



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΥΡΙΑΝΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΑΜ:63517026

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

ΧΑΤΖΗΧΡΗΣΤΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΤΙΤΛΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΕΠ

ΑΘΗΝΑ 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

DIVISION OPTICS AND OPTOMETRY

IMMUNOTHERAPY AND OPHTHALMIC DAMAGES

DISSERTATION

KYRIANAKI VASILIKI

Candidate Number:
63517026

SUPERVISOR: CHATZICHRISTOU ELENI
TITLE: PROFESSOR

ATHENS 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
& ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ

Τίτλος εργασίας:

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

ΟΝΟΜΑ/ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
ΕΛΕΝΗ ΧΑΤΖΗΧΡΗΣΤΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ / ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ	
ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ ΧΑΝΔΡΙΝΟΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΡΑΜΠΑΤΣΑΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΚΥΡΙΑΝΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ του ΓΕΩΡΓΙΟΥ, με αριθμό μητρώου 63517026 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ του Τμήματος ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



**ΚΥΡΙΑΝΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ,
ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ ΟΠΤΙΚΗΣ & ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, στο τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών και τομέα Οπτικής και Οπτομετρίας, στην Αθήνα Αττικής. Στόχος αυτής της πτυχιακής είναι η ενημέρωση για το τι είναι η θεραπεία της ανοσοθεραπείας και πως συνδέεται με τις οφθαλμικές βλάβες, είτε ως θεραπεία, είτε ως αιτία αυτών των οφθαλμικών βλαβών.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η συγκέντρωση πληροφοριών και γνώσεων σε αυτόν τον τομέα με σκοπό την πληροφόρηση αλλά και την ευαισθητοποίηση των ενδιαφερομένων. Προσωπική ικανοποίηση θα είναι το όφελος οποιασδήποτε μελέτης και επεξεργασίας των δεδομένων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανοσοθεραπεία είναι μέθοδος ιατρικής θεραπείας που βασίζεται στη τόνωση του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος με τη χρήση λευκών αιμοσφαιρίων. Τα λευκά αιμοσφαίρια του οργανισμού χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση των κυττάρων που πάσχουν. Ξεκίνησε να ερευνάται σαν τρόπος θεραπείας με διάφορους τρόπους από το 1796 περίπου. Είναι λιγότερο επώδυνη, τις περισσότερες φορές πιο αποτελεσματική από άλλες και βρίσκεται στο χώρο της ιατρικής πιο ενεργά τα τελευταία χρόνια. Εφαρμόζεται κυρίως στο καρκίνο, τα αυτοάνοσα και τις αλλεργίες.

Ακολουθεί ανάλυση των μερών του οφθαλμού καθώς και ασθένειες του που θα αναφερθούν παρακάτω, για την καλύτερη κατανόηση τους.

Πέρα από τα παραπάνω η ανοσοθεραπεία εφαρμόζεται και σε πολλές οφθαλμικές βλάβες. Μερικές από αυτές είναι η οφθαλμική θυροειδοπάθεια, το μελάνωμα, ο όγκος επιπεφυκότα, το λέμφωμα, η πλακώδης νεοπλασία. Εκτός από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται υπάρχουν και φάρμακα που θεραπεύουν αυτές τις ασθένειες με το πιο καινοτόμο το tebentafusp.

Από την άλλη πλευρά βέβαια η ανοσοθεραπεία μερικές φορές προκαλεί βλάβες στον οφθαλμό όπως: ραγοειδίτιδα, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, φωτοφοβία, βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, εναποθέσεις κερατοειδούς και εκροές ραγοειδή χιτώννα, μυασθένεια με οφθαλμική συμμετοχή.

Συνεπώς, η ανοσοθεραπεία είναι μια σύγχρονη θεραπεία που ανατρέπει τα δεδομένα και συμβάλει στην εξέλιξη της ιατρικής.

ABSTRACT

Immunotherapy is a method of medical treatment based on stimulating the human immune system using white blood cells. The body's white blood cells are used to fight the diseased cells. It started to be researched as a way of treatment in various ways since about 1796 .It is less painful, most of the time more effective than others and has been in the field of medicine more actively in recent years. It is mainly applied to cancer ,autoimmune diseases and allergies.

Following is an analysis of the parts of the eye as well as its diseases which will be mentioned below for better understanding.

Apart from the above, immunotherapy is also applied to many eye injuries. Some of them are eye thyroid, melanoma, conjunctival tumor, lymphoma, squamous neoplasm. In addition to the methods used there are also drugs that treat these diseases with the most innovative being tebentafusp.

On the other hand of course immunotherapy sometimes causes damage to the eye such as: uveitis, dry eye, keratitis, photophobia, blepharitis, conjunctivitis, corneal deposits and uveitis outflow, myasthenia with ocular involvement.

Therefore, immunotherapy is a modern treatment that is turning the tables and contributing to the evolution of medicine.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	V
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	VI
ABSTRACT.....	VII
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	VIII
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	2
1.1 ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	7
2.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	7
2.2 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	11
2.3 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	13
2.4 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : ΟΦΘΑΛΜΟΣ.....	18
3.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ	18
3.2 ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΡΗ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ.....	22
3.2.1 ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑΣ- ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ	22
3.2.2 ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ – ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ	23
3.2.3 ΡΑΓΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ – ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ	25
3.2.4 ΒΛΕΦΑΡΟ – ΒΛΕΦΑΡΙΤΙΔΑ.....	27
3.2.5 ΞΗΡΟΦΘΑΛΜΙΑ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ.....	31
4.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ.....	31
4.1.1 ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΟΓΚΟΣ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ.....	31
4.1.2 ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ	31
4.1.3 ΛΕΜΦΩΜΑ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ.....	34
4.2 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΟΦΘΑΛΜΩΝ.....	35
4.2.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΛΑΝΩΜΑ.....	35
4.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ.....	38
4.3.1 ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ.....	38
4.3.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.....	39

4.3.3 ΤΕΒΕΝΤΑΦΥΣΡ.....	40
4.4 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ ΟΦΘΑΛΜΟΥ...	42
4.4.1 ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ.....	42
4.4.2 ΝΟΣΟΣ VOGT-ΚΟΥΑΝΑΓΙ-ΗΑΡΑΔΑ.....	43
4.5 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΣΑΡΚΟΕΙΔΟΥΣ ΙΠΠΟΕΙΔΩΝ.....	44
4.6 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΠΛΑΚΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΒΟΟΕΙΔΩΝ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	46
5.1 ΟΙ ΠΙΟ ΚΟΙΝΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	46
5.2 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.....	49
5.3 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΗΜΕΙΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ.....	51
5.4 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	52
5.5 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟ ΒΕΛΑΝΤΑΜΑΒ ΜΑΦΟΔΟΤΙΝ (ΒΕΛΑΜΑΦ).....	58
5.6 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΙΡΙΛΙΜΟΥΜΑΒ/ ΝΙΒΟΛΟΥΜΑΒ.....	67
5.7 ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ ΜΕ ΣΧΕΔΟΝ ΠΛΗΡΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΡΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΕΜΠΡΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ- ΡΕΜΒΡΟΛΙΖΟΥΜΑΒ... ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	71 77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ.....	78
ΠΗΓΕΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	81

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία είναι μια μέθοδος ιατρικής θεραπείας που βασίζεται στην τόνωση του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματός λειτουργεί ως σύστημα ανίχνευσης επιβλαβών βακτηρίων ή ιών στο σώμα και επιτίθεται για να καταστρέψει τους εισβολείς. Συνήθως βλέπει τα καρκινικά κύτταρα ως ξένους εισβολείς, αλλά λόγω ορισμένων δυσλειτουργιών του συστήματος, τις περισσότερες φορές αποτυγχάνει να τα αναγνωρίσει. Γι αυτό ύστερα από μελέτες αποδείχθηκε ότι η χρήση του ανοσοποιητικού συστήματος για την επίθεση και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων μπορεί να είναι χρήσιμη. Και αυτή η μέθοδος ονομάζεται ανοσοθεραπεία. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία του καρκίνου (μόνο της ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε άλλες καταστάσεις, όπως για την αποτροπή αλλεργιών ή τη θεραπεία αυτοάνοσων.

Επομένως, ο ρόλος του μηχανισμού της ανοσοθεραπείας είναι να κατευθύνει τα λευκά αιμοσφαίρια στα καρκινικά κύτταρα των κακοήθων όγκων και να τα εξαλείφουν. Στο παρελθόν ήταν σε πειραματικό στάδιο, αλλά πρόσφατη έρευνα έδειξε την αποτελεσματικότητά του. Ωστόσο, είναι μια δύσκολη και επώδυνη θεραπεία για τους ασθενείς, δεν είναι κατάλληλη για όλους τους καρκινοπαθείς, και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει πάρα πολλές παρενέργειες και ακόμη και επιπλοκές, όπως αυτοάνοσα νοσήματα.

[Ανοσοθεραπεία - Βικιπαίδεια \(wikipedia.org\)](https://el.wikipedia.org/wiki/Ανοσοθεραπεία)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η ανοσοθεραπεία συχνά εκλαμβάνεται ως μια σχετικά πρόσφατη πρόοδος. Στην πραγματικότητα, ωστόσο, μπορεί κανείς να αναζητήσει τις απαρχές της ανοσοθεραπείας του καρκίνου με διαφορετικά ονόματα, από την Αρχαιότητα. Οι πρώτες επιστημονικές προσπάθειες για τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών για τη θεραπεία του καρκίνου μπορούν να αποδοθούν σε δύο Γερμανούς γιατρούς, τον Fehleisen και τον Busch, οι οποίοι ανεξάρτητα παρατήρησαν σημαντική υποχώρηση του όγκου μετά από μόλυνση με ερυσίπελα. Η επόμενη σημαντική πρόοδος προήλθε από τον William Bradley Coley, ο οποίος είναι γνωστός σήμερα ως ο πατέρας της ανοσοθεραπείας. Ο Coley ήταν αυτός που προσπάθησε για πρώτη φορά να αξιοποιήσει το ανοσοποιητικό σύστημα για τη θεραπεία του καρκίνου των οστών το 1891. Τα επιτεύγματά του ήταν σε μεγάλο βαθμό απαρατήρητα για πάνω από πενήντα χρόνια και αρκετές σημαντικές ανακαλύψεις στον τομέα της ανοσολογίας, όπως η ύπαρξη Τ κυττάρων και ο κρίσιμος ρόλος τους στην ασυλία το 1967, ενίσχυσαν την έρευνα για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου όπως είναι γνωστή σήμερα.

Λίγο μεταγενέστερα, το 1998, η ανασκόπηση της έρευνας από τους Durham και Till² συνοψίζει από τα στοιχεία βιοψίας, ότι η ανοσοθεραπεία μειώνει τη CD4+ απόκριση λεμφοκυττάρων στην πρόκληση αλλεργιογόνων στη μύτη και το δέρμα. Επίσης, αυξάνει τα κύτταρα που εκφράζουν mRNA για τις TH1 κυτοκίνες IFN- γ , IL-2 και IL-12 ενώ μειώνουν τα κύτταρα που εκφράζουν την TH2 κυτοκίνη IL-4. Τ-κύτταρα TH2 και TH1 παραγωγή κυτοκίνης in vitro. Το 1998, υπήρξαν αναφορές ότι οι PBMC όταν λήφθηκαν μετά, η ανοσοθεραπεία έδειξε μειωμένη παραγωγή IL-4, διέγερση αλλεργιογόνων και άλλες αναφορές που έδειξαν ενισχυμένη έκφραση IFN- γ .²

Το 2000 η Ευρωπαϊκή Ένωση χρηματοδότησε μια μελέτη που ονομαζόταν «CREATE» (Ανάπτυξη πιστοποιημένου υλικού αναφοράς για αλλεργιογόνα προϊόντα και επικύρωση μεθόδων για ποσοτικοποίηση τους). Η μελέτη θα αξιολογούσε τη χρήση ανασυνδυασμένων αλλεργιογόνων ως βάση για την τυπική απομόνωση αλλεργιογόνων προϊόντων. Μια ανασκόπηση της Valenta και του Kraft υποστήριξε περαιτέρω τη χρήση ανασυνδυασμένου αλλεργιογόνου για ανοσοθεραπεία είτε σε μορφές που παράγουν εκ νέου

φυσικά αλλεργιογόνα είτε ως πρωτεΐνες που έχουν υπάρξει γενετικά σχεδιασμένα για τη μείωση της αλλεργιογένεσης.

Η λεπτομερής ανασκόπηση έγινε από τον Abramson, που έψαξε το μητρώο δοκιμών της Cochrane Airways Group μέχρι τον Ιούνιο του 2001, μαζί με περιλήψεις διατριβής, επίκαιρο περιεχόμενο, και λίστες αναφοράς άρθρων. Επέλεξαν τυχαία ελεγχόμενες δοκιμές με τη χρήση ειδικού αλλεργιογόνου ανοσοπροστασίας για τη θεραπεία του άσθματος και αναφορά τουλάχιστον ενός κλινικού αποτελέσματος. Τρεις κριτές αξιολόγησαν ανεξάρτητα την καταλληλότητα των μελετών για συμπερίληψη στις τελικές μελέτες και αξιολόγηση της ποιότητας τους. Συμπεριλήφθηκαν εβδομήντα πέντε δοκιμές, με 3506 συμμετέχοντες (3188 με άσθμα). Έγιναν 36 δοκιμές ανοσοθεραπείας για αλλεργία σε ακάρεα σπιτιού, 20 για αλλεργία στη γύρη, 10 σε ζώα αλλεργία στην πιτυρίδα, 2 για είδη *Cladosporium* αλλεργία σε μούχλα, και 1 για αλλεργία στο λατέξ, και 6 δοκιμές εξέτασαν πολλαπλές αλλεργιογόνα. Η απόκρυψη της κατανομής αξιολογήθηκε ως σαφώς επαρκή σε μόνο 15 από αυτές τις δοκιμές. Συνολικά, υπήρξε σημαντική μείωση των συμπτωμάτων άσθματος και της φαρμακευτικής αγωγής και βελτίωση της υπερδραστικότητας των βρόγχων μετά από ανοσοθεραπεία.

