż zmiany te mogą wynikać z toksycznego wpływu chemioterapii na fotoreceptory siatkówki, wzrokowe szlaki sygnałowe lub na korę wzrokową (108).

W badaniu własnym wśród pacjentów otrzymujących przeciwciała zdecydowana większość w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia celowanego otrzymała chemioterapię. W grupie pacjentów leczonych drobnymi cząsteczkami, żaden pacjent nie otrzymał chemioterapii przed leczeniem celowanym. Można więc przyjąć, że różnice między grupami oraz poprawa w grupie poddanej terapii przeciwciałami wynikała najpewniej z wpływu chemioterapii na funkcje wzrokowe.

Nieprawidłowo rosnące, grube i kręcone rzęsy stwierdzono u pacjentki otrzymującej panitumumab. Zmiany pojawiły się w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i utrzymywały się do drugiej wizyty kontrolnej. Nie wymagały interwencji. Trychomegalia jest częstym działaniem niepożądanym obserwowanym wśród pacjentów leczonych panitumumabem. Do nieprawidłowego wzrostu rzęs doprowadza zaburzenie działania EGFR w mieszkach włosowych (11). U tej pacjentki nie stwierdzono zaburzeń powierzchni oka i rogówki, które mogą towarzyszyć terapii tym przeciwciałem. W charakterystyce produktu leczniczego Vectibix, zawierającego panitumumab, zawarto zalecenie skierowania pacjenta na pilną konsultację okulistyczną w przypadku pojawienia się objawów zapalenia rogówki, i wstrzymanie leczenia w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono działań niepożądanych ze strony narządu wzroku wśród pacjentów otrzymujących immunoterapię.

8. WNIOSKI

1. Działania niepożądane dotyczące oczu, obserwowane w trakcie onkologicznej terapii celowanej, były bardzo częste, dotyczyły 34% ogółu i 48% oczu chorych leczonych inhibitorami drobnocząsteczkowymi. Zaburzenia oczne obserwowano po 3 miesiącach trwania terapii, w niektórych przypadkach po 6 miesiącach.
2. Nie odnotowano zmian ocznych w trakcie 6 – miesięcznej obserwacji w grupie pacjentów otrzymujących immunoterapię.
3. Zaburzenia oczne, wynikające ze stosowania przeciwciał monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorów jako onkologicznej terapii celowanej, były łagodnie nasilone (1 i 2 stopień nasilenia wg. CTCAE) i dotyczyły aparatu ochronnego, odcinka przedniego i odcinka tylnego oka. Odnotowane działania niepożądane to: nieostre widzenie, suche oko, obrzęk okołoczołowy, światłowstręt, retinopatia, łzawienie, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, wyprysk, trychomegalia, dysfunkcja gruczołów Meiboma.
4. Wśród leczonych przeciwciałami stwierdzono istotne zmniejszenie wartości średniej grubości warstwy kompleksu komórek zwojowych oraz średniej grubości warstwy włókien nerwowych w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii po 6 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej oraz wartości po 3 miesiącach leczenia.
5. W grupie leczonej trastuzumabem obserwowano, po 6 miesiącach terapii, zmiany w nabłonku rogówki pod postacią keratopatii punktowatej u 9,7% oczu. Oczne działania niepożądane, za wyjątkiem zapalenia spojówek, wystąpiły tylko przy formie dożylniej leku. Nie stwierdzono w badaniach kontrolnych istotnych różnic wartości grubości siatkówki centralnej oraz średniej grubości warstwy kompleksu komórek zwojowych siatkówki przy stosowaniu przeciwciała samodzielnie oraz w skojarzeniu z hormonoterapią tamoksyfenem.
6. W grupie leczonych drobnymi cząsteczkami obserwowano istotny wzrost wartości grubości siatkówki centralnej w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii po 3 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej.
7. W części pionowej testu kontrastowego w wysokiej częstotliwości (1.5 cpd) po 3 i 6 miesiącach leczenia zaobserwowano lepsze poczucie kontrastu wśród leczonych drobnymi cząsteczkami w porównaniu z otrzymującymi przeciwciała. Lepsze poczucie

kontrastu stwierdzono również w części poziomej testu w niskiej częstotliwości (18 cpd) w drugim badaniu kontrolnym. Wśród leczonych drobnymi cząsteczkami poprawę w części pionowej testu w częstotliwości 1.5 cpd zaobserwowano po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej. Wśród leczonych przeciwciałami poczucie kontrastu w pionowej części testu istotnie poprawiło się po 6 miesiącach względem pierwszego badania kontrolnego w częstotliwości 3 cpd, oraz w 6 cpd względem wartości wyjściowej.

9. STRESZCZENIE PRACY

Wpływ celowanego leczenia onkologicznego na narząd wzroku

Wstęp

Obecnie leki ukierunkowane na zaburzenia molekularne nowotworów są coraz szerzej stosowane w onkologii zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Leki celowane blokują specyficzne szlaki rozwoju i wzrostu guza poprzez indukowanie apoptozy, blokowanie enzymów i czynników wzrostu odpowiedzialnych za proliferację komórek nowotworowych, a także modyfikowanie funkcji białek regulujących ekspresję genów. Obecność celów molekularnych również w zdrowych tkankach może skutkować różnorodną, specyficzną toksycznością leków celowanych, w tym toksycznością oczną, potencjalnie zagrażającą utratą widzenia. Wpływ onkologicznej terapii celowanej na narząd wzroku pozostaje słabo poznany.