[Immunotherapy: 1999-2004 - ScienceDirect](#),

[\(Frontiers | The Intriguing History of Cancer Immunotherapy | Immunology \(frontiersin.org\)\)](#)

Παρακάτω παραθέεται ένας πίνακας ιστορικού των ερευνών ανά τα χρόνια για την ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας μέχρι να φτάσει στη σημερινή μορφή της(για τον καρκίνο κ.α):

1796) Ο Jenner εισάγει την ανοσοποίηση της δαμαλίτιδας (ανεμοβλογιάς) για να αποτρέψει την επακόλουθη μόλυνση από ευλογιά.
1879-1886) Ο Louis Pasteur εισάγει τον πρώτο εργαστηριακά αποδυναμωμένο μολυσματικό παράγοντα (βακτήριο χολέρας κοτόπουλου) και λίγο αργότερα αναπτύσσει εξασθενημένη λύσσα για ενεργό ανοσοποίηση.
1888) Η Emily Roux και ο Alexandre Yersin απομονώνουν την τοξίνη από τη διφθερίτιδα.
1890) Ο Emil von Behring και ο Shibasabo Kitasato στο εργαστήριο του Koch διαπιστώνουν ότι η έγχυση τοξίνης διφθερίτιδας στα ζώα παράγει έναν ορό που περιέχει και αντιτοξίνη που παρέχει παθητική ανοσία κατά της διφθερίτιδας στους ανθρώπους.
1900) Ο Paul Ehrlich προτείνει ότι τα μόρια που αντιδρούν με όγκους θα μπορούσαν να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου, προμηνύοντας παθητική ανοσοθεραπεία με τη μεσολάβηση αντισωμάτων.
1954-1955) Ο Jonas Salk και ο Albert Sabin εισάγουν σκοτωμένα και ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια πολιομυελίτιδας που σύντομα οδηγούν στην εξάλειψη της πολιομυελίτιδας.
1965) Το IgG anti-D (anti-RH) χορηγείται για την πρόληψη της ανοσοποίησης με RH και επομένως για την πρόληψη της ερυθροβλάτωσης του εμβρύου. Αυτή είναι μια μετάφραση της βασικής γνώσης ότι η παθητική χορήγηση ειδικού αντισώματος IgG αναστέλλει την ενεργό παραγωγή αυτού του αντισώματος.
1975) Ο George Kohler και ο Cesar Milstein αναπτύσσουν τεχνολογία υβριδώματος για παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων.
1977) Η ευλογιά δηλώνεται εξαλειμμένη μέσω του εμβολιασμού.
1982) Αναφέρεται η πρώτη αναφορά επιτυχούς χρήσης μονοκλωνικού

αντισώματος για τη θεραπεία ανθρώπινου νεοπλασματος (ειδικό για τον ασθενή αντίσωμα αντι-ειδικού τύπου για τη θεραπεία λεμφώματος B-κυττάρων).

1986) Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα, το *muromonab-CD3* (ορθοκλώνη ΟΚΤ3), εγκρίνεται από τον FDA.

1986) Το πρώτο ανθρώπινο αντίσωμα παράχθηκε με αντικατάσταση αντισώματος ποντικίου της ίδιας περιοχής

1986-2000) Οι IL-2, IFN- α , IFN- β και IFN- γ έχουν εγκρίνονται για χρήση στη θεραπεία της νεοπλασίας, της ηπατίτιδας και της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

1988-1991) Εισάγεται η μεθοδολογία για την απομόνωση αντιγόνων όγκου που αναγνωρίζονται από τα CTL: απομονώνεται το πρώτο ανθρώπινο αντιγόνο από ασθενείς με μελάνωμα που προσδιορίζεται με CTL.

1997) Το πρώτο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (δακλιζουμάμπη, *Zenarax*) εγκρίνεται από τον FDA.

1997) Εγκρίνεται το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα (*rituximab*, *Rituxan*) για τη θεραπεία της κακοήθειας.

1998) Ένα αντίσωμα έναντι του TNF- α (*infliximab*, *Remicade*), και του υποδοχέα p75 TNF που συνδέονται με το Fc του IgG1 (*etanercept*, *Enbrel*) εγκρίνεται για χρήση στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της νόσου του Crohn.

2000) Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με την τοξίνη (*gemtuzumab ozogamicin* *Mylotarg*) εγκρίνεται από τον FDA.

2002) Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με ραδιονουκλίδια (*ibritumomab tiuxetan*, *Zevalin*) εγκρίνεται από τον FDA.

2010) Το πρώτο αυτόλογο εμβόλιο καρκίνου με βάση τα κύτταρα (*sipuleucel-T*) εγκρίνεται από τον FDA για τη θεραπεία του μεταστατικού, ασυμπτωματικού καρκίνου του προστάτη σταδίου IV

2010) Πρώτη επιτυχής χρήση γονιδιακών T-κυττάρων για τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών CD19+ στον άνθρωπο, που αναφέρθηκαν από

τους *W. Qasim, H. Zhan, S. Samarasinghe κ.α*

2011) Το *Anti-CTLA-4 (ipilimumab)*, είναι ο πρώτος αναστολέας ανασταλτικού σημείου ελέγχου (ICI) που εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία του μελανώματος σταδίου IV

2012) Ανακάλυψη του συστήματος *CRISPR/Cas9*, μια απλούστερη και πιο αποτελεσματική μέθοδος επεξεργασίας γονιδιώματος, που αναφέρθηκε από το *J.A. Ntountna & E. Sarpentier*, με τους *M. Tzinék, K. Tsilínski, I. Φονφάρα, & M. Χάουερ*

2013) Πρώτη χρήση της τεχνικής *CRISPR/Cas9* σε ευκαρυωτικά κύτταρα, που αναφέρθηκαν από τον *F. Zhang*, με τους *L. Cong, F. Ran, D. Cox, S. Lin, R. Barretto, N. Habib, P. Hsu, X. Wu, W. Jiang, & I. Marraffini*

2014) Ο *James P. Allison* μελέτησε μια γνωστή πρωτεΐνη που λειτουργεί ως μέσω της αναστολής της αρνητικής ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος για τη θεραπεία του καρκίνου. [Nobel Prize goes to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation](#) » [Nanolive - A complete solution for your label-free live cell imaging](#)

2016) Μια δεύτερη κατηγορία ΜΕΘ, αντι-*PD-1 (pembrolizumab)*, εγκρίνεται για τη θεραπεία του μελανώματος

2016) Πρώτος χαρακτηρισμός του ρόλου του δένδριτικού κυττάρου *CTLA-4* στην ανοσία *Th-1*, που αναφέρθηκε από τους *M. Halpert, V. Konduri, D. Liang κ.α.*

2016) Μια τρίτη κατηγορία ΜΕΘ, *PD-L1 (atezolizumab)*, είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

2016) Πρώτη δοκιμή σε ανθρώπους της τεχνικής επεξεργασίας γονιδίων *CRISPR* για τη θεραπεία *car T-cell*

2017) Η μελέτη φάσης I/IIa ενός αναστολέα της ινδολαμίνης 2,3-διοξυγενάση (*IDO1*), ενός ενζύμου που δεν συνδέεται με τη μεμβράνη με λειτουργία αναστολέα σημείου ελέγχου, δείχνει υπόσχεση

[Immunotherapy: past, present and future | Nature Medicine](#)

[Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead \(icmtjournal.com\)](#)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η ανοσοθεραπεία λοιπόν, είναι μια μέθοδος θεραπείας που έχει σχεδιαστεί για να μεταβάλλει τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και να προκαλεί αλλαγές στην ανοσοαπόκριση σε όγκους. Ενεργοποιεί και καθοδηγεί το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος για την καταπολέμηση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Ουσιαστικά η ανοσοθεραπεία «εντοπίζει» τα καρκινικά κύτταρα ή βελτιώνει την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να τα εντοπίζει. Ως εκ τούτου, ορισμένες θεραπείες τις στοχεύουν στον καρκίνο και κάποιες στοχεύουν στα ανοσοκύτταρα.

Είναι γνωστό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα διαθέτει ένα πολύπλοκο δίκτυο διακοπών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης που απελευθερώνουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού για να καταπολεμήσουν τις ασθένειες, αλλά τα διατηρούν υπό αυστηρό έλεγχο για να μην προκαλέσουν βλάβη σε υγιή όργανα και ιστούς. Οι αναστολές του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου είναι η πιο διαδεδομένη μορφή ανοσοθεραπείας. Αυτό επιτρέπει στα φονικά T κύτταρα να επιτεθούν στον καρκίνο. Η μέθοδος αυτή φαίνεται να λειτουργεί και έχει δείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα. Όλες οι θεραπείες γίνονται ενδοφλέβια, όπως τα περισσότερα φάρμακα χημειοθεραπείας.

Άλλα ονόματα της ανοσοθεραπείας είναι «βιολογική θεραπεία», ή «θεραπεία μετατροπής βιολογικής απόκρισης». Η ανοσοθεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για τον καρκίνο. Η βιολογική θεραπεία στοχεύει και καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα χωρίς να επηρεάσει τα φυσιολογικά κύτταρα του σώματος. Με αυτόν τον τρόπο, η θεραπεία γίνεται πιο συγκεκριμένη και λιγότερο τοξική. Μια παραλλαγή ανοσοθεραπείας είναι η χρήση ειδικών ανοσορρυθμιστικών ουσιών για την τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Δύο από αυτές τις ουσίες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση για καρκίνο της ουροδόχου κύστης και προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου. Ένας άλλος τρόπος λειτουργίας της ανοσοθεραπείας είναι η χορήγηση πρωτεϊνών

του ανοσοποιητικού, δηλαδή θεραπεία κυτταροκίνων. Αυτές οι πρωτεΐνες, που ονομάζονται μετατροπείς βιολογικής αντίδρασης (BRM), αποτελούν τα περισσότερα ανοσοθεραπευτικά που χρησιμοποιούνται ή μελετώνται σήμερα.

Και είναι οι εξής:

Ιντερφερόνη

Η ιντερφερόνη είναι μια κυτοκίνη που συνήθως υπάρχει στο σώμα μας. Υπάρχουν διάφοροι τύποι ιντερφερόνων. Ο τύπος που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία του καρκίνου ονομάζεται ιντερφερόνη άλφα. Η ιντερφερόνη μπορεί να αναστείλει άμεσα τα καρκινικά κύτταρα ή μπορεί να διεγείρει άλλα κύτταρα στο ανοσοποιητικό σύστημα για να την καταπολεμήσει. Η ιντερφερόνη χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία ασθενειών, όπως λευχαιμία τριχωτών κυττάρων, μελάνωμα, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σάρκωμα Kaposi που σχετίζεται με την ηλικία. Ερευνάται επίσης η πιθανή χρήση τους στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού και του λέμφωμα μη Hodgkin.

Ιντερλευκίνη

Όπως και η ιντερφερόνη, η ιντερλευκίνη είναι επίσης μια κυτοκίνη. Η ιντερλευκίνη 2 είναι η πιο ευρέως μελετημένη ιντερλευκίνη. Λειτουργεί διεγείροντας άλλα κύτταρα στο ανοσοποιητικό σύστημα που μπορούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου των νεφρών και του μεταστατικού μελανώματος και μελετάται για τη θεραπεία διαφόρων άλλων καρκίνων.

Αυξητικοί παράγοντες

Οι αυξητικοί παράγοντες (ENY) δεν φαίνονται άμεσα στα καρκινικά κύτταρα, αλλά προάγουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων. Η χημειοθεραπεία συνήθως μειώνει τη λειτουργία του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μείωση του αριθμού αυτών των κυττάρων σας κάνει πιο ευαίσθητους σε λοιμώξεις. Οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να ανεχθούν καλύτερα τη χημειοθεραπεία και να μειώσουν την πιθανότητα μόλυνσης ή κόπωσης λόγω αναιμίας που προκαλείται από τη

χημειοθεραπεία.

Μονοκλωνικά Αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα σχεδιάζονται και κατασκευάζονται στο εργαστήριο και απευθύνονται σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Προσκολλώνται στα καρκινικά κύτταρα και μπορούν να αντιδράσουν με αυτά τα καρκινικά κύτταρα ή να χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμάκων ή ακτινοβολίας. Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών ενέκρινε δύο μονοκλωνικά αντισώματα, τη ριτουξιμάμπη (Rituxan) για τη θεραπεία υποτροπιάζοντος λεμφώματος Β-κυττάρων μη-Hodgkin και τραστουζουμάμπης (Herceptin) για χρήση κατά του μεταστατικού καρκίνου του μαστού που προκαλεί μεγάλη ποσότητα πρωτεΐνης που ονομάζεται HER -2 Επιπλέον, αναπτύσσονται και μελετώνται μονοκλωνικά αντισώματα για χρήση σε άλλους τύπους καρκίνου. Πρόκειται για λεμφώματα, λευχαιμίες, όγκους εγκεφάλου, αλλά και καρκίνους πνεύμονα, παχέος εντέρου, ορθού και προστάτη. Αλλά και σε ορισμένους συμπαγείς όγκους, όπως πνεύμονα, ήπαρ, νεφρά και ουροδόχο κύστη. Ένας άλλος τύπος ανοσοθεραπείας κυττάρων CAR-T έχει δείξει καλά αποτελέσματα σε καρκίνους του αίματος όπως η λευχαιμία, το λέμφωμα και η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη.

Εμβόλια

Οι ερευνητές εργάζονται σε εμβόλια που μπορούν να βοηθήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει τα καρκινικά κύτταρα. Σε αντίθεση με τα εμβόλια μολυσματικών ασθενειών, τα οποία χορηγούνται για την πρόληψή τους, τα εμβόλια κατά του καρκίνου χορηγούνται μόνο μετά την ανάπτυξη όγκου. Το εμβόλιο προορίζεται να βοηθήσει το σώμα να προστατεύσει τον καρκίνο και να αποτρέψει την επιστροφή του. Υπάρχουν εμβόλια που στοχεύουν ιούς που προκαλούν καρκίνο, όπως η ηπατίτιδα Β (που σχετίζεται με τον καρκίνο του ήπατος) και τα κονδυλώματα του ανθρώπινου ιού (HPV) που προκαλούν το 99% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Εάν κάποιος έχει εμβολιαστεί κατά του ιού, δεν θα μολυνθεί, οπότε οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου μειώνονται δραστικά.

Πολλές θεραπείες για τον καρκίνο, όπως η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία, έχουν εξασθενήσει το ανοσοποιητικό σύστημα και

καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα και τα λευκά αιμοσφαίρια που καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Ο κίνδυνος μόλυνσης με ανοσοθεραπεία είναι χαμηλός επειδή αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια παραμένουν ανέπαφα. Τα καρκινικά κύτταρα που αντιστέκονται στη χημειοθεραπεία ανταποκρίνονται επίσης στην ανοσοθεραπεία, καθώς τα φάρμακα προκαλούν τα Τ κύτταρα να αναγνωρίσουν και να επιτεθούν στα καρκινικά κύτταρα μέχρι να καταστραφεί ο όγκος. Δεδομένου ότι αυτά τα λεμφοκύτταρα Τ παραμένουν στο σώμα για πάντα, εάν ο καρκίνος επιστρέψει, υπάρχει ελπίδα, το ανοσοποιητικό σύστημα να το καταλάβει και να το σκοτώσει αμέσως. Για να λειτουργήσει αποτελεσματικά αυτή η θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να έχει ήδη παράγει αντικαρκινικά Τ κύτταρα, αλλά ορισμένοι καρκίνοι δεν διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα και οι ερευνητές βρήκαν άλλους τρόπους για να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο αλλάζοντας τη δομή των ανοσοκυττάρων του ασθενούς. Ως εκ τούτου, παράγονται στο εργαστήριο, εισέρχονται στο ανθρώπινο σώμα και επιτίθενται σε όγκους. Μέχρι στιγμής αυτή η μέθοδος έχει δώσει εντυπωσιακά αποτελέσματα.