Cele

Określono następujące cele pracy:

1. ocena częstości i czasu wystąpienia zaburzeń ocznych podczas onkologicznego leczenia celowanego
2. określenie rodzaju i nasilenia stwierdzonych zaburzeń ocznych u chorych poddanych onkologicznemu leczeniu celowanemu

Material i metody

Praca miała charakter prospektywny. Do badania rekrutowano pacjentów przed rozpoczęciem leczenia celowanego, stosowanego w ramach postępowania uzupełniającego lub paliatywnego, z powodu nowotworu złośliwego. Zakwalifikowano do badania 82 pacjentów (163 oczy; 78 kobiet oraz 4 mężczyzn, w wieku od 29 do 78 lat). Badanych podzielono na 3 grupy: leczonych drobnymi cząsteczkami (afatynib, sunitynib, kryzotynib, certynib, dabrafenib, trametynib, wismodegib, wemurafenib, kobimetynib) stanowiło 14 pacjentów (28 oczu; średni wiek 54.4 lat, SD 13.1, zakres 34-74 lat), leczonych przeciwciałami monoklonalnymi stanowiło 64 pacjentów otrzymujących trastuzumab oraz 1 panitumumab (łącznie 130 oczu; średni wiek 56.0 lat, SD 11.0, zakres 29-74 lat) oraz leczonych immunoterapią (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) stanowiło 3 pacjentów (6 oczu; średni wiek 60.7, SD 19.2, zakres 40-78 lat). Wszyscy chorzy leczeni przeciwciałami w okresie

poprzedzającym otrzymywali chemioterapię. U 40% pacjentów podczas leczenia przeciwciałami stosowano jednocześnie hormonoterapię.

Badanie okulistyczne wykonywano w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia celowanego oraz po upływie 3 i 6 miesięcy jego trwania. Poza zebraniem wywiadu lekarskiego przeprowadzano pełne badanie okulistyczne obejmujące: badanie ostrości widzenia, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, badanie aparatu ochronnego, przedniego i tylnego odcinka oka w lampie szczelinowej, barwienie powierzchni oka fluoresceiną, badanie czasu przerywania filmu łzowego, test wydzielania łez Schirmer I, spektralną optyczną koherentną tomografię plamki i nerwu wzrokowego oraz badanie poczucia kontrastu.

Do oceny nasilenia toksycznego działania leków na oko i jego funkcje zastosowano klasyfikację *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v.5.0 z 2017 roku.

Wyniki

Działania niepożądane obserwowano w 34% oczu wszystkich pacjentów objętych badaniem, o nasileniu w stopniu 1 i 2. W grupie otrzymującej leki drobnocząsteczkowe oczne działania niepożądane dotyczyły 48% oczu. W tej grupie po upływie 3 miesięcy obserwowano trychomegalię (14,8%), nieostre widzenie (7,4%), obrzęk okołoooczodołowy (7,4%), retinopatię (3,7%) oraz suche oko (3,7%), a po upływie 6 miesięcy: trychomegalię (14,8%), zapalenie rogówki (7,4%), suche oko (7,4%), zapalenie spojówek (7,4%) i dysfunkcję gruczołów Meiboma (7,4%). W grupie leczonych przeciwciałami działania niepożądane stwierdzono w 32% oczu. Po upływie 3 miesięcy leczenia obserwowano zapalenie spojówek (10,8%), łzawienie (7,7%), suche oko (3,1%), trychomegalię (1,5%), światłowstręt (1,5%), dysfunkcję gruczołów Meiboma (1,5%), nieostre widzenie (1,5%) oraz egzemę skóry powiek (0,8%), a po upływie 6 miesięcy leczenia zapalenie spojówek (10,8%), łzawienie (7,7%), dysfunkcję gruczołów Meiboma (6,2%), suche oko (1,5%), trychomegalię (1,5%), zapalenie rogówki (1,5%). Nie obserwowano zmian ocznych w grupie otrzymującej immunoterapię. Pomiedzy badanymi grupami wyniki pomiarów ostrości widzenia, ciśnienia wewnątrzgałkowego, badania czasu przerywania filmu łzowego oraz testu wydzielania łez nie różniły się istotnie w kolejnych badaniach i nie stwierdzono istotnej zmiany tych parametrów w czasie. W grupie leczonych przeciwciałami, spośród których wszyscy otrzymywali wcześniej chemioterapię, a 40% jednoczasową hormonoterapię, stwierdzono istotne zmiany w barwieniu rogówki fluoresceiną między poszczególnymi badaniami; pozytywny wynik barwienia obserwowano u 12,5% oczu przed rozpoczęciem leczenia, u 4,7% w pierwszym badaniu kontrolnym, a w drugim u 9,7%.