Η ανοσοθεραπεία βέβαια δεν «απευθύνεται» σε όλους γύρω στο 30% των ασθενών και των ερευνητών δεν γνωρίζουν ότι όγκοι με πολλές μεταλλάξεις, όπως τα περισσότερα μελανώματα και μερικοί στερεοί όγκοι, φέρουν τα σωστά αντιγόνα και είναι ευκολότερο για το ανοσοποιητικό σύστημα να ανιχνευθούν και να καταπολεμηθούν. Οι ερευνητές σε αυτό το στάδιο δίνουν έμφαση στο μικρό περιβάλλον του όγκου, δηλαδή στη γύρω περιοχή. Ορισμένοι όγκοι έχουν χτίσει έναν τοίχο, γεγονός που καθιστά αδύνατη την είσοδο των λεμφοκυττάρων Τ, οπότε ψάχνουμε τρόπους να ξεπεράσουμε αυτό το εμπόδιο ώστε τα καρκινικά κύτταρα να έχουν πρόσβαση στα κύτταρα του ανοσοκυττάρου.

Παρόλα τα θετικά που προσφέρει η ανοσοθεραπεία υπάρχουν και παρενέργειες αυτής της θεραπείας. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων ανοσοθεραπείας θεωρούνται ήπιες έως μέτριες, αλλά περίπου το 20% των ασθενών αναφέρει δυνητικά επικίνδυνες παρενέργειες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις είναι συμπτώματα που μοιάζουν με κρουολόγημα, διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, ενώ τα προβλήματα του γαστρεντερικού και του θυρεοειδούς είναι λιγότερο συχνά. Όταν απελευθερώνονται αναστολείς σημείων ελέγχου, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να

καταπολεμήσει τον καρκίνο, αλλά η προκύπτουσα αντίδραση μπορεί να βλάψει σχεδόν οποιοδήποτε σύστημα στο σώμα. Εάν οι ασθενείς γνωρίζουν τι να περιμένουν και αναφέρουν τα συμπτώματα στον γιατρό τους εκ των προτέρων, μπορούν να αντιμετωπιστούν με επιτυχία.

Επομένως, αν και η ανοσοθεραπεία είναι ακριβή, αξίζει το κόστος γιατί παρέχει μακροπρόθεσμη επιβίωση σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε όγκους που μέχρι στιγμής θεωρούνταν ανίατοι και δεν υπήρχε άλλη θεραπεία.

[Ανοσοθεραπεία \(bestrong.org.gr\)](http://bestrong.org.gr) ,

[Ανοσοθεραπεία: Τι είναι και γιατί θεωρείται το νέο όπλο στη ... \(shape.gr\)](#)

2.2 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ανοσοθεραπεία λοιπόν, πέρα από τη θεραπεία του καρκίνου χρησιμοποιείται και στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων με την εκτεταμένη χρήση αντιγόνων. Μερικά από τα αυτοάνοσα στα όποια χρησιμοποιείται είναι: η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο διαβήτης τύπου 1, η νόσος του Graves και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Οι επιστήμονες μπορούν να στοχεύσουν επιλεκτικά κύτταρα που προκαλούν αυτοάνοσα νοσήματα και να τα κάνουν προστατευτικά έναντι ασθενειών. Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται ήδη στις αλλεργίες και είναι γνωστή ως «απευαισθητοποίηση».

Μια ομάδα ερευνητών στο πανεπιστήμιο του Μπίστολ ασχολήθηκε με αυτές τις μελέτες. Η μελέτη χρηματοδοτήθηκε από το Wellcome Trust και δημοσιεύτηκε στις 3 Σεπτεμβρίου του 2014 στο περιοδικό Nature Communications. Η ομάδα του Μπίστολ λοιπόν, διαπίστωσε ότι η χορήγηση επιθετικών τμημάτων των πρωτεϊνών οδηγεί σε διόρθωση της αυτοάνοσης απόκρισης. Το πιο σημαντικό είναι ότι η εργασία τους αποκαλύπτει ότι η αποτελεσματική θεραπεία επιτυγχάνεται με σταδιακή αύξηση της δόσης του αντιγονικού θραύσματος με ένεση. Η ανοσοθεραπεία είναι η θεραπεία κυττάρων στο ανοσοποιητικό σύστημα και ορισμένα γονίδια και πρωτεΐνες ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται για να επουλωθούν. Το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου αγνοεί τους ιστούς του, ενώ παραμένει πλήρως εξοπλισμένο για να προστατευθεί από μόλυνση. Αυτή η ανοσοθεραπευτική προσέγγιση αποφεύγει την ανάγκη για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που σχετίζονται με πολλές παρενέργειες όπως λοιμώξεις, ανάπτυξη όγκων και διαταραχές ομαλοποίησης, οι δείκτες έχουν αναπτυχθεί με τη

βοήθεια της βιοτεχνολογίας και μπορούν να μετρήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση βασισμένη στη βιοτεχνολογία στο Πανεπιστήμιο του Μπρίστολ έδωσε ελπίδα σε εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο.

Λίγο αργότερα το 2018-19 με επικεφαλής την Aimee S. Payne, δερματολόγο στο Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για τη θεραπεία της πέμφιγας, μιας αυτοάνοσης δερματικής νόσου με τροποποιημένα T κύτταρα. Στην πέμφιγα, μερικά B κύτταρα αρχίζουν να παράγουν αντισώματα που προσβάλλουν τα κύτταρα του δέρματος. Το αποτέλεσμα είναι σοβαρές φουσκάλες στο δέρμα του στόματος, του λαιμού και των γεννητικών οργάνων. Η ασθένεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με φάρμακα που «ηρεμούν» ολόκληρο το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά μπορούν να κάνουν τον ασθενή ευάλωτο σε λοιμώξεις. Η Aimee S. Payne και οι συνεργάτες της δοκίμασαν και τροποποίησαν T κύτταρα που επιτίθενται και καταστρέφουν τα ανοσοκύτταρα που παράγουν μη φυσιολογικά αντισώματα. Οι πρώτες δοκιμές αυτής της θεραπείας σε πειραματόζωα ήταν πολύ επιτυχημένες. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι τα φυσαλιδώδη χαρακτηριστικά της νόσου αποκλείστηκαν, χωρίς καμία επίδραση στο υπόλοιπο ανοσοποιητικό σύστημα. Στο παρελθόν, άλλες μελέτες προσπάθησαν ανεπιτυχώς να στοχεύσουν τα αντισώματα που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη πέμφιγα. Η Aimee S. Payne ονόμασε τα τροποποιημένα T κύτταρα που χρησιμοποίησε στην έρευνά της CAAR-T (από τη θεραπεία του καρκίνου με CAR-T). Αυτά τα κύτταρα μπορούν να πολλαπλασιαστούν, πράγμα που σημαίνει ότι τα αποτελέσματά τους είναι μακροχρόνια. Ορισμένοι επιστήμονες χρησιμοποιούν παλιές ανοσοθεραπείες ως βάση για τις προσεγγίσεις τους.

Ο David Klatzman ,για παράδειγμα, ανοσολόγος στο Πανεπιστήμιο της Σορβόνης, εξέτασε εάν οι αυτοάνοσες ασθένειες θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με χαμηλά επίπεδα ιντερλευκίνης 2 (IL-2) (ένα μόριο σηματοδότησης που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για τη θεραπεία του καρκίνου στα μέσα της δεκαετίας του 1980). Έτσι υψηλές δόσεις IL- 2 αποδείχθηκαν αποτελεσματικές σε ένα μικρό ποσοστό μεταστατικών καρκίνων, αλλά προκάλεσαν σημαντικές παρενέργειες. Η έρευνα του Klatzmann έδειξε ότι χαμηλές δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη

θεραπεία ενός ευρέος φάσματος αυτοάνοσων ασθενειών αυξάνοντας τον πληθυσμό των κυττάρων T. Τα τελευταία περιορίζουν την ανοσοαπόκριση. Σύμφωνα με τον Klatzmann, το IL-2 είναι το μόνο μόριο που ενεργοποιεί επιλεκτικά τα ρυθμιστικά T κύτταρα και οι περισσότερες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις ασθένειες είναι ανεπαρκείς σε αυτά τα κύτταρα. Αυτή η προσέγγιση δοκιμάζεται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 για μια ποικιλία αυτοάνοσων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του λύκου, του διαβήτη τύπου 1 και της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

[Το τέλος των αυτοάνοσων νοσημάτων \(emedi.gr\)](http://emedi.gr),

[Ανοσοθεραπεία: Σε Ποιες Παθήσεις Εκτός του Καρκίνου Μπορεί να Χρησιμοποιηθεί; - Γ Παθολογική Κλινική Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center \(pathologia.eu\)](#),

[Ανοσοθεραπεία και για τις αυτοάνοσες παθήσεις - Ιατρικά Νέα \(iatrikanews.gr\)](http://iatrikanews.gr)

2.3 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ στα ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η ανοσοθεραπεία, πέρα από τη θεραπεία που προσφέρει, μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσες εκδηλώσεις σε ασθενείς χωρίς ιστορικό:

- Επιπολασμός: σε 1-43% , Σπάνιες ή σοβαρές εκδηλώσεις και εμφάνιση συμπτωμάτων από εβδομάδες έως μήνες
- Μυαλγία: 20%
- Αρθρίτιδα / RA
- Μυοσίτιδα: αν υπάρχει σοβαρή εκδήλωση, τότε πιθανή διακοπή της ανοσοθεραπείας με / χωρίς πλασμαφαίρεση
- PMR
- Συμπτώματα ξηρότητας, σύνδρομο Sjogren
- Αγγειίτιδα / νεφρίτιδα - σπάνια

Μπορεί επίσης να προκαλέσει εμφάνιση ρευματικής ανοσοανεπάρκειας σε ασθενείς με ήδη αυτοάνοσα νοσήματα:

- 40-50%: έξαρση της υποκείμενης νόσου
- Συνήθως συμβαίνει τους πρώτους μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί επίσης να συμβεί μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας, (Σαρκοείδωση, Sjogren)
- Περισσότερες υποτροπές σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα από ό, τι σε

ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα . Χωρίς διαφορές σε ασθενείς με ενεργό νόσημα έναντι εκείνων σε ύφεση.

- Λιγότερα περιστατικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή στην αρχή της θεραπείας και δεν απαιτείται διακοπή της ανοσοθεραπείας.
- Ύπαρξη ενδείξεων ότι οι ασθενείς που χρειάζονται υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο της νόσου τους δεν ανταποκρίνονται καλά στην ανοσοθεραπεία. Το ιστορικό αυτοάνοσης νόσου δεν αποτελεί αντένδειξη για ανοσοθεραπεία .

Η απόφαση για αναστολή ή συνέχιση της ανοσοθεραπείας εξαρτάται από: • τη σοβαρότητα της θεραπείας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (response), • την αντίδραση του καρκίνου σε ανοσοθεραπεία και διάρκεια θεραπείας (planning), • το σχεδιασμό θεραπείας για κακοήγη όγκο(recommendations).

Δεν συνιστάται έλεγχος αυτοαντισωμάτων πριν από την έναρξη ανοσοθεραπείας. Σε περίπτωση συμπτωμάτων, θα πρέπει να γίνει ρευματολογική αξιολόγηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητη η διακοπή της ανοσοθεραπείας.

[Διαφάνεια 1 \(rheumatology-uoc.gr\)](http://rheumatology-uoc.gr)

2.4 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Οι επιστήμονες μπορούν να στοχεύσουν επιλεκτικά κύτταρα που προκαλούν αυτοάνοσα νοσήματα και να τα κάνουν προστατευτικά έναντι ασθενειών. Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται στις αλλεργίες και είναι γνωστή ως «απευαισθητοποίηση» όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Είναι αιτιώδης θεραπεία, δηλαδή αντιμετωπίζει την αιτία της αλλεργίας, που είναι η ευαισθητοποίηση του ασθενούς. Τροποποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα προς όφελος του ασθενούς και έτσι αντιμετωπίζει την αλλεργία. Ο ασθενής εκτίθεται σε αλλεργιογόνα που τον ενοχλούσαν προηγουμένως και δεν έχει συμπτώματα. Η ανοσοθεραπεία δεν έχει μακροπρόθεσμες βλαβερές συνέπειες, δηλαδή παρενέργειες που σχετίζονται με την εμφάνιση άλλων ασθενειών, ορμονικές ή εξελικτικές αλλαγές, την ανάγκη αλλαγής των καθημερινών συνηθειών (π.χ. διατροφή, άσκηση κ.λπ.). Η υποδόρια ανοσοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει ήπια τοπική αντίδραση ή ήπια αναπνευστικά συμπτώματα αμέσως μετά τον εμβολιασμό και, σε σπάνιες

περιπτώσεις, κρίση άσθματος, στη σωστή σύνθεση των εμβολίων. Στα αεροαλλεργιογόνα, η απευαισθητοποίηση των αλλεργιογόνων μπορεί να είναι ενέσιμη ή υπογλώσσια. Η ενέσιμη ανοσοθεραπεία χορηγείται από αλλεργιολόγο και όταν ο γιατρός και ο ασθενής πληρούν όλες τις προϋποθέσεις, είναι απολύτως ασφαλές. Ο ασθενής μπορεί να κάνει υπογλώσσια ανοσοθεραπεία χωρίς την παρουσία αλλεργιολόγου, αλλά ορισμένοι κανόνες πρέπει να τηρούνται. Τα αποτελέσματα των δύο μορφών απευαισθητοποίησης είναι συγκρίσιμα και η επιλογή εξαρτάται αλλά και στη θεραπεία οποιασδήποτε αντίδρασης. Από την άλλη πλευρά, η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία είναι ασφαλέστερη (μπορεί να προκαλέσει ελαφρύ κνησμό στο στόμα ή δυσφορία με μεταλλική γεύση) και, ως εκ τούτου, χορηγείται στο σπίτι.

Όσον αφορά τον ανοσοπροσδιορισμό, δημιουργήθηκε το πρώτο εμβόλιο τροποποίησης (omalizumab- Cholair™), το οποίο στοχεύει στη μείωση του επιπέδου ανοσοσφαιρίνης E (IgE) προκειμένου να αποτρέψει αποτελεσματικά τα συστήματα που οδηγούν σε ανοσοαπόκριση. Ιδέες υπάρχουν εδώ και χρόνια. Αυτή η θεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με συμβατική (τύπου ένεσης) ή υπογλώσσια θεραπεία και στοχεύει στη θεραπεία σοβαρού / σοβαρού βρογχικού άσθματος (χρόνιο βρογχικό άσθμα). Η απόφαση σχετικά με αυτήν τη θεραπεία βασίζεται σε έναν τύπο που λαμβάνει υπόψη το επίπεδο ανοσοσφαιρίνης και το βάρος του ασθενούς. Ανάλογα με την ευαισθησία του ασθενούς στην απόφραξη των αεραγωγών, μία φορά το μήνα ή δύο φορές το μήνα ανά διαστήματα ή σε διάστημα (π.χ. 6 μήνες), συνιστάται η έναρξη ασυλίας χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα στο νοσοκομείο. Η προετοιμασία του εμβολίου είναι μια χρονοβόρα διαδικασία επειδή το εμβόλιο παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χορήγηση. Ο χρόνος παρακολούθησης μετά την ένεση είναι 60 λεπτά.

Στα μειονεκτήματα είναι, ότι είναι μακροχρόνια θεραπεία. Όπως αναφέρθηκε, διαρκεί για 3-5 χρόνια, κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής θα πρέπει να εμβολιάζεται μηνιαίως (υποδόρια) ή τακτικά (3 φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα) ή κάτω από τη γλώσσα (υπογλώσσια ανοσία). Το σχέδιο ανοσοποίησης στην Ελλάδα διέπεται από πόρους (η συμμετοχή είναι παρόμοια με άλλα εμβόλια). Επιπλέον, στην υποδόρια ανοσοθεραπεία, μπορεί επίσης να καθοριστεί το κόστος μεταφοράς, ο χαμένος χρόνος

εργασίας και οι επισκέψεις σε γιατρό. Ωστόσο, το κόστος της μακροχρόνιας φαρμακευτικής αγωγής υπερβαίνει κατά πολύ το κόστος του εμβολίου μπορεί να μην έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Ο εμβολιασμός ζητείται μετά την επιλογή ασθενών που είναι ευαίσθητοι σε ορισμένες καταστάσεις, επειδή δεν είναι όλοι κατάλληλοι για αυτό. Επομένως, οι ασθενείς με πολλαπλές ευαισθησίες μπορεί να έχουν καλύτερη απόδοση από άτομα με μόνο έναν ή μερικούς ερμηνευτές. Ο κλινικός ιατρός θα αξιολογήσει τα δεδομένα, θα καθορίσει με βάση τη διάγνωση και θα επιλέξει τον συνδυασμό που είναι πιο κατάλληλος για την προετοιμασία του ασθενούς. Ωστόσο, είναι το καλύτερο όπλο για άτομα με αλλεργίες για να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους.

Εκτός από τις αλλεργίες στα μυρμήγκια και το δηλητήριο των μελισσών, χρησιμοποιείται μόνο για αλλεργικές αντιδράσεις όπως αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και αλλεργία στο άσθμα. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν εμβόλια για τροφικές αλλεργίες, ατοπική δερματίτιδα, δερματίτιδα και κνίδωση - αγγειοοίδημα

Υπάρχουν και παρενέργειες όμως. Τοπικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν στο σημείο του εμβολίου. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν συστηματικές αναφυλακτικές αντιδράσεις (μόνο υποδόριες μορφές), αλλά εάν πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις για τη διαδικασία, το ποσοστό αυτό είναι σχεδόν μηδενικό. Για το λόγο αυτό, τα εμβόλια αλλεργίας πρέπει να συνιστώνται και να κατασκευάζονται μόνο από επίσημους υπαλλήλους και αλλεργιολόγους. παρέχεται πρακτικά. Σε περίπτωση αντίφασης Σε περίπτωση που η αιτιολογική σχέση μεταξύ του αλλεργιογόνου και της νόσου δεν έχει αποδειχθεί, ή ορισμένες ασθένειες όπως ο κακοήθης όγκος, η νόσος του κολλαγόνου, ο υπερθυρεοειδισμός, η επιληψία, η σχιζοφρένεια κ.λπ., φυσικά, δεν ξεκινούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά εάν επιτευχθεί η δόση συντήρησης πριν από την εγκυμοσύνη, η θεραπεία συνήθως συνεχίζεται. Κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας, άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να ληφθούν για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων αλλεργίας. Τα εμβόλια δεν περιέχουν φάρμακα, μόνο αλλεργιογόνα, άρα δεν υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα. Για κάθε καθυστέρηση κάθε εβδομάδα, αν λοιπόν χαθεί ένα ραντεβού δηλαδή, η δόση αλλεργιογόνου μειώνεται κατά 10%. Εάν η απουσία είναι μεγαλύτερη, η επόμενη δόση είναι πιθανό να μειωθεί στο μηδέν. Είναι λοιπόν σαν να ξεκινάς από την αρχή. Η

ανοσοθεραπεία γενικά είναι ακριβή. Τα σετ ανοσοθεραπείας αλλεργιών κοστίζουν περίπου 300 ευρώ και διαρκούν 5-6 μήνες (3-4 μήνες σε υπογλώσσια μορφή).

[Ανοσοθεραπεία - Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα \(allergikos.gr\)](http://allergikos.gr) ,

[Ανοσοθεραπεία \(iatronet.gr\)](http://iatronet.gr) ,

[Ανοσοθεραπεία & Αλλεργία - Δ. Κωνσταντίνος Φ. Πεταλάς \(drpetalas.gr\)](http://drpetalas.gr)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : ΟΦΘΑΛΜΟΣ

3.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Το μάτι αποτελείται από πολλά και περίπλοκα μέρη. Το καθένα από αυτά έχει ένα σημαντικό ρόλο στην υγιή λειτουργία του ματιού.

Οφθαλμικός κόγχες

Τα μάτια βρίσκονται σε αυλακώσεις που σχηματίζονται από προστατευτικές οστικές δομές που ονομάζονται κόγχες. Οι κόγχες των ματιών περιλαμβάνουν μέρος των οστών των παρειών, του μετώπου, των κροτάφων και της μύτης. Παρότι πολλά άλλα οστά στο σώμα εξασθενούν ή λεπταίνουν με την πάροδο του χρόνου, το μάτι δεν το κάνει. Τα άνω και κάτω βλέφαρα προστατεύουν το μπροστινό μέρος των ματιών αποτρέποντας την είσοδο επιβλαβών ουσιών και την καταστροφή των ματιών κάτω από έντονο φως. Τα βλέφαρα λιπαίνουν επίσης τα μάτια κάθε φορά που ανοιγοκλείνουν. Το άνοιγμα και το κλείσιμο των βλεφάρων μπορεί να αφαιρέσει τη σκόνη, τη γύρη και άλλα ξένα αντικείμενα. Το λιπαντικό που ονομάζεται δάκρυα προέρχεται από τους δακρυϊκούς αδένες πάνω από κάθε μάτι. Τα δάκρυα ρέουν από κάθε μάτι στη μύτη μέσω ενός μικρού ανοίγματος κοντά στη συμβολή του βλεφάρου και της μύτης (δακρυϊκό σημείο).

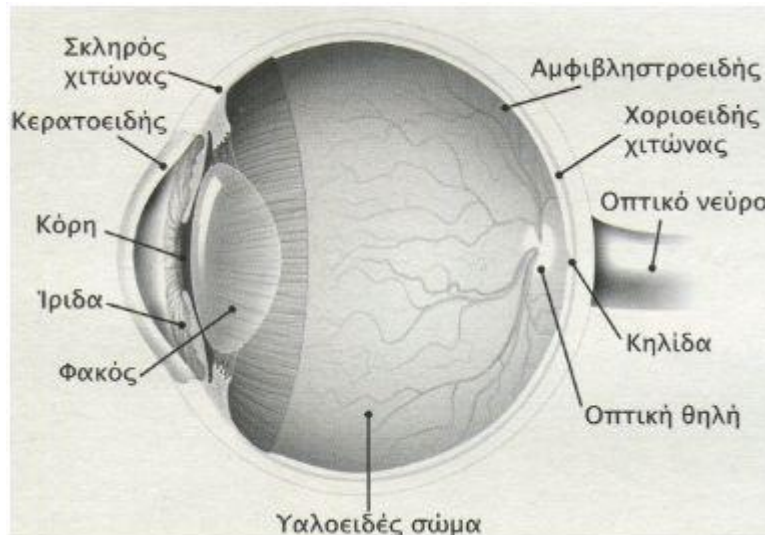
Σκληρός χιτώνας

Το λευκό του ματιού είναι ο σκληρός χιτώνας. Αυτή η σκληρή λευκή επίστρωση σχηματίζει το στρογγυλεμένο σχήμα του ματιού και προστατεύει τη λεπτή εσωτερική δομή του. Υπάρχει ένα άνοιγμα στο μπροστινό μέρος του σκληρού χιτώνα που επιτρέπει στο φως να εισέλθει στο μάτι. Μια λεπτή, υγρή διαυγής μεμβράνη, που ονομάζεται επιπεφυκότας, καλύπτει το εκτεθειμένο μέτωπο του σκληρού χιτώνα. Αυτό το στρώμα ιστού καλύπτει επίσης το εσωτερικό του βλεφάρου. Ο επιπεφυκότας βοηθά επίσης στη λίπανση των ματιών.

Κερατοειδής χιτώνας

Μπροστά στο μάτι υπάρχει ένα στρώμα διαυγούς ιστού, που

ονομάζεται κερατοειδής, που καλύπτει το άνοιγμα του σκληρού χιτώνα. Ο κερατοειδής προεξέχει από το μάτι σαν ένα μικρό εξόγκωμα. Όταν το φως εισέρχεται στο μάτι, η κυρτή επιφάνειά του διαθλά το φως, βοηθώντας στην εστίαση της εικόνα. Ο κερατοειδής παρέχει στην πραγματικότητα περίπου τα 2/3 του εστιακού σημείου του ματιού. Προστατεύει επίσης τα μάτια και είναι γεμάτο από ευαίσθητες νευρικές απολήξεις. Ακόμα κι αν ένα μικρό κομμάτι σκόνης χτυπήσει τον κερατοειδή, θα γίνει αντιληπτό.



Εικόνα 1. Ανατομικά μέρη οφθαλμού [To μάτι και η όραση - HealthyLiving.gr](http://HealthyLiving.gr)

Κόρη

Η κόρη βρίσκεται πίσω από τον κερατοειδή. Η κόρη είναι το μαύρο σημείο στο κέντρο του ματιού. Το φως περνά από τα μάτια μέσα από την κόρη.

Ίριδα

Γύρω από την κόρη είναι η ίριδα, το έγχρωμο μέρος του ματιού. Το χρώμα του προέρχεται από μια χρωστική ουσία που ονομάζεται μελανίνη στον ιστό της ίριδας. Όσο περισσότερη από αυτή την ουσία, τόσο πιο σκούρο είναι το χρώμα. Υψηλά επίπεδα αυτής της ουσίας βρίσκονται στα καστανά μάτια. Λιγότερο μπλε ή πράσινα μάτια. Η ίριδα κάνει περισσότερα από το να προσθέτει χρώμα στα μάτια σας. Περιέχει έναν δακτύλιο μυϊκών ινών που διαστέλλεται ή συστέλλεται στο μέγεθος της κόρης και ελέγχει την ποσότητα του φωτός που εισέρχεται στο μάτι. Σε έντονο φως, η ίριδα μειώνει το μέγεθος της κόρης. Όταν το φως είναι αμυδρό, η ίριδα διαστέλλει την κόρη για να μπει

περισσότερο φως και ο χώρος μεταξύ του κερατοειδούς και της ίριδας ονομάζεται πρόσθιος θάλαμος. Είναι γεμάτο με ένα διαυγές υγρό που ονομάζεται υδατοειδές υγρό, το οποίο θρέφει τον κερατοειδή και τον φακό. Απομακρύνει τις ακαθαρσίες και παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ενδοφθάλμιας πίεσης. Το υγρό παράγεται συνεχώς και κυκλοφορεί στον πρόσθιο θάλαμο πριν αποστραγγιστεί από το μάτι.

Φακός

Πίσω από την ίριδα και τον πρόσθιο θάλαμο βρίσκεται ο φακός, μια διαφανής οβάλ δομή. Ο δακτυλιοειδής μυς περιβάλλει τον φακό. Χαλαρώνοντας ή σφίγγοντας αυτόν τον μυ, αλλάζει η καμπυλότητα του φακού, έχοντας καλύτερη εστίαση. Όταν ένα αντικείμενο πλησιάζει, οι μύες συστέλλονται και ο φακός πυκνώνει. Καθώς το αντικείμενο απομακρύνεται, οι μύες χαλαρώνουν και ο φακός λεπταίνει. Αυτές οι ρυθμίσεις επιτρέπουν στον φακό να αλλάξει την ικανότητα εστίασής του. Με τα χρόνια, οι φακοί χάνουν την ελαστικότητά τους, καθιστώντας όλο και πιο δύσκολη την εστίαση σε κοντινά αντικείμενα.

Υαλοειδές σώμα

Το υαλοειδές σώμα εκτείνεται από το πίσω μέρος του φακού μέχρι τον αμφιβληστροειδή που καλύπτει το πίσω μέρος του βολβού του ματιού. Η κοιλότητα είναι γεμάτη με μια άχρωμη ουσία που μοιάζει με γέλη που ονομάζεται υαλοειδές. Το υδατοειδές υγρό στον πρόσθιο θάλαμο και το υαλοειδές διατηρεί την πίεση και το σχήμα στο μάτι. Μερικές φορές μπορεί να παρατηρηθούν μικροσκοπικές γραμμές ή ίνες να κινούνται στο οπτικό πεδίο. Αυτά είναι μικροσκοπικά υλικά που βρίσκονται σε κατά τα άλλα διαφανή γυάλινα σώματα. Αυτά είναι συχνά το αποτέλεσμα της γήρανσης, αλλά μπορεί επίσης να είναι σημάδι πιο σοβαρής οφθαλμικής νόσου.

Αμφιβληστροειδής

Ο αμφιβληστροειδής είναι ένα λεπτό στρώμα ιστού που καλύπτει το εσωτερικό πίσω τοίχωμα του βολβού του ματιού. Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από εκατομμύρια κύτταρα φωτοϋποδοχέα και νευρικές συνδέσεις που καταγράφουν εστιασμένες εικόνες του κερατοειδούς και του φακού, με

κύτταρα φωτούποδοχέα σε σχήμα ράβδων ή κώνων. Υπάρχουν περίπου 20 κύτταρα - το καθένα με ραβδία-κωνία. Τα ραβδία επιτρέπουν να βλέπετε σε χαμηλό φωτισμό και βοηθά να βλέπετε από το πλάι όταν κοιτάτε μπροστά (περιφερική όραση), αλλά δεν μπορούν να διακρίνουν τα χρώματα. Οι κώνοι τονίζουν το χρώμα, αλλά απαιτούν περισσότερο φως για να λειτουργήσουν. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο είναι δύσκολη η αναγνώριση χρωμάτων σε χαμηλό φωτισμό. Οι κώνοι βρίσκονται στο κέντρο του αμφιβληστροειδούς, κάνοντας ορατή κάθε λεπτομέρεια όταν κοιτάτε απευθείας ένα καλά φωτισμένο αντικείμενο. Το φως που πέφτει στις ράβδους και τους κώνους προκαλεί μια χημική αντίδραση. Αυτό με τη σειρά του παράγει ηλεκτρικά σήματα που ταξιδεύουν πίσω μέσω του οπτικού νεύρου στον οπτικό φλοιό, το τμήμα του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνο για την όραση. Το εξωτερικό μέρος του αμφιβληστροειδούς τρέφεται από ένα στρώμα αρτηριών και φλεβών που ονομάζονται χοριοειδής χιτώνας, που βρίσκεται μεταξύ του αμφιβληστροειδούς και του σκληρού χιτώνα. Το εξωτερικό μέρος του αμφιβληστροειδούς τρέφεται από τα αιμοφόρα αγγεία του.

Ωχρά κηλίδα- Βοθρίο

Στο κέντρο του αμφιβληστροειδούς βρίσκεται η κηλίδα, μια μικρή περιοχή από πυκνά γεμάτα κωνικά κύτταρα. Αυτό το σημείο παρέχει ένα κεντρικό οπτικό πεδίο, επιτρέποντάς σας να βλέπετε μικρές λεπτομέρειες. Μια μικρή «κοίλανση» στο κέντρο της κηλίδας, που ονομάζεται βοθρίο, περιέχει μόνο κωνία που παρέχουν την πιο καθαρή εικόνα.