Pozytywny wynik barwienia rogówki wśród pacjentek otrzymujących przeciwciała dotyczył jedynie tych, które otrzymywały trastuzumab. W grupie leczonej przeciwciałami stwierdzono istotne zmniejszenie wartości średniej grubości warstwy kompleksu komórek zwojowych oraz średniej grubości warstwy włókien nerwowych w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii po 6 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej oraz względem wartości po 3 miesiącach leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości grubości siatkówki centralnej oraz warstwy kompleksu komórek zwojowych siatkówki w obu badaniach kontrolnych wśród otrzymujących trastuzumab z i bez hormonoterapii. Oczne działania niepożądane, za wyjątkiem zapalenia spojówek, wystąpiły tylko przy formie dożylniej trastuzumabu. W grupie leczonych drobnymi cząsteczkami zaobserwowano istotny wzrost wartości grubości siatkówki centralnej po 3 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej. W części pionowej testu kontrastowego w wysokiej częstotliwości (1.5 cpd), po 3 i 6 miesiącach leczenia, zaobserwowano lepsze poczucie kontrastu wśród leczonych drobnymi cząsteczkami w porównaniu z otrzymującymi przeciwciała. Lepsze poczucie kontrastu stwierdzono również w części poziomej testu w niskiej częstotliwości (18 cpd) w drugim badaniu kontrolnym. Wśród leczonych drobnymi cząsteczkami poprawę w części pionowej testu w częstotliwości 1.5 cpd zaobserwowano po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej. Wśród leczonych przeciwciałami poczucie kontrastu w pionowej części testu istotnie poprawiło się po 6 miesiącach względem pierwszego badania kontrolnego w częstotliwości 3 cpd, oraz w 6 cpd względem wartości wyjściowej.

Wnioski

Działania niepożądane dotyczące oczu w trakcie onkologicznej terapii celowanej w badanej grupie chorych były bardzo częste, pojawiały się po upływie trzech oraz sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Nie odnotowano zmian ocznych w grupie pacjentów otrzymujących immunoterapię. Zaburzenia oczne przy stosowaniu przeciwciał monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorów były łagodne (1 i 2 stopień nasilenia) i dotyczyły aparatu ochronnego oraz odcinka przedniego i tylnego oka. Trastuzumab po 6 miesiącach leczenia powodował keratopatię punktową. Skojarzenie trastuzumabu z hormonoterapią tamoksyfenem nie miało wpływu na parametry siatkówki centralnej w okresie 6-miesięcznego leczenia. Działania niepożądane dotyczące oczu, za wyjątkiem zapalenia spojówek, były związane tylko z dożylną formą trastuzumabu. Przeciwciała monoklonalne po 6 miesiącach leczenia wykazywały negatywny wpływ na komórki zwojowe i włókna nerwowe siatkówki w badaniu spektralnej optycznej koherentnej tomografii. Leki drobnocząsteczkowe

po 3 miesiącach leczenia powodowały przejściowe pogrubienie siatkówki centralnej. W badaniach kontrolnych odnotowano różnice w poczuciu kontrastu pomiędzy leczonymi drobnymi cząsteczkami i przeciwciałami.

10. SUMMARY

The impact of targeted cancer therapy on the organ of vision.

Introduction

Currently, drugs targeting molecular disorders of tumors are more and more widely used in oncology, both in monotherapy and in combination. Targeted drugs block specific pathways of tumor development and growth by inducing apoptosis, blocking enzymes and growth factors responsible for the proliferation of cancer cells, and modifying the functions of proteins regulating gene expression. The presence of molecular targets also in healthy tissues can result in a variety of drug-specific adverse events, including ocular toxicity that threatens vision loss. The effect of oncological targeted therapy on the organ of vision is poorly understood.

Objectives

The following work goals were defined:

1. assessment of the frequency and time of appearance of ocular disorders in patients undergoing targeted cancer treatment
2. to determine the type and severity of the diagnosed eye disorders in patients during targeted oncological treatment

Material and methods

The work was prospective. Patients were recruited for the study prior to the initiation of targeted, either as adjuvant or palliative, treatment for malignant neoplasm. Study population consisted of 82 patients (163 eyes; 78 women and 4 men, aged 29 to 78). The subjects were divided into 3 groups: treated with small molecules (afatinib, sunitinib, crizotinib, ceritinib, dabrafenib, trametinib, vismodegib, vemurafenib, cobimetinib) consisted of 14 patients (28 eyes; mean age 54.4 years, SD 13.1, range 34-74 years), treated with monoclonal antibodies were 64 patients receiving trastuzumab and 1 panitumumab (130 eyes in total; mean age 56.0 years, SD 11.0, range 29-74 years), and those treated with immunotherapy (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) were 3 patients (6 eyes; mean age 60.7, SD 19.2, range 40-78 years). All patients treated with antibodies in the preceding period received chemotherapy. In 40% of patients during the treatment with antibodies, hormone therapy was used concomitantly.

The ophthalmological examination was performed during 2 weeks before the start of the targeted treatment and after 3 and 6 months of its duration. In addition to the medical history, a full ophthalmological examination was performed, including: visual acuity, intraocular pressure measurement, examination of the protective apparatus, anterior and posterior segment of the eye in a slit lamp, fluorescein staining of the eye surface, tear film break-up time test, Schirmer I tear secretion test, spectral optical coherent tomography of the macula and optic nerve and contrast sensitivity test.

The Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5.0 classification from 2017 was used to assess the severity of the toxic effects of drugs on the eye and its functions.