Οπτικό νεύρο

Οι οπτικές πληροφορίες που συλλέγονται από τον αμφιβληστροειδή ταξιδεύουν κατά μήκος των νευρικών ινών στο οπτικό νεύρο, ένα σύμπλεγμα περισσότερων από ένα εκατομμύριο νευρικών ινών που συνδέει το πίσω μέρος του αμφιβληστροειδούς με τον εγκέφαλο. Το οπτικό νεύρο λειτουργεί ως καλώδιο επικοινωνίας μεταξύ του ματιού και του εγκεφάλου

Μύες των ματιών

6 μύες σε κάθε μάτι συνδέονται με τον σκληρό χιτώνα, επιτρέποντάς τη κίνηση στα μάτια και την οπτική εικόνα αντικείμενων χωρίς να χρειάζεται

περιστροφή της κεφαλής. Αυτοί οι μύες των ματιών λειτουργούν ανεξάρτητα ή μαζί για να επιτρέψουν την μετακίνηση της όρασης αριστερά, δεξιά, πάνω, κάτω, γύρω και διαγώνια. Ο εγκέφαλος συντονίζει αυτούς τους μύες έτσι ώστε και τα δύο μάτια να κινούνται με τον ίδιο τρόπο.

[Ανατομία - Φυσιολογία του οφθαλμού - Παπαδέδες Γιώργος - Χειρουργός Οφθαλμίατρος - Πόρτο Ράφτη - Νίκαια \(eyespecialist.gr\)](#) ,
[Ανατομία του ματιού | ofthalmologiko.gr](#) ,
[Το μάτι και η όραση - HealthyLiving.gr](#)

3.2 ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΡΗ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ

3.2.1 ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑΣ- ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ

Ο επιπεφυκότας είναι μια λεπτή μεμβράνη που καλύπτει τον εξωτερικό βολβό του ματιού (το λευκό μέρος του ματιού) και το εσωτερικό βλέφαρο και έχει αρκετά λεπτά αιμοφόρα αγγεία. Η βλέννα παράγεται από τον επιπεφυκότα που λιπαίνει την επιφάνεια του ματιού. Η πιο κοινή νόσος του επιπεφυκότα είναι η επιπεφυκίτιδα, η οποία εμφανίζεται μετά από ερεθισμό ή φλεγμονή του επιπεφυκότα. Τα πιο κοινά συμπτώματα της επιπεφυκίτιδας είναι: αίσθηση ξένου σώματος στο μάτι, μυρμήγκιασμα, κνησμός, ερυθρότητα (ερεθισμός), πόνος και σχηματισμός διαφορετικών εκκρίσεων (κίτρινες, λευκές κ.λπ.) ανάλογα με το σχήμα. Παρότι οι αιτίες της επιπεφυκίτιδας είναι πολλές, οι πιο σημαντικές και κοινές αιτίες παρατίθενται παρακάτω:

Απλός βακτηριακός επιπεφυκότας: Πρόκειται για μια πολύ συχνή επιπεφυκίτιδα και τα πιο κοινά παθογόνα είναι διαφορετικές μορφές σταφυλόκοκκου ή στρεπτόκοκκου. Είναι συχνό να προσβάλλονται και τα δύο μάτια, μερικές φορές όμως μόνο το ένα, μια μέρα ή νωρίτερα από το άλλο. Η λοίμωξη είναι συνήθως οξεία και συνοδεύεται από κοκκίνισμα των ματιών, «αίσθημα καύσου» ή «άμμου» στα μάτια και εκκρίσεις. Τα βλέφαρα κολλάνε μεταξύ τους το πρωί και είναι δύσκολο να ανοιγοκλείνουν το βράδυ λόγω της συσσώρευσης εκκρίσεων (γαργαλητό). Η υποχώρηση της επιπεφυκίτιδας μπορεί να γίνει μέσα σε 10 με 14 μέρες εάν αφαιρεθεί το εξίδρωμα. Διαφορετικά, η απλή επιπεφυκίτιδα με ιογενή επιπεφυκίτιδα αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικές σταγόνες και αλοιφές: αυτή είναι μια κοινή μορφή

επιπεφυκίτιδας και προσβάλλονται και τα δύο μάτια στο 60% των περιπτώσεων. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόκκινα μάτια, εκκρίσεις, κακουχία και φωτοφοβία. Εκτός από τα παραπάνω συμπτώματα, ορισμένοι ιοί έχουν συνδεθεί με φλεγμονή των αεραγωγών όπως η φαρυγγίτιδα ή η ρινική καταρροή, ειδικά στα παιδιά. Η θεραπεία εξαρτάται από τον ιό και συνταγογραφείται από οφθαλμίατρο.

Ξηρά επιπεφυκίτιδα: σχετίζεται με ξηροφθαλμία, δηλαδή έλλειψη υδατικού συστατικού των δακρύων.

Αλλεργική επιπεφυκίτιδα: για παράδειγμα, η εποχιακή αλλεργική επιπεφυκίτιδα είναι μια κοινή αλλεργική αντίδραση που προκαλείται από αλλεργιογόνα στον αέρα όπως σκόνη, γύρη, τρίχες, φτερά κ.λπ. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ερυθρότητα, κνησμό και δακρύρροια. Αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή.

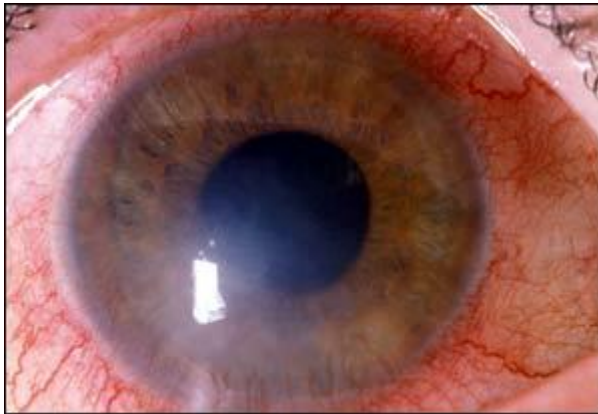
<https://www.diavgia.eu/content/125/epipefykotas>

3.2.2 ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ – ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ

Η κερατίτιδα είναι η φλεγμονή του κερατοειδούς. Ο κερατοειδής είναι το διαφανές φιλμ στο μπροστινό μέρος του ματιού που διαθλά το φως που εισέρχεται στο μάτι. Η κερατίτιδα μπορεί να προκαλέσει πόνο στα μάτια και να επηρεάσει προσωρινά την όραση. Μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις θα προκαλέσει επιπλοκές και θα προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη στην όραση. Η κερατίτιδα μπορεί να προκληθεί από βακτηριακές, ιογενείς ή παρασιτικές λοιμώξεις. Ιοί όπως ο ιός του απλού έρπητα ή ο έρπητος ζωστήρας. Η μη λοιμώδης κερατίτιδα μπορεί να προκληθεί από ήπιο τραυματισμό ή μακροχρόνια χρήση φακών επαφής. Επίσης να προκληθεί από χημικά της πισίνας. Το χλώριο και οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στις πισίνες μπορεί να ερεθίσουν την επιφάνεια του κερατοειδούς και να προκαλέσουν προσωρινή κερατίτιδα. Ακόμη από υπεριώδης ακτινοβολία, για παράδειγμα, οι συγκολλητές και άλλοι άνθρωποι που εκτίθενται σε ισχυρό φως έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κερατίτιδα.

Τα συμπτώματα της κερατίτιδας είναι : κόκκινα μάτια, αίσθηση ξένου σώματος, ευαισθησία στο φως, θολή όραση, πόνος στα μάτια, δυσκολία στο

άνοιγμα των βλεφάρων (λόγω ενόχλησης και πόνου), σοβαρή δακρύρροια.



Εικόνα 2. Απλή κερατίτιδα **3.** Ερπητική κερατίτιδα [Κερατίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)

Η διάγνωση της κερατίτιδας γίνεται από οφθαλμίατρο, μετά από συλλογή ιατρικού ιστορικού και αξιολόγηση συμπτωμάτων. Από την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία (μικροσκόπιο υψηλής ισχύος), μπορεί να γίνει γνωστή η κλινική εικόνα του ματιού. Συγκεκριμένα, ο οφθαλμίατρος ή ο οπτομέτρης θα μετρήσει την όραση του ματιού και στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσει ειδικές χρωστικές, φώτα και μεγεθύνσεις στη σχισμοειδή λυχνία για να ελέγξει την κατάσταση του κερατοειδούς. Εάν ο οφθαλμίατρος υποψιάζεται ότι η μόλυνση είναι η αιτία της κερατίτιδας, μπορεί να ζητήσει καλλιέργεια δείγματος κερατοειδούς για να προσδιορίσει το βακτήριο, τον ιό ή το παράσιτο που μολύνει τον κερατοειδή. Εξαρτάται γενικά από τον τύπο του κερατοειδούς και την αντίστοιχη θεραπεία. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο είναι συνήθως καλό να καλλιεργείται ένα δείγμα που έχει ληφθεί από τον κερατοειδή. Αν πρόκειται για ήπια κερατίτιδα, δεν απαιτείται ειδική θεραπεία. Μπορεί απλά να αντιμετωπιστεί με αντιβιοτική αλοιφή, η οποία επίσης βοηθά στη μείωση της αίσθησης ξένου σώματος. Εάν η κερατίτιδα προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα ή του έρπη ζωστήρα, τότε ο γιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει αντιϊκές οφθαλμικές σταγόνες ή από του στόματος αντιϊκά φάρμακα. Διαφορετικά, εάν η κερατίτιδα προκαλείται από βακτήρια, τότε θα πρέπει να δοθούν αντιβιοτικές σταγόνες. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της κερατίτιδας, οι αντιβιοτικές οφθαλμικές σταγόνες μπορούν να συνδυαστούν με από του στόματος αντιβιοτικά ή οφθαλμικές αλοιφές.

[Κερατίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)

3.2.3 ΡΑΓΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ – ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

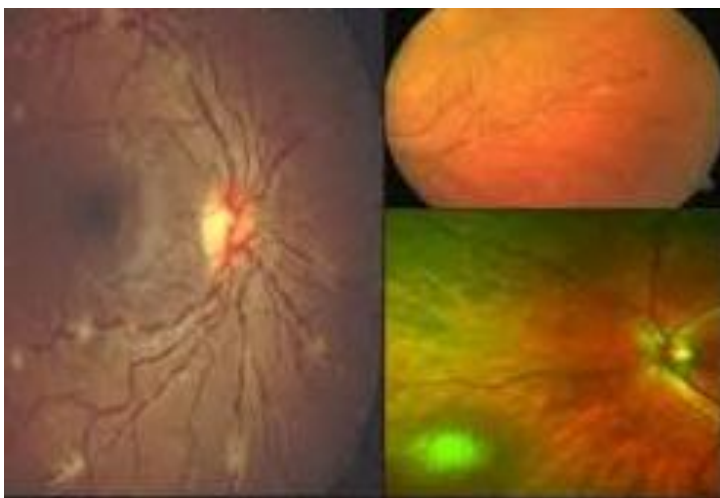
Η ραγοειδίτιδα είναι φλεγμονή του ραγοειδή χιτώνα (το μεσαίο στρώμα του ματιού). Όταν το μάτι έχει ραγοειδίτιδα, το τρίχωμα είναι κόκκινο και εμφανίζει οίδημα (πρήξιμο). Η ραγοειδίτιδα μπορεί να επηρεάσει ζωτικούς ιστούς του ματιού και να προκαλέσει μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης. Μπορεί να εμφανιστεί άλλοτε στο ένα μάτι, άλλοτε και στα δυο.

Ο ραγοειδής χιτώνας χωρίζεται σε 3 μέρη-δομή:

- I. Ίριδα: το χρωματιστό μέρος του μπροστινού μέρους του ματιού
- II. Ακτινικό σώμα: Μια δομή που βοηθά την εστίαση του φακού.
- III. Χοριοειδής: Τα αιμοφόρα αγγεία που παρέχουν όλα τα θρεπτικά συστατικά στον αμφιβληστροειδή.

Όσον αφορά τα είδη της ραγοειδίτιδας, ο τύπος της ραγοειδίτιδας εξαρτάται από τη θέση της φλεγμονής. Συγκεκριμένα, η ραγοειδίτιδα χωρίζεται σε:

- I. Πρόσθια ραγοειδίτιδα: Φλεγμονή στο μπροστινό μέρος του ματιού.
- II. Ενδιάμεση ραγοειδίτιδα: Περιλαμβάνει φλεγμονή του ακτινικού σώματος.
- III. Οπίσθια ραγοειδίτιδα: Φλεγμονή που επηρεάζει το πίσω μέρος του ματιού.
- IV. Πανουβίτιδα: Φλεγμονή που περιλαμβάνει πρόσθιες, ενδιάμεσες και οπίσθιες ραγοειδείς δομές.



Εικόνα 4. Οπίσθια ραγοειδίτιδα [Ραγοειδίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)



Εικόνα 5. Πρόσθια ραγοειδίτιδα [Ραγοειδίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)

Η ραγοειδίτιδα συνήθως σχετίζεται με:

- I. Τραυματισμός του ματιού
- II. Συστηματική φλεγμονή ή αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και ψωρίαση
- III. Λοιμώξεις, όπως ο ιός του έρπητα, η σύφιλη ή η τοξοπλάσμωση.

Και τα συμπτώματά της είναι:

- I. Θολή όραση
- II. Ευαισθησία στο φως
- III. κόκκινα μάτια
- IV. πόνος
- V. μυωπίες (μύγες)

Για να διαγνωστεί η ραγοειδίτιδα, είναι αναγκαία η λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς και της γενικής υγείας του.

Στη συνέχεια, η προσεκτική εξέταση των ματιών του ασθενή στη σχισμοειδή λυχνία για την παρατήρηση κλινικών συμπτωμάτων της ραγοειδίτιδας. Καλή είναι και η υποβολή σε μια σειρά εξετάσεων, επειδή η ραγοειδίτιδα σχετίζεται με άλλες ασθένειες. Αυτές οι εξετάσεις μπορεί να είναι μικροβιολογικές, αιματολογικές ή ακόμη και ανοσολογικές. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτούνται απεικονιστικές εξετάσεις όπως

ακτινογραφίες.

Η θεραπεία της φλεγμονής της ραγοειδίτιδας αντιμετωπίζεται με οφθαλμικές σταγόνες. Συνήθως χορηγείται κορτιζόνη, η οποία μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μυδριατικές οφθαλμικές σταγόνες, οι οποίες ανακουφίζουν τον πόνο. Εάν η ραγοειδίτιδα επιμένει, μπορεί επίσης να χορηγηθούν από του στόματος (ανοσοκατασταλτικά) χάπια, αντιβιοτικά ή αντιιικά φάρμακα.

[Ραγοειδίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)

3.2.4 ΒΛΕΦΑΡΟ – ΒΛΕΦΑΡΙΤΙΔΑ

Η βλεφαρίτιδα είναι μια σχετικά συχνή φλεγμονή που επηρεάζει την άκρη του βλεφάρου. Επηρεάζει τη ρίζα των βλεφαρίδων ή την περιοχή πίσω από τις βλεφαρίδες. Στην «οπίσθια βλεφαρίτιδα», οι μείβομιοι αδένες εκκρίνουν λιπαρές ουσίες που υποστηρίζουν την έκκριση δακρύων, η οποία οδηγεί σε μια κρεμώδη έκκριση πίσω από τις βλεφαρίδες. Τα ακόλουθα συμπτώματα και σημεία είναι κοινά: ερυθρότητα και κνησμός των βλεφάρων, ο ερεθισμός και συμπτώματα ξηροφθαλμίας, υπεραντανακλαστικό σχίσιμο, σχηματισμός κύστεων στα βλέφαρα, απώλεια βλεφαρίδων και βαθουλώματα στα χείλη των βλεφάρων.