Results

Adverse events were observed in 34% of the eyes of all study patients, with grade 1 and 2 severity. In the group receiving small molecules, ocular adverse events were reported in 48% of eyes. In this group, trichomegaly (14.8%), blurred vision (7.4%), periorbital edema (7.4%), retinopathy (3.7%) and dry eye (3.7%) were observed after 3 months; and after 6 months: trichomegaly (14.8%), keratitis (7.4%), dry eye (7.4%), conjunctivitis (7.4%) and Meibomian gland dysfunction (7.4%). In the group treated with antibodies, adverse events were reported in 32% of eyes. After 3 months of treatment, conjunctivitis (10.8%), lacrimation (7.7%), dry eye (3.1%), trichomegaly (1.5%), photophobia (1.5%), Meibomian gland dysfunction (1.5%), blurred vision (1.5%) and eyelid eczema (0.8%) were observed; and after 6 months of treatment, conjunctivitis (10.8%), tearing (7.7%), Meibomian gland dysfunction (6.2%), dry eye (1.5%), trichomegaly (1.5%) and keratitis (1.5%). There were no ocular changes in the immunotherapy group. The results of the measurements of visual acuity, intraocular pressure, tear film break-up time test and tear secretion test did not differ significantly between the study groups, and there was no significant change in these parameters over time. In the group treated with antibodies, all of whom had received prior chemotherapy and 40% had simultaneous hormone therapy, significant changes in fluorescein staining were observed; a positive staining result was seen in 12.5% of the eyes before treatment, 4.7% in the first and 9.7% in the second control examination. Only those who received trastuzumab were positive for corneal staining among patients receiving antibodies. In the group treated with antibodies a significant decrease in the mean thickness of the ganglion cell complex layer and the mean thickness of the nerve fiber layer was found in the spectral optical coherence tomography examination after 6 months of therapy, compared both to the baseline value and to the value after 3 months of treatment. There were no statistically significant differences in the central

retinal thickness and the layer of the retinal ganglion cell complex in both control studies among those receiving trastuzumab with and without hormone therapy. Ocular side effects, with the exception of conjunctivitis, occurred only with intravenous form of trastuzumab. In the group treated with small molecules, a significant increase in the central retinal thickness was observed after 3 months of therapy, compared to the baseline value. In the vertical part of the high-frequency contrast test (1.5 cpd), after 3 and 6 months of treatment, a better contrast sensitivity was observed among those treated with small molecules compared to those receiving antibodies. A better contrast sensitivity was also found in the horizontal part of the test in low frequency (18 cpd) in the second follow-up examination. Among those treated with small molecules, an improvement in the vertical part of the test at 1.5 cpd was observed after 6 months of treatment relative to baseline. Among those treated with antibodies, contrast sensitivity in the vertical part of the test significantly improved after 6 months compared to the first control test at a frequency of 3 cpd, and in 6 cpd compared to baseline.

Conclusions

Ocular adverse events during targeted cancer therapy in the studied group of patients were very common, they appeared three and six months after the start of treatment. There were no ocular changes in the group of patients receiving immunotherapy. Ocular disorders with the use of monoclonal antibodies and small molecules were mild (1 and 2 degree of severity), and concerned the protective apparatus and the anterior and posterior segment of the eye. Trastuzumab caused punctate keratopathy after 6 months of treatment. Ocular adverse events, with the exception of conjunctivitis, were only associated with intravenous trastuzumab administration. The combination of trastuzumab with hormone therapy with tamoxifen did not affect the parameters of the central retina during the 6-month treatment period. After 6 months of treatment, monoclonal antibodies showed a negative effect on ganglion cells and retinal nerve fibers in spectral optical coherence tomography. After 3 months of treatment, small molecules caused a temporary thickening of the central retina. Control examinations showed differences in the contrast sensitivity between patients treated with small molecules and antibodies.

11. PIŚMIENICTWO

1. Padma VV. An overview of targeted cancer therapy. Vol. 5, BioMedicine (Netherlands). China Medical University; 2015. p. 1–6.
2. Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy - Are the days of systemic chemotherapy numbered? Vol. 76, Maturitas. 2013. p. 308–14.
3. Zigler M, Shir A, Levitzki A. Targeted cancer immunotherapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Aug;13(4):504–10.
4. Gerber DE. Targeted therapies: A new generation of cancer treatments. Vol. 77, *American Family Physician.* 2008. p. 311–9.
5. Hager T, Seitz B. Ocular side effects of biological agents in oncology: What should the clinician be aware of? *Onco Targets Ther.* 2013 Dec 24;7:69–77.
6. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci.* 2012 Jan 7;101–15.
7. Wirth SM. Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer. 2015;
8. Agustoni F, Platania M, Vitali M, Zilembo N, Haspinger E, Sinno V, et al. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: Ocular disorders. Vol. 40, *Cancer Treatment Reviews.* 2014. p. 197–203.
9. Liu S, Kam WR, Ding J, Hatton MP, Sullivan DA. Effect of growth factors on the proliferation and gene expression of human meibomian gland epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2541–50.
10. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Trichomegaly and other external eye side effects associated with epidermal growth factor. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012 Sep 28;31(3):195–7.
11. Alexandrescu DT, Kauffman CL, Dasanu CA. Persistent hair growth during treatment with the EGFR inhibitor erlotinib. *Dermatol Online J.* 2009 Mar 15;15(3):4.
12. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):528–38.