Εικόνα 6. Βλεφαρίτιδα [Βλεφαρίτιδα | drkalantzis.gr](http://drkalantzis.gr)

Η βλεφαρίτιδα είναι μια κλινική διάγνωση, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις, ειδικά εάν επηρεάζεται μόνο το ένα βλέφαρο και η διάγνωση είναι ύποπτη, μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση για να αποκλειστούν όγκοι που σπάνια μοιάζουν με βλεφαρίτιδα. Η υγιεινή των βλεφάρων είναι απαραίτητη και πρέπει να γίνεται πρωί και βράδυ για δύο έως τρεις

εβδομάδες και έπειτα για μια, το λιγότερο, φορά την ημέρα επ' αόριστον για τον έλεγχο της φλεγμονής. Η αποτελεσματική υγιεινή των βλεφάρων απαιτεί 4 βήματα: ζεστές κομπρέσες, μασάζ, υγιεινή, θεραπεία με αντιβιοτικά.

[Βλεφαρίδα | drkalantzis.gr](http://drkalantzis.gr)

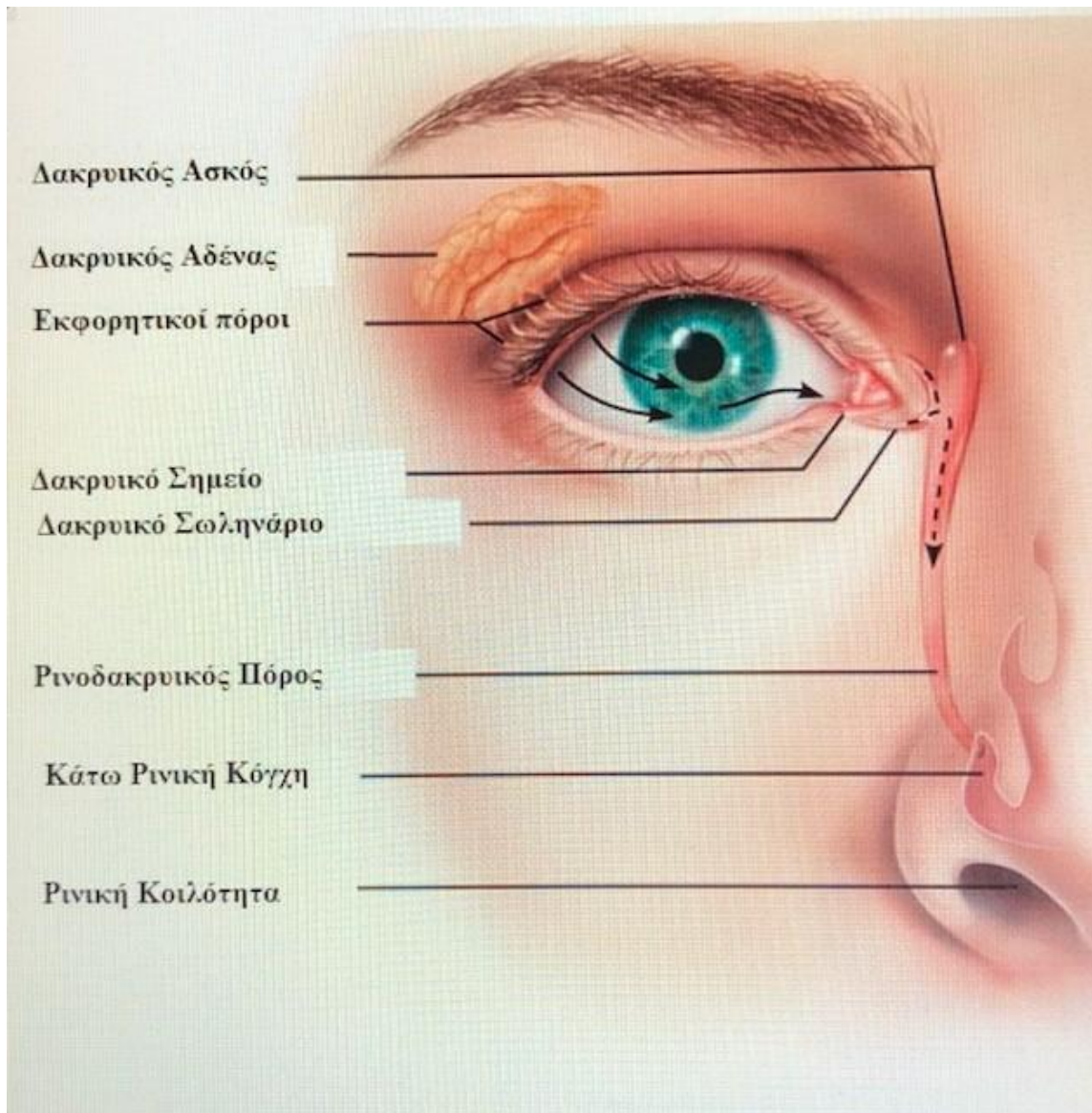
3.2.5 ΞΗΡΟΦΘΑΛΜΙΑ

Η ξηροφθαλμία είναι μια συχνή πάθηση που μπορεί να προκαλέσει κνησμό, κάψιμο, ξένα σώματα, διαλείπουσα θολή όραση ακόμα και διπλωπία. Η ερυθρότητα και ο ερεθισμός των ματιών συνήθως οφείλονται σε μειωμένη έκκριση δακρύων ή κακή ποιότητα δακρύων.



Εικόνα 7. Ξηροφθαλμία [Ξηροφθαλμία | drkalantzis.gr](http://drkalantzis.gr)

Το δακρυϊκό φιλμ αποτελείται από τρία στρώματα: ένα παχύρρευστο στρώμα βλέννας, ένα μεσαίο στρώμα φυσιολογικού ορού και ένα εξωτερικό στρώμα λίπους. Αυτό αποτρέπει την εξάτμιση των δακρύων. Τα δάκρυα παράγονται κυρίως στους δακρυϊκούς αδένες που βρίσκονται κάτω από τον οφθαλμικό κόγχο, κάτω από τα φρύδια. Τα δάκρυα ρέουν προς τη μύτη μέσα από τις μικρές τρύπες (δακρυϊκά σημεία) στα βλέφαρα προς τον έσω κανθό.



Εικόνα 8. Δακρυϊκό σύστημα [Ξηροφθαλμία | drkalantzis.gr](http://ξηροφθαλμία.drkalantzis.gr)

Προβλήματα με τα βλέφαρα μπορεί να επηρεάσουν το δακρυϊκό φιλμ και να το εμποδίσουν να λειτουργήσει σωστά. Το δακρυϊκό φιλμ είναι επίσης μια σημαντική περιοχή εστίασης του ματιού. Οτιδήποτε κάνει το δακρυϊκό φιλμ μη φυσιολογικό ή ασταθές μπορεί να προκαλέσει προβλήματα εστίασης. Για παράδειγμα, θολή όραση κατά την εστίαση ύστερα από 10-20 λεπτά συνεχούς ανάγνωσης. Παραδόξως, το υπερβολικό δάκρυ είναι ένα κοινό σύμπτωμα της ξηροφθαλμίας. Αυτό το συμβάν συμβαίνει αντανακλαστικά λόγω ερεθισμού που προκαλείται από αλλαγές στα τρία στρώματα του δακρυϊκού φιλμ.

Μερικές καταστάσεις που επιδεινώνουν την ξηροφθαλμία είναι: ξηρό ή

ζεστό κλίμα, σκόνη, βρωμιά, μάσκα και ρύπανση, γυναίκες στην εμμηνόπαυση. Αλλά και ορισμένα φάρμακα, όπως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, τα αντιισταμινικά και ορισμένα αντικαταθλιπτικά. Επιπλέον, άτομα των οποίων τα βλέφαρα δεν μπορούν να κλείσουν εντελώς όταν ανοιγοκλείνουν. Άνθρωποι που διαβάζουν πολύ (η εργασία σε υπολογιστή για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι πιθανό να προκαλέσει τα συμπτώματα της ξηροφθαλμίας) .

Όσον αφορά τη θεραπεία, εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τις ανάγκες του ασθενούς. Γίνεται με χρήση τεχνητών δακρύων ή παρόμοιας γέλης ή και πώματα σιλικόνης (punctal plugs) για μπλοκάρισμα του δακρυϊκού σημείου, έτσι ώστε τα δάκρυα να μπορούν να συγκρατηθούν για να μειωθεί η ξηροφθαλμία. Αλλιώς μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση για τη διόρθωση της θέσης των βλεφάρων. Τέλος, για σοβαρή ξηροφθαλμία, μπορεί να χορηγηθούν οφθαλμικές σταγόνες κυκλοσπορίνης ή αυτόλογος ορός.

[Ξηροφθαλμία | drkalantzis.gr](http://drkalantzis.gr)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο : ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

4.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ

4.1.1 ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΟΓΚΟΣ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ

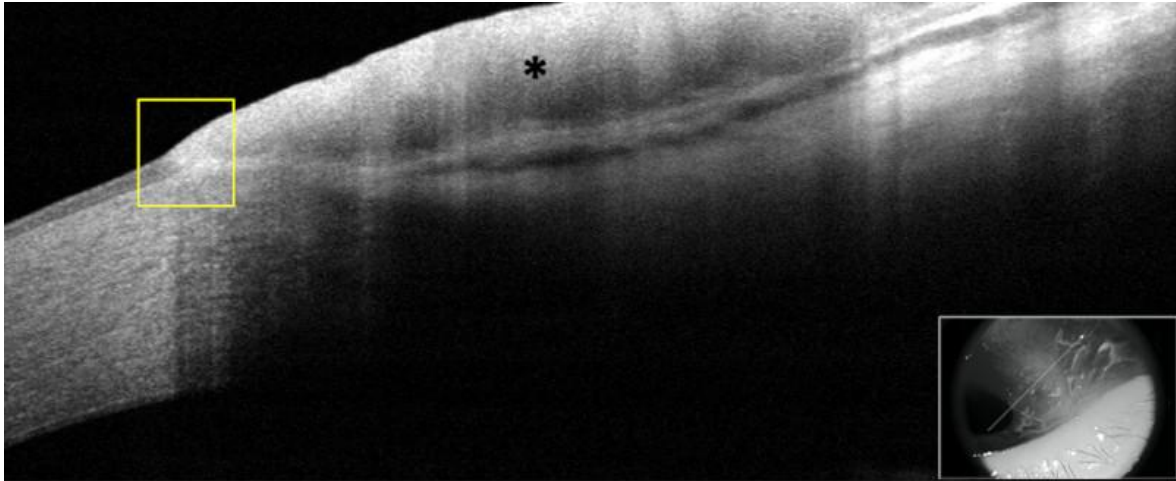
Μια ακόμη οφθαλμική βλάβη, που αντιμετωπίζεται με ανοσοθεραπεία, είναι ο πλακώδης όγκος του επιπεφυκότα. Ο οποίος μπορεί να υποτροπιάσει επανειλημμένα . Μέχρι πρόσφατα η θεραπεία του αποτελούταν από επαναλαμβανόμενες χειρουργικές εκκρίσεις, fulguration, κρυοθεραπεία και εντοπισμένες εφαρμογές της Thiotera. Πολλές φορές η βλάβη μπορεί να είναι και 1 cm διαμέτρου. Παρ' όλα αυτά οι προαναφερθείσες θεραπευτικές μεθόδους δεν είχαν τα επιθυμητά αποτελέσματα και ήρθε η ανοσοθεραπεία να φέρει τη λύση. Η θεραπεία ανοσοθεραπείας χρησιμοποιεί το ανοσολογικό ανοσοενισχυτικό DNCB (δινιτροχλωροβενζόλιο). Ο ασθενής ευαισθητοποιείται συστηματικά στην DNCB εφαρμόζοντας 2.000 μικροποσότητας αυτού του παράγοντα στο δέρμα του αντιβραχίου του. Η καθυστερημένη υπερευαισθησία στο DNCB επιβεβαιώθηκε με in vitro δοκιμή των λεμφοκυττάρων για την ικανότητά τους να παράγουν ανασταλτικό παράγοντα μετανάστευσης (MIF) ως απάντηση στην DNCB. Η επακόλουθη εντοπισμένη εφαρμογή του DNCB στον πλακώδη θηλασμού επιθηλιακού όγκου του επιπεφυκότα και του καναλιού του, έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία παλινδρόμηση της βλάβης και την αποφυγή υποτροπής κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης τριών ετών.

[Immunotherapy with dinitrochlorobenzene \(DNCB\) for recurrent squamous cell tumor of conjunctiva. \(nih.gov\)](#)

4.1.2 ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ

Μια ασθένεια του οφθαλμού που επιδέχεται θεραπεία ανοσοθεραπείας είναι η Νεοπλασία του πλακώδους επιθηλίου της οφθαλμικής επιφάνειας (OSSN), που είναι όγκος του επιπεφυκότα που κάνει σπάνια μεταστάσεις .



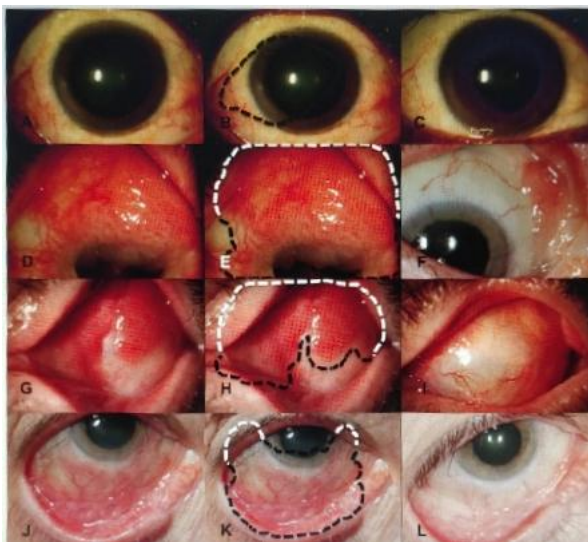


Εικόνα 9-10. Ασθενής με Θηλωματώδη Νεοπλασία Οφθαλμικής Επιφάνειας με Χαρακτηριστική Εικόνα στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) Προσθίου Ημιμορίου (αστερίσκος: επιθηλιακός όγκος, τετράγωνο: απότομη μετάβαση από το υγιές επιθήλιο) [Σωτηρία Παλιούρα | Νεοπλασία Πλακώδους Επιθηλίου Οφθαλμικής Επιφάνειας \(sotiriapalioura.gr\)](http://www.sotiriapalioura.gr)

Σε μια ερευνά ανοσοθεραπείας του ,συμμετείχαν δεκαοκτώ ασθενείς με γιγάντιο OSSN και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπική IFNα2b ένεση. Το μέγεθος του όγκου μετρήθηκε με τη μεγαλύτερη γραμμική διάμετρο και από την επιφάνεια. Δεκαοκτώ (18) Τέτοιες μετρήσεις καθοδήγησαν το αρχικό σχέδιο θεραπείας και γίνονταν σε κάθε επίσκεψη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου. Μια πλήρης μείωση ταξινομήθηκε ως ανοσοθεραπεία και μια μερική μείωση ταξινομήθηκε ως ανοσοκαταστολή. Η επανεμφάνιση του όγκου στην αρχική θέση ή κοντά στο σημείο αυτό θεωρήθηκε υποτροπή. Οποιοδήποτε OSSN εμφανιζόταν σε απόσταση μικρότερη των 10 χιλιοστών από την αρχική βλάβη σημειώθηκε ως νέος όγκος. Η όραση ορίστηκε ως σταθερή εάν η διαφορά γραμμών στο διάγραμμα οπτικής οξύτητας Snellen ήταν μικρότερη του 3 και η απώλεια όρασης ήταν μειωμένη περισσότερο ή ίσο με 3 γραμμές. Η IFNα2b πέτυχε πλήρη έλεγχο του όγκου (ανοσοθεραπεία) σε 13 μάτια και μερικό έλεγχο του όγκου με μείωση μεγέθους (ανοσοκαταστολή) σε 5 μάτια. Η τοπική IFNα2b μόνη της παρείχε πλήρη ανοσοθεραπεία σε 7 μάτια για διάστημα 5 μήνες και 74% ανοσοκαταστολή σε 5 μάτια ,επιτρέποντας επακόλουθη χειρουργική εκτομή , φωτοδυναμική θεραπεία ή κρυοθεραπεία για τον έλεγχο του όγκου. Η έγχυση

μόνο της IFNa2b παρείχε πλήρη έλεγχο του OSSN του γιγαντιαίου ταρσού του επιπεφυκότα για μια περίοδο του ενός μήνα. Ένας συνδυασμός τοπικής και ενέσιμης IFNa2b επέλυσε πλήρως τους μεγαλύτερους όγκους σε μια περίοδο 6 μηνών. Οι επιπλοκές από την IFNa2b περιελάμβαναν παροδικά συμπτώματα που έμοιαζαν με γρίπη, ελάττωμα του επιθηλίου του κερατοειδούς και υπεραϊμία του επιπεφυκότα. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 11 μηνών, δεν υπήρξαν υποτροπές όγκου, αλλά εμφανίστηκαν 2 νέοι όγκοι σε σημείο μακριά από τον αρχικό όγκο, που απαιτούσαν χειρουργική επέμβαση.

Συμπερασματικά λοιπόν, στο 72% των OSSN, η IFNa2b πέτυχε πλήρη έλεγχο (ανοσοθεραπεία). και υπήρξε μείωση του μεγέθους (ανοσοκαταστολή) στο 28% των γιγάντων OSSN.



Εικόνα 11 :Λεπτή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του επιπεφυκότα που περιλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα των άκρων (μαύρη διακεκομμένη γραμμή) σε μονοφθαλμικό ασθενή σε μονόφθαλμο ασθενή πριν από τη θεραπεία (**A, B**) και μετά από 4 μήνες ανοσοθεραπείας με τοπική ιντερφερόνη alpha-2b (IFNa2b :**C**). Εκτεταμένο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) το οποίο περιλαμβάνει ολόκληρο τον άνω βολβικό επιπεφυκότα (μαύρη διακεκομμένη γραμμή) από τον κερατοειδή έως τον ταρσικό επιπεφυκότα (λευκή διακεκομμένη γραμμή) πριν από τη θεραπεία (**D, E**) και μετά από 3 μήνες ανοσοθεραπείας τοπικής IFN2b (**F**). Διάχυτο, παχύρρευστο SCC σε

ανοφθαλμική κόγχη πριν από τη θεραπεία(**G, H**) και μετά από 6 μήνες.

[Giant Ocular Surface Squamous Neoplasia Managed with Interferon Alpha-2b as Immunotherapy or Immunoreduction - ScienceDirect](#)

4.1.3 ΛΕΜΦΩΜΑ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ

Έρευνα έγινε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συστηματικής ανοσοθεραπείας ριτουξιμάμπης στη διαχείριση των πρωτογενών οφθαλμικών λεμφωμάτων (OAL).

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 27-85 (Μ.Ο, 55) ετών. Εννέα ασθενείς (90%) παρουσίασαν μονόπλευρη και ένας (10%) αμφοτερόπλευρη προσβολή του επιπεφυκότα. Ο οφθαλμικός κόγχος προσβλήθηκε σε 4 ασθενείς (40%), ένας εκ των οποίων είχε επίσης συμμετοχή του χοριοειδούς (10%). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε συστηματική συμμετοχή κατά την αρχική παρουσίαση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 7 κύκλους (εύρος 6-8) συστηματικής ανοσοθεραπείας. Μετά από ενδιάμεση παρακολούθηση 31 μηνών (εύρος, 10-61 μήνες), επιτεύχθηκε σε 4 οφθαλμούς πλήρης ανταπόκριση χωρίς υποτροπή (36%) με μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη. Δεν παρατηρήθηκαν συστηματικές ή οφθαλμικές παρενέργειες σε κανέναν ασθενή. Βέβαια, απαιτήθηκε πρόσθετη ακτινοθεραπεία σε 6 ασθενείς (7 μάτια, 64%) με μερική ανταπόκριση ή υποτροπή.

Στο ένα τρίτο περίπου των ματιών μετά από συστηματική μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη παρατηρήθηκε πλήρης παλινδρόμηση των πρωτοπαθών OAL χωρίς υποτροπή. Απαιτήθηκε και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία στα υπόλοιπα δύο τρίτα των περιπτώσεων για την επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης. Έτσι, συμπεραίνουμε, λαμβάνοντας υπόψη την ισορροπία μεταξύ του υψηλού ποσοστού τοπικού ελέγχου και των πιθανών οφθαλμικών επιπλοκών της ακτινοθεραπείας, η συστηματική ριτουξιμάμπη μπορεί να θεωρηθεί ως μια πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση της πρωτοπαθούς OAL.

[Systemic Rituximab Immunotherapy in the Management of Primary Ocular Adnexal Lymphoma: Single Institution Experience: Current Eye Research: Vol 40, No 8 \(tandfonline.com\)](#)

4.2 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΟΦΘΑΛΜΩΝ

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιείται σπάνια για τη θεραπεία του καρκίνου των ματιών. Όπως έχει αναφερθεί πολλές φορές παραπάνω είναι ένας τύπος θεραπείας που χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα για να βοηθήσει στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Ο καρκίνος, και μερικές θεραπείες για τον καρκίνο, μπορεί να αποδυναμώσουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Μερικές φορές το ανοσοποιητικό σύστημα δεν αναγνωρίζει τα καρκινικά κύτταρα ως διαφορετικά, ή ξένα, και έτσι δεν λειτουργεί για να τα καταστρέψει. Η ανοσοθεραπεία ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα για να το βοηθήσει να αναγνωρίσει και να καταπολεμήσει τα καρκινικά κύτταρα.

Με την εφαρμογή ανοσοθεραπείας:

- καταστρέφονται τα καρκινικά κύτταρα των ματιών
- ενισχύεται το ανοσοποιητικό σύστημα
 - σταματάει η ανάπτυξη και η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων στα
 - για να επιλεγεί η ανοσοθεραπεία, η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης θα εξετάσει τις προσωπικές του ανάγκες για να σχεδιάσει τα φάρμακα, τις δόσεις και τα χρονοδιαγράμματα της θεραπείας.

[Immunotherapy for eye cancer | Canadian Cancer Society](#)

4.2.1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Σε μια έρευνα μεταστατικού μελανώματος, μελάνωμα υποβλήθηκε σε θεραπεία με TIL συν ιντερλευκίνη-2 (IL-2) μετά από ένα θεραπευτικό σχήμα λεμφογραφικής εξάντλησης κυκλοφωσφαμίδης και φλουδαραβίνης για μεταστατικό μελάνωμα, το οποίο οδήγησε σε μακροχρόνια και πλήρη ύφεση. Ο ασθενής εμφάνισε αμφοτερόπλευρη ραγοειδίτιδα, απώλεια ακοής, λεύκη, πολιομυελίτιδα και αλωπεκία, που απαιτούσαν τοπική οφθαλμική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η κλινική πορεία, οι διαγνωστικές εξετάσεις και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επανεξετάστηκαν για περίοδο 2 ετών.

Μετά την ανοσοθεραπεία μελανώματος, η πλήρης υποχώρηση του όγκου επιτεύχθηκε 5 μήνες μετά τη θεραπεία με συνεχή και μακροχρόνια πλήρη ύφεση στους 24 μήνες. Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής εμφάνισε υψηλό πυρετό, διάχυτο εξάνθημα, απώλεια ακοής και αμφοτερόπλευρη πρόσθια ραγοειδίτιδα. Τα όψιμα αυτοάνοσα επακόλουθα περιελάμβαναν την ανάπτυξη αλωπεκίας, λεύκης, πολιομυελίτιδας και αμφοτερόπλευρης πανουβίτιδας με διάχυτη υπομελάγχρωση του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPE), που θυμίζει το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Αναπτύχθηκε επίσης αμφοτερόπλευρο κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας και ανταποκρίθηκε στην ακεταζολαμίδη. Τα σειριακά της ηλεκτροοφθαλμογραφία (EOG-τεχνική μέτρησης δυναμικού κερατοειδούς-αμφιβληστροειδούς) έδειξαν αλλοιώσεις στα σταθερά δυναμικά RPE υπό σκοτεινές συνθήκες και οι δοκιμές MP-1 αποκάλυψαν μειωμένη ευαισθησία στο βοθρίο και το περιβοϊκό. Μια αναρρόφηση υδατικού υγρού αποκάλυψε υψηλή συγκέντρωση αντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων με αντιγόνο όγκου μελανώματος σε σύγκριση με δείγματα περιφερικού αίματος, καθώς και ένα προφίλ προφλεγμονώδους υδατικής κυτοκίνης. Κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη, 22 μήνες μετά την ανοσοθεραπεία, ένα επαναλαμβανόμενο δείγμα υδατοειδούς υγρού έδειξε την εξαφάνιση των αντιδρώντων λεμφοκυττάρων με αντιγόνο διαφοροποίησης μελανώματος, αλλά το προφίλ της προφλεγμονώδους κυτοκίνης παρέμεινε.

Επομένως, μετά από αποτελεσματική ανοσοθεραπεία κατά του μελανώματος, μπορεί να αναπτυχθούν οφθαλμικά και συστηματικά αυτοάνοσα επακόλουθα παρόμοια με του VKH. Αυτή η αναφορά παρέχει πληροφορίες σχετικά με την παθογένεια της νόσου VKH. Η κλινική πορεία του ασθενούς απεικονίζει τη λεπτή ισορροπία μεταξύ της ειδικής για τον όγκο ανοσίας και της απώλειας αυτοελέγχου.

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις δευτερογενείς της ανοσοθεραπείας για το μελάνωμα, συμπεριλαμβανομένης της λεύκης, της ραγοειδίτιδας ή ενός συνδυασμού λεύκης και ραγοειδίτιδας, παρατηρήθηκαν σε μια προηγούμενη μελέτη ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TILs συν IL-2 μετά από ένα σχήμα λεμφοδεσμευτικής αγωγής. Στους 35 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε αυτή τη μελέτη, ραγοειδίτιδα αναπτύχθηκε σε 5 ασθενείς και όλοι αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς μόνο με τοπικά κορτικοστεροειδή, με πλήρη υποχώρηση της

ενδοφθάλμιας φλεγμονής και διατήρηση της καλής οπτικής οξύτητας. Ωστόσο, παρόλο που δεν βρέθηκε σαφής στατιστική σχέση μεταξύ των αυτοάνοσων εκδηλώσεων και της αντικειμενικής αντικαρκινικής ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TILs ειδικά για τα αντιγόνα διαφοροποίησης των μελανοκυττάρων, υπήρξε μια ανεπίσημη συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων αυτοάνοσων επακόλουθων και της αντικαρκινικής ανταπόκρισης.

Εδώ, αναφέρεται μια περίπτωση χρόνιας, σοβαρής αμφοτερόπλευρης πανουβίτιδα, λεύκης, πολιομυελίτιδας, απώλειας ακοής και αλωπεκίας που θυμίζει τη νόσο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) σε έναν ασθενή που παρουσίασε μόνιμη και πλήρη ύφεση μετά από ανοσοθεραπεία με TIL συν IL-2 για υποτροπιάζον, μεταστατικό μελάνωμα. Η οφθαλμική αυτοανοσία που παρατηρήθηκε στον ασθενή διέφερε από προηγούμενες αναφορές ραγοειδίτιδας μετά από ανοσοθεραπεία μελάνωματος ως προς τη σοβαρότητά της και την κακή ανταπόκρισή της στην τοπική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Μια ανάλυση του υδατοειδούς υγρού από τον ασθενή αυτό αποκάλυψε CD8+ T κύτταρα ειδικά για αντιγόνα διαφοροποίησης μελανοκυττάρων. Επιπλέον, οι μελέτες κυτταροκινών του υδατοειδούς υγρού αποκάλυψαν ένα προφλεγμονώδες κυτταροκινητικό προφίλ που παρέμεινε στη μακροχρόνια παρακολούθηση παρά την εξαφάνιση των προηγουμένως παρατηρηθέντων λεμφοκυττάρων που αντιδρούσαν στον όγκο. Η περίπτωση καταδεικνύει τον κίνδυνο οφθαλμικών και συστηματικών αυτοάνοσων συνεπειών που είναι εγγενής στην αμινοθεραπεία του μελάνωματος που στοχεύει στα αντιγόνα διαφοροποίησης του μελάνωματος και τη λεπτή ισορροπία μεταξύ της επιτήρησης του όγκου και της απώλειας του αυτοελέγχου του οργανισμού(αυτοάνοσα).

Τον Ιούλιο του 2006 , ο ασθενής παρουσίασε οξεία συμβάντα μετά από ανοσοθεραπεία με διηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου συν ιντερλευκίνη-2, μετά τη θεραπεία με TIL συν IL-2 όπως :υψηλό πυρετό, διάχυτο, ερυθματώδες εξάνθημα σε όλο το σώμα, απώλεια ακοής και αμφοτερόπλευρη, χαμηλού βαθμού πρόσθια ραγοειδίτιδα. Η οπτική οξύτητα ήταν 20/20 και στους δύο οφθαλμούς και η πρόσθια ραγοειδίτιδα βελτιώθηκε αρχικά με τοπική οξική πρεδνιζολόνη 1% ,4 φορές ημερησίως και στους δύο οφθαλμούς. Η βιοψία του εξανθήματος αποκάλυψε δερματικό CD8+ T-λεμφοκυτταρικό διήθημα. Η

αξιολόγηση αποκάλυψε απώλεια ακοής χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων με υποχώρηση της απώλειας ακοής χαμηλών συχνοτήτων 1 μήνα μετά από ενδοωτιαίες ενέσεις κορτικοστεροειδών. Στον ασθενή αναπτύχθηκε επίσης αϋπνία 1 μήνα μετά τη θεραπεία με TIL συν IL-2, η οποία απαιτούσε αμιτριπυλίνη.