13. Yang JCH, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SHI, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): A phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):539–48.
14. McKelvie J, McLintock C, Elalfy M. Bilateral ulcerative keratitis associated with afatinib treatment for non-small-cell lung carcinoma. *Cornea.* 2019 Mar 1;38(3):384–5.
15. Todokoro D, Itakura H, Ibe T, Kishi S. Anterior Uveitis Caused by Ocular Side Effects of Afatinib: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol.* 2016;7(1):74–8.
16. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor β in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2003 May;2(5):471–8.
17. Mendel DB, Douglas Laird A, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003 Jan 1;9(1 D):327–37.
18. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Am Med Assoc.* 2006 Jun 7;295(21):2516–24.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115–24.
20. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011 May 4 [cited 2019 Nov 2];103(9):763–73.
21. Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Jun;3(2):341–8.
22. Pérez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Lledó-Riquelme M, Javaloy J, Alió JL. Inhibition of corneal neovascularization by topical bevacizumab (Anti-VEGF) and sunitinib (Anti-VEGF and Anti-PDGF) in an animal model. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(4).

23. Dib E, Maia M, Lima ADS, De Paula Fiod Costa E, De Moraes-Filho MN, Rodrigues EB, et al. In vivo, in vitro toxicity and in vitro angiogenic inhibition of sunitinib malate. *Curr Eye Res.* 2012 Jul;37(7):567–74.
24. Jackson TL, Boyer D, Brown DM, Chaudhry N, Elman M, Liang C, et al. Oral tyrosine kinase inhibitor for neovascular age-related macular degeneration: A phase 1 dose-escalation study. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jul 1;135(7):761–7.
25. Fukui S, Toyoshima Y, Inoue T, Kagebayashi Y, Samma S. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Developing after Restart of Sunitinib Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Case Rep Med.* 2016;2016.
26. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017 Aug 4 [cited 2019 Nov 6];264(8):1608–16.
27. Costa R, Costa R, Costa R, Junior GM de B, Cartaxo HQ, de Barros AC. Reversible Posterior Encephalopathy Syndrome Secondary to Sunitinib. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:1–3.
28. Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Nurs Forum.* 2016 Mar 1;43(2):235–43.
29. Wegner A, Khoramnia R. Neurosensory retinal detachment due to sunitinib treatment. Vol. 25, *Eye.* Nature Publishing Group; 2011. p. 1517–8.
30. Zhao Z, Verma V, Zhang M. Anaplastic lymphoma kinase: Role in cancer and therapy perspective. *Cancer Biol Ther.* 2015 Dec 2;16(12):1691–701.
31. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1011–9.
32. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: Signalling in development and disease. Vol. 420, *Biochemical Journal.* 2009. p. 345–61.
33. Santarpia M, Daffinà MG, D’Aveni A, Marabello G, Liguori A, Giovannetti E, et al. Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK+ NSCLC: Design, development and place in therapy. Vol. 11, *Drug Design, Development and Therapy.* Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 2047–63.

34. Khunger A, Khunger M, Velcheti V. Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAF V600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. SAGE Publications Ltd; 2018.
35. Banzi M, de Blasio S, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Alfano R, et al. Dabrafenib: A new opportunity for the treatment of BRAFV600-positive melanoma. Vol. 9, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 2725–33.
36. Peng L, Wang Y, Hong Y, Ye X, Shi P, Zhang J, et al. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83280–91.
37. Kheir WJ, Sniegowski MC, El-Sawy T, Li A, Esmaeli B. Ophthalmic complications of targeted cancer therapy and recently recognized ophthalmic complications of traditional chemotherapy. Vol. 59, *Survey of Ophthalmology*. Elsevier USA; 2014. p. 493–502.
38. Menzies AM, Long G V., Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. Vol. 6, *Drug Design, Development and Therapy*. 2012. p. 391–405.
39. Sanchez JN, Wang T, Cohen MS. BRAF and MEK Inhibitors: Use and Resistance in BRAF-Mutated Cancers. Vol. 78, *Drugs*. Springer International Publishing; 2018. p. 549–66.
40. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Vol. 7, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2015. p. 122–36.
41. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):773–81.
42. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12 [cited 2019 Nov 14];367(2):107–14.

43. Infante JR, Papadopoulos KP, Bendell JC, Patnaik A, Burris HA, Rasco D, et al. A phase 1b study of trametinib, an oral Mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitor, in combination with gemcitabine in advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. 2013 Jun;49(9):2077–85.
44. Joshi L, Karydis A, Gemenetzi M, Shao EH, Taylor SRJ. Uveitis as a result of MAP kinase pathway inhibition. *Case Rep Ophthalmol*. 2013 Sep;4(3):279–82.
45. Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Pardiñas Barón N, Leciñena Bueno J, Gil Ruiz M del R, et al. OCULAR ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH MEK INHIBITORS. *Retina*. 2019 Aug;39(8):1435–50.
46. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):998–1005.
47. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer*. 2016 Sep 1;65:130–8.
48. Jiang Q, Cao C, Lu S, Kivlin R, Wallin B, Chu W, et al. MEK/ERK pathway mediates UVB-induced AQP1 downregulation and water permeability impairment in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Med*. 2009;23(6):771–7.
49. Signorelli J, Shah Gandhi A. Cobimetinib. *Ann Pharmacother*. 2017 Feb 4;51(2):146–53.
50. Swaika A, Crozier JA, Joseph RW. Vemurafenib: An evidence-based review of its clinical utility in the treatment of metastatic melanoma. Vol. 8, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 775–87.
51. Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol*. 2014 Oct 1;158(4):831-837.e2.
52. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
53. Frampton JE, Basset-Séguin N. Vismodegib: A Review in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Drugs*. 2018 Jul 1;78(11):1145–56.

54. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017 Nov 1;86:334–48.
55. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *Oncologist*. 2011 Jun 1 [cited 2019 Aug 27];16(6):800–10.
56. Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. Vol. 30, *BioDrugs*. Springer International Publishing; 2016. p. 75–86.
57. Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, Hess KR, Michaud LB, Esteva FJ, et al. Incidence, Risk Factors, and Management of Infusion-Related Reactions in Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab. *Oncologist*. 2014 Mar 1;19(3):228–34.
58. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
59. Sparano JA. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials. *Semin Oncol*. 2001 Feb [cited 2019 Oct 30];28(1 Suppl 3):20–7.
60. Jerusalem G, Lancellotti P, & Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2019 Sep;177(2):237-250.
61. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Sep 5;104(17):1293–305.
62. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):2504–12.
63. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: A role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):897–902.
64. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, Simoncini EL, Faggiano P, Boccardi L, et al.

- Administration of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and β -Blockers During Adjuvant Trastuzumab Chemotherapy for Nonmetastatic Breast Cancer: Marker of Risk or Cardioprotection in the Real World? *Oncologist*. 2012 Jul 1;17(7):917–24.
65. Russo G, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, Boccardi L, Khoury G, et al. Role of hypertension on new onset congestive heart failure in patients receiving trastuzumab therapy for breast cancer. *J Cardiovasc Med*. 2014 Feb;15(2):141–6.
66. Kaya MK, Demir T, Bulut H, Akpolat N, Turgut B. Effects of lapatinib and trastuzumab on vascular endothelial growth factor in experimental corneal neovascularization. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jul 1;43(5):449–57.
67. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1 [;28(16):2698–704.
68. Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):398–405.
69. Beeram M, Krop IE, Burris HA, Girish SR, Yu W, Lu MW, et al. A phase 1 study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5733–40.
70. Saleh M, Bourcier T, Noel G, Speeg-Schatz C, Gaucher D. Bilateral macular ischemia and severe visual loss following trastuzumab therapy. *Acta Oncol*. 2011 Apr;50(3):477–8.
71. Orlandi A, Fasciani R, Cassano A, Agresta A, Calegari MA, Caporossi A, et al. Trastuzumab-induced corneal ulceration: Successful no-drug treatment of a “blind” side effect in a case report. *BMC Cancer*. 2015 Dec 16;15(1).
72. Ketzer S, Schimmel K, Koopman M, Guchelaar HJ. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Panitumumab in the Treatment of Colorectal Cancer. Vol. 57, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 2018. p. 455–73.

73. Hajdúch M, Jančík S, Drábek J, Radzioch D. Clinical relevance of KRAS in human cancers. Vol. 2010, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010.
74. Battaglin F, Puccini A, Djaballah SA, Lenz HJ. The impact of panitumumab treatment on survival and quality of life in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer. Vol. 11, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 5911–24.
75. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlisz A, Cascinu S, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009 Apr 1;115(7):1544–54.
76. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai M V., Shearer H, Iannotti N, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1351–7.
77. Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, Fukushima H, Sasaki T, Iwanaga I, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. *Futur Oncol*. 2015 Feb 1;11(4):617–27.
78. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):980–8.
79. Giusti RM, Shastri K, Pilaro AM, Fuchs C, Cordoba-Rodriguez R, Koti K, et al. U.S. food and drug administration approval: Panitumumab for epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 1;14(5):1296–302.
80. Della Vittoria Scarpati G, Fusciello C, Perri F, Sabbatino F, Ferrone S, Carlomagno C, et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: Management of adverse events. Vol. 7, *OncoTargets and Therapy*. 2014. p. 203–9.
81. Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL. Ocular toxicity of

- targeted therapies. Vol. 30, *Journal of Clinical Oncology*. 2012. p. 3277–86.
82. Du L, Yang P, Hou S, Lin X, Zhou H, Huang X, et al. Association of the CTLA-4 gene with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Clin Immunol*. 2008 Apr;127(1):43–8.
 83. Borodic G, Hinkle DM, Cia Y. Drug-Induced Graves Disease From CTLA-4 Receptor Suppression. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2011;27(4):e87–8.
 84. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, et al. The Price of Tumor Control: An Analysis of Rare Side Effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network. *PLoS One*. 2013 Jan 18;8(1).
 85. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). Vol. 12, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor and Francis Inc.; 2016. p. 2777–89.
 86. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. Vol. 17, *Computational and Structural Biotechnology Journal*. Elsevier B.V.; 2019. p. 661–74.
 87. Wang DY, Johnson DB, Davis EJ. Toxicities Associated with PD-1/PD-L1 Blockade. Vol. 24, *Cancer Journal (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 36–40.
 88. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. Checkpoint inhibitor immune therapy. Vol. 38, *Retina*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 1063–78.
 89. Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. Vol. 82, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2017. p. 128–36.
 90. Nguyen AT, Elia M, Materin MA, Sznol M, Chow J. Cyclosporine for dry eye associated with nivolumab: A case progressing to corneal perforation. *Cornea*. 2016;35(3):399–401.
 91. Gavric AU, Ocvirk J, Mekjavic PJ. Ocular changes in metastatic melanoma patients treated with MEK inhibitor cobimetinib and BRAF inhibitor vemurafenib. *Radiol Oncol*. 2018;52(2):213–9.
 92. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Curr Oncol*. 2014;21(1):19–26.

93. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Vakirlis E, et al. Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: An evidence-based review of its place in therapy. Vol. 10, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 171–7.
94. Bowling B (Bradley), Preceded by: Kanski JJ. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach*.
95. Mokhtarzadeh M, Casey R, Glasgow BJ. Fluorescein punctate staining traced to superficial corneal epithelial cells by impression cytology and confocal microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Apr;52(5):2127–35.
96. Liu Z, Carvajal M, Carothers Carraway CA, Carraway K, Pflugfelder SC. Expression of the receptor tyrosine kinases, epidermal growth factor receptor, ErbB2, and ErbB3, in human ocular surface epithelia. *Cornea*. 2001 Jan;20(1):81–5.
97. Kaur C. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008 Aug;2(4):879.
98. Yang MY, Moon CJ. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. *Neural Regen Res*. 2013 Jun 15;8(17):1606–14.
99. Bolukbasi S, Kandemir Gursel O, Cakir A, Erden B, Karatas G. Retinal structural changes in patients receiving tamoxifen therapy by spectral-domain optical coherence tomography. *Cutan Ocul Toxicol*. 2020 Mar 10;1–7.
100. Stepanov A, Studnička J, Středová M, Jirásková N. Pachychoroid disease of the macula. *Ces a Slov Oftalmol*. 2018;74(1):3–8.
101. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, Rodrigues MM. 1. Tamoxifen Retinopathy: A Clinicopathologic Report. *Ophthalmology*. 1981 Jan 1;88(1):89–93.
102. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease: A review. Vol. 14, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 1996. p. 1018–26.
103. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients with ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 May 1;5(5).

104. Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. *Vision Res.* 2013 Sep;90:10–4.
105. Miller D, Sanghvi S. Contrast Sensitivity and Glare Testing in Corneal Disease. In: *Glare and Contrast Sensitivity for Clinicians.* Springer New York; 1990. p. 45–52.
106. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology.* 1997;104(10):1677–91.
107. Anderson DE, Kedar S, Bhatt VR, Schmid K, Holstein SA, Rizzo M. Neurophysiologic and ophthalmic markers of chemotherapy-related cognitive impairment in patients diagnosed with hematologic cancer: A feasibility study. *J Neurol Sci.* 2020 Mar 15;410:116644.
108. Santos NA dos, Andrade SM, Silva HC da. The Effects of Chemotherapy on the Contrast Sensitivity Function of Breast Cancer Patients. *Int J Psychol Stud.* 2011 Nov 28;3(2):p29.

12. SPIS RYCIN I TABEL

Spis rycin

RYCINA 1. PRZYKŁADOWY RAPORT SKANU MACULAR CUBE 512x128 OBRAZUJĄCY TOPOGRAFIĘ I GRUBOŚĆ WARSTW PLAMKI ŻÓLTEJ ORAZ OPTIC DISC CUBE 200x200 OBRAZUJĄCY TOPOGRAFIĘ TARCZY NERWU WZROKOWEGO I GRUBOŚĆ WARSTWY OKOŁOTARCZOWYCH WŁÓKIEN NERWOWYCH SIATKÓWKI W BADANIU SOCT (MATERIAŁ WŁASNY).....	31
RYCINA 2. PRZYKŁADOWY RAPORT SKANU MACULAR CUBE 512x128 BADANIA SOCT OBRAZUJĄCY GRUBOŚĆ WARSTWY KOMPLEKSU KOMÓREK ZWOJOWYCH PLAMKI ŻÓLTEJ (MATERIAŁ WŁASNY).	32
RYCINA 3. WARSTWY SIATKÓWKI OKA W BADANIU SOCT (MATERIAŁ WŁASNY). ILM – BŁONA GRANICZNA ZEWNĘTRZNA; RNFL – WARSTWA WŁÓKIEN NERWOWYCH; GCL – WARSTWA KOMÓREK ZWOJOWYCH; IPL – WARSTWA SPLOTOWATA WEWNĘTRZNA; INL – WARSTWA JĄDRZASTA WEWNĘTRZNA; OPL – WARSTWA SPLOTOWATA ZEWNĘTRZNA; ONL – WARSTWA JĄDRZASTA ZEWNĘTRZNA; ELM – BŁONA GRANICZNA ZEWNĘTRZNA; MZ – STREFA MYOIDALNA; EZ – STREFA ELIPSODALNA; OSP – ZEWNĘTRZNE SEGMENTY FOTORECEPTORÓW; IZ – STREFA MIĘDZYWYPUSZTKOWA; RPE – WARSTWA NABŁONKA BARWNIKOWEGO ..	33
RYCINA 4. PRZYKŁADOWY RAPORT BADANIA POCZUCIA KONTRASTU (MATERIAŁ WŁASNY).....	34
RYCINA 5. PRZEBIEG OBUSTRONNEJ RETINOPATII W BADANIU SOCT U PACJENTKI OTRZYMUJĄCEJ WEMURAFENIB Z KOBIMETYNIBEM. (A) OBRAZ PLAMKI PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA, (B) PO MIESIĄCU, (C) TRZECH I (D) PO SZĘŚCIU MIESIĄCACH TERAPII. OP – OKO PRAWE, OL – OKO LEWE. STRZAŁKA WSKAZUJE PŁYN PODSIATKÓWKOWY Z TOWARZYSZĄCYM WYDŁUŻENIEM ZEWNĘTRZNEJ CZĘŚCI STREFY MIĘDZYWYPUSZTKOWEJ FOTORECEPTORÓW.	93

Spis tabel

TABELA 1. STOPIEŃ CIĘŻKOŚCI DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH WG CTCAE	7
TABELA 2. SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW OCENIONYCH W PRACY.	23
TABELA 3. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OCZNE LEKÓW OCENIONYCH W PRACY, NA PODSTAWIE CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.	24
TABELA 4. OCENA WYBRANYCH OCZNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH WG CTCAE.	35
TABELA 5. DEFINICJA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH STWIERDZONYCH W GRUPIE BADANEJ: 1 – WG CTCAE; 2 – WG „KANSKI OKULISTYKA KLINICZNA” B. BOWLING, 2017; 3 – WG ((90)).	37
TABELA 6. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	40
TABELA 7. CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWA GRUP PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA.....	41
TABELA 8. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA GRUP PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM STOSOWANEJ CHEMIOTERAPII PRZED ROZPOCZĘCIEM TERAPII CELOWANEJ	43
TABELA 9. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM RÓWNOZASOWEGO STOSOWANIA HORMONOTERAPII.....	44
TABELA 10. REALIZACJA BADAŃ W ANALIZOWANYCH GRUPACH (N=LICZBA OCZU).	45
TABELA 11. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WYSTĘPOWANIA I STOPNIA NASILENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W I BADANIU KONTROLNYM.....	46
TABELA 12. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WYSTĘPOWANIA I STOPNIA NASILENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W II BADANIU KONTROLNYM.	48
TABELA 13. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH TRASTUZUMABEM DOŻYLNIE I PODSKÓRNIE POD WZGLĘDEM CZĘSTOŚCI WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W I BADANIU KONTROLNYM.	50

TABELA 14. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH TRASTUZUMABEM DOŻYLNIE I PODSKÓRNIE POD WZGLĘDEM CZĘSTOŚCI WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W II BADANIU KONTROLNYM	52
TABELA 15. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE (W STOPNIU NASILENIA 1 I 2) OBSERWOWANE W BADANYCH GRUPACH LEKÓW ONKOLOGICZNYCH.....	56
TABELA 16. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, POD WZGLĘDEM OSTROŚCI WIDZENIA W KOLEJNYCH BADANIACH.....	57
TABELA 17. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM CIŚNIENIA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO W KOLEJNYCH BADANIACH.....	59
TABELA 18. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM CZASU PRZERWANIA FILMU ŁZOWEGO (TBUT) W KOLEJNYCH BADANIACH	61
TABELA 19. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNYMI LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM POZYTYWNEGO BARWIENIA ROGÓWKI W KOLEJNYCH BADANIACH	63
TABELA 20. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNYMI LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI WYNIKU TESTU SCHIRMERA	64
TABELA 21. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ PIONOWA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 1.5 CPD).....	66
TABELA 22. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ PIONOWA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 3 CPD).....	68
TABELA 23. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ PIONOWA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 6 CPD).....	70
TABELA 24. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ PIONOWA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 12 CPD).....	72
TABELA 25. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ PIONOWA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 18 CPD).....	74
TABELA 26. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ POZIOMA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 1.5 CPD)	75
TABELA 27. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ POZIOMA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 3 CPD)	76
TABELA 28. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ POZIOMA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 6 CPD)	77
TABELA 29. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ POZIOMA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 12 CPD)	78
TABELA 30. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARU POCZUCIA KONTRASTU (CZĘŚĆ POZIOMA, CZĘSTOTLIWOŚĆ 18 CPD)	79

TABELA 31. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI GRUBOŚCI SIATKÓWKI CENTRALNEJ (CRT)	81
TABELA 32. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA, Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI ŚREDNIEJ GRUBOŚCI WARSTWY KOMPLEKSU KOMÓREK ZWOJOWYCH SIATKÓWKI (GCC).....	83
TABELA 33. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH ONKOLOGICZNIE LEKAMI CELOWANYMI: DROBNE CZĄSTECZKI, PRZECIWCIAŁA, IMMUNOTERAPIA) Z UWZGLĘDNIENIEM WARTOŚCI POMIARÓW ŚREDNIEJ GRUBOŚCI WARSTWY WŁÓKIEN NERWOWYCH (RNFL).	85
TABELA 34. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH TRASTUZUMABEM Z LUB BEZ HORMONOTERAPII Z UDZIAŁEM TAMOKSYFENU POD WZGLĘDEM GRUBOŚCI SIATKÓWKI CENTRALNEJ (CRT).	87
TABELA 35. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA OCZU PACJENTÓW LECZONYCH TRASTUZUMABEM Z LUB BEZ HORMONOTERAPII Z UDZIAŁEM TAMOKSYFENU POD WZGLĘDEM ŚREDNIEJ GRUBOŚCI KOMPLEKSU KOMÓREK ZWOJOWYCH SIATKÓWKI (GCC)	88