Τον Οκτώβριο του 2006, παρατηρήθηκε μερική υποχώρηση (>30%) όλων των μεταστατικών αλλοιώσεων με αξονική τομογραφία σύμφωνα με τα κριτήρια Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους). Τον Δεκέμβριο του 2006, τεκμηριώθηκε πλήρης ύφεση όλων των βλαβών. Η φυσική εξέταση έδειξε διάχυτη απώλεια μελάγχρωσης, συμπεριλαμβανομένης της κηλιδωτής λεύκης, της πολιομυελίτιδας και της αλωπεκίας.

[Ocular and Systemic Autoimmunity after Successful Tumor-Infiltrating Lymphocyte Immunotherapy for Recurrent, Metastatic Melanoma - ScienceDirect](#)

4.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

4.3.1 ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (Intron A) είναι ένα φάρμακο ανοσοθεραπείας. Είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που εμφανίζεται φυσικά στο σώμα για να βοηθήσει στην καταπολέμηση της λοίμωξης ή του καρκίνου. Η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να βοηθήσει στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός πλακώδες κυτταρικού καρκινώματος του ματιού ή του βλεφάρου ή ενός λεμφώματος του οφθαλμού. και σαν προφυλακτική θεραπεία στο μελανωμα οφθαλμου. (σε ενδοφλεβια εγχυση)

Η ιντερφερόνη άλφα-2b χορηγείται συνήθως σε οφθαλμική σταγόνα που εφαρμόζεται απευθείας στο μάτι για τη θεραπεία του καρκίνου των ματιών. Η εφαρμογή του φαρμάκου στην επιφάνεια του ματιού ονομάζεται τοπική θεραπεία.

[Immunotherapy for eye cancer | Canadian Cancer Society](#)

4.3.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Το μελάνωμα που έχει εξαπλωθεί έξω από το μάτι μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί και δυστυχώς τα τυποποιημένα φάρμακα χημειοθεραπείας συχνά δεν είναι πολύ χρήσιμα.

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές έχουν αναπτύξει νεότερους τύπους φαρμάκων για τη θεραπεία προηγμένων μελανωμάτων. Αρκετά από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται τώρα για τη θεραπεία μελανωμάτων του δέρματος, αλλά δεν είναι ακόμα σαφές αν θα είναι τόσο χρήσιμα στη θεραπεία των μελανωμάτων του ραγοειδή (uveal). Αυτά τα νεότερα φάρμακα γενικά εμπίπτουν σε 2 ομάδες: ανοσοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία.

Φάρμακα ανοσοθεραπείας

Αυτά τα φάρμακα λειτουργούν για να διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος για να αναγνωρίσουν και να επιτεθούν στα καρκινικά κύτταρα πιο αποτελεσματικά. Είναι πολύ χρήσιμες για τη θεραπεία του μελανώματος του δέρματος και μερικές αρχικές μελέτες με τα φάρμακα pembrolizumab (Keytruda) και ipilimumab (Yervoy) έχουν δείξει όφελος σε μερικούς ανθρώπους με μελάνωμα ραγοειδή των ματιών.

Στοχευμένα φάρμακα

Μερικά νεότερα φάρμακα στοχεύουν μέρη των κυττάρων μελανώματος που τα κάνουν διαφορετικά από τα φυσιολογικά κύτταρα. Για παράδειγμα, περίπου τα μισά από όλα τα μελανώματα του δέρματος έχουν μια αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται BRAF, και πολλά φάρμακα που στοχεύουν σε αυτή την αλλαγή γονιδίων και είναι τώρα διαθέσιμα για τη θεραπεία αυτών των καρκίνων. Αυτή η μετάλλαξη είναι πολύ ασυνήθιστη στα μελανώματα ραγοειδή, αλλά σε άτομα που την έχουν, αυτά τα φάρμακα μπορεί να είναι χρήσιμα. Αυτά τα φάρμακα δοκιμάζονται επίσης σε άτομα με μελάνωμα επιπεφυκότα. Μελετούνται επίσης φάρμακα που στοχεύουν σε άλλες γονιδιακές αλλαγές.

Πλέον υπάρχει μια ιατρική θεραπεία για το μελάνωμα των ματιών που ενισχύει δραματικά την επιβίωση. Το μελάνωμα, αν και σχετικά σπάνια

ασθένεια, είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου των ματιών. Σε αντίθεση με το μελάνωμα του δέρματος, η έκθεση στον ήλιο δεν θεωρείται ο κύριος παράγοντας κινδύνου. Η ηλικία, η γενετική και ο τύπος του δέρματος παίζουν ρόλο. Μερικοί ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν θολή όραση, ή παραμορφωμένη όραση, ή αναλαμπές, και άλλοι να μην έχουν καθόλου συμπτώματα.

Μέχρι τώρα, η πρόγνωση για την εξέλιξη αυτού του τύπου καρκίνου δεν ήταν πολύ καλή γιατί συνήθιζε να κάνει μετάσταση σε άλλες περιοχές του σώματος. Το 2019, μια Αυστραλιανή ασθενής η οποία είχε οφθαλμικό μελάνωμα και μετάσταση στο ήπαρ της, έγινε η πρώτη ασθενής που δοκίμασε tebentafusp στο Νοσοκομείο του Αγίου Βικέντιου, με την ιατρική ομάδα στο Κέντρο Καρκίνου Kinghorn. Σε δοκιμές, το πρωτοποριακό φάρμακο ανοσοθεραπείας Tebentafusp μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά το ήμισυ σε ασθενείς με μεταστατικό οφθαλμικό μελάνωμα. Είναι ο πρώτος γνωστός τύπος φαρμάκου, που μπορεί να βοηθήσει αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι κατά τα άλλα αντιμετωπίζουν μια θανατηφόρα ασθένεια. Το Tebentafusp είναι τόσο ελπιδοφόρο που έχει οριστεί ως πρωτοποριακή θεραπεία από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, FDA. Το νοσοκομείο Του Αγίου Βικέντιου είναι η μόνη τοποθεσία που παρέχει τη θεραπεία στην NSW. [Targeted Drugs and Immunotherapy for Eye Cancer](#), [New immunotherapy drug could be used to treat melanoma of the eye \(9news.com.au\)](#)

4.3.3 TEBENTAFUSP

Λίγα λόγια όμως για το Tebentafusp.

Παρότι τα τελευταία 50 χρόνια κλινικής έρευνας τίποτα δεν είχε δείξει βελτίωση του μελανώματος και δεν υπήρχε ιατρική θεραπεία, το Tebentafusp είναι το πρώτο φάρμακο που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μελάνωμα ακόμα και αν αυτό έχει προχωρήσει. Είναι το πιο σύγχρονο φάρμακο ανοσοθεραπείας.

Κατά την έρευνα, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάστηκαν στην πρόσφατη ετήσια συνάντηση της AACR, οι ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν tebentafusp είχαν σχεδόν το ήμισυ του κινδύνου θανάτου, καθώς άλλοι έλαβαν είτε απλή ανοσοθεραπεία είτε χημειοθεραπεία.

Μέχρι τώρα, η πρόγνωση για το μελάνωμα ραγοειδούς ήταν πολύ κακή, με τους ανθρώπους κατά μέσο όρο να ζουν λιγότερο από ένα χρόνο μετά την εξάπλωση του καρκίνου από το μάτι σε άλλα μέρη του σώματος. Με πιο σύνηθες το ήπαρ.

Το Tebentafusp είναι μια πρωτεΐνη που αναγνωρίζει δύο διαφορετικούς στόχους υποδοχέων, ο ένας υπάρχει στα κύτταρα του μελανώματος και ο άλλος στα T-κύτταρα που σκοτώνουν τον καρκίνο που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως μία φορά την εβδομάδα.

Το Tebentafusp χτίζει μια γέφυρα μεταξύ του όγκου και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, επιτρέποντας στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να επιτεθούν στον όγκο. Δεσμεύει T-κύτταρα και τα ενεργοποιεί για την καταπολέμηση των οφθαλμικών κυττάρων μελανώματος.

Αυτή η δοκιμή εξέτασε τις δυνατότητες του tebentafusp ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ματιών, επιστρατεύοντας 378 άτομα με μεταστατικό μελάνωμα. Οι ερευνητές έδωσαν το πειραματικό φάρμακο σε 252 από τους ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν είτε χημειοθεραπεία είτε απλή ανοσοθεραπεία.

Το εκτιμώμενο συνολικό ποσοστό επιβίωσης ενός έτους των ασθενών που έλαβαν tebentafusp ήταν 73%, σε σύγκριση με το 59% μεταξύ εκείνων που έλαβαν άλλες θεραπείες. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα όφελος επιβίωσης 49% για το νέο φάρμακο.

Το ποσοστό των ασθενών που είχαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία τους ή των οποίων η νόσος σταθεροποιήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα ήταν 46% σε ασθενείς με tebentafusp μετά από 12 εβδομάδες. Αυτό σε σύγκριση με το 27% για όσους έκαναν χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία. Οι ερευνητές εξετάζουν πλέον το ενδεχόμενο το tebentafusp να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποτρέψει την επανεμφάνιση του καρκίνου σε ασθενείς με ραγδαία μελανώματα που έχουν εισέλθει σε ύφεση. Θέλουν επίσης να δοκιμάσουν το φάρμακο σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ενισχύουν το ανοσοποιητικό.

[New Hope Against a Rare but Incurable Eye Cancer \(webmd.com\)](https://www.webmd.com)

4.4 ΑΝΟΣΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

4.4.1 ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η θυρεοειδική οφθαλμική νόσος (TED) είναι μια πάθηση που επηρεάζει τα άτομα που πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό. Όταν ένα άτομο έχει υπερθυρεοειδισμό, ο θυρεοειδής αδένας που βρίσκεται στο λαιμό παράγει υπερβολικά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Αυτές οι ορμόνες είναι σημαντικές για τη φυσιολογική λειτουργία των οργάνων και των συστημάτων του σώματος, αλλά σε υπερβολικές ποσότητες είναι επιβλαβείς για τον οργανισμό. Η TED εμφανίζεται όταν τα υπερβολικά επίπεδα των ορμονών προκαλούν φλεγμονή και βλάβη στους ιστούς γύρω από τα μάτια. Τα άτομα που πάσχουν από TED μπορεί να εμφανίσουν μια σειρά από συμπτώματα, όπως προεξέχοντα μάτια και βλέφαρα που μαζεύονται, "σακούλες" στα μάτια (θύλακες λιπώδους ιστού κάτω από τα μάτια), διπλωπία, ξηροφθαλμία, ερυθρότητα και φλεγμονή γύρω από τα μάτια. Ως αποτέλεσμα της ξηροφθαλμίας, μπορεί να εμφανίσουν ερεθισμό, θολή όραση, ευαισθησία στο φως και βλάβη στις δομές του ματιού. Η TED είναι μια πολύπλοκη αυτοάνοση διαταραχή που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα. Μπορεί να οδηγήσει σε τροχιακή παραμόρφωση, διπλή όραση και απώλεια όρασης.

Επομένως, έχει σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, την ψυχική υγεία και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Τα περισσότερα σημεία και συμπτώματα της οφθαλμικής θυρεοειδοπάθειας (TED) μπορούν να εξηγηθούν από την επέκταση του τροχιακού περιεχομένου. Τα στεροειδή είναι ο στυλοβάτης της θεραπείας TED. Ωστόσο, η υποτροπή μπορεί να συμβεί μόλις αποσυρθούν τα στεροειδή. Επιπλέον, στις περισσότερες περιπτώσεις, η φυσιολογική ανατομία δεν αποκαθίσταται και απαιτείται εξειδικευμένη επανορθωτική χειρουργική επέμβαση για τη μείωση της παραμόρφωσης, της διπλής όρασης και για τη διατήρηση της όρασης. Ως εκ τούτου, απαιτούνται νέες και πιο αποτελεσματικές στρατηγικές θεραπείας.

Την τελευταία δεκαετία, η παθοφυσιολογία TED έχει επίσης αναθεωρηθεί με τον προσδιορισμό νέων δυνητικών θεραπευτικών στόχων. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι σημαντικό όφελος μπορεί να

προκύψει από την προσθήκη ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (π.χ. μυκοφαινολικό νάτριο) στην πρόληψη της επιδείνωσης μετά την παύση των στεροειδών. Επιπλέον, στοχευμένες βιολογικές θεραπείες έχουν δείξει υποσχέσεις, συμπεριλαμβανομένου του teprotumumab (anti-IGFR) που φαίνεται να μειώνει σημαντικά την πρόπτωση, ριτουξιμάμπη (αντι-CD20) που μειώνει τη φλεγμονή και tocilizumab (αντι-IL-6) που δυνητικά ωφελεί και τις δύο αυτές παραμέτρους.

[Immunotherapies for thyroid eye disease - PubMed \(nih.gov\)](#)

4.4.2 ΝΟΣΟΣ VOGT-KOYANAGI-HARADA

Η νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) είναι μια σπάνια και πιθανώς αυτοάνοση ασθένεια που επηρεάζει κυρίως τους μελαγχρωστικούς ιστούς που περιέχουν μελανίνη στα μάτια, την ακοή, το στόμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη διάχυτη ραγοειδίτιδα, η οποία προσβάλλει τα μάτια. Η ακριβής αιτία αυτής της ασθένειας δεν είναι ακόμη γνωστή, αλλά πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα προκαλούνται από μια ανώμαλη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε μια ιογενή λοίμωξη. Εικάζεται επίσης ότι η εμφάνιση της νόσου μπορεί να σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες. Τα πρώτα συμπτώματα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία και πόνος στα μάτια και ζάλη. Ακολουθεί απώλεια ακοής και φλεγμονή των ματιών. Τα επακόλουθα συμπτώματα περιλαμβάνουν λεύκη, τριχόπτωση (τριχόπτωση), καταρράκτη και γλαύκωμα στο μάτι. Η διάγνωση της VKH βασίζεται σε συμπτώματα, κλινική εξέταση και απεικονιστικές μελέτες. Η έγκαιρη διάγνωση, ακολουθούμενη από επιθετική και μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μπορεί συνήθως να εξασφαλίσει καλά οπτικά αποτελέσματα.

[Ασθένεια Βογκτ-Κογιανάγκι-Χαράντα - Βικιπαίδεια \(wikipedia.org\)](#)

4.5 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΣΑΡΚΟΕΙΔΟΥΣ

ΙΠΠΟΕΙΔΩΝ

Η θεραπεία της ανοσοθεραπείας πέρα από τον οφθαλμό του ανθρώπου εφαρμόζεται και στα μάτια των ίππων.

Σύμφωνα με μία μελέτη (1979), ένα τροποποιημένο παρασκεύασμα *Bacillus Calmette- Guerin* (BCG) χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία στη θεραπεία 7 περιπτώσεων οφθαλμικών σαρκοειδωσης ιπποειδών. Το παρασκεύασμα BCG εγχύθηκε στις βλάβες. Η μεγαλύτερη περίοδος ύφεσης ήταν 24 μήνες και η συντομότερη περίοδος ύφεσης ήταν 9 μήνες, χωρίς σημάδια υποτροπής του όγκου σε καμία από τις περιπτώσεις που παρουσιάστηκαν.

[Immunotherapy in ocular equine sarcoid. - Abstract - Europe PMC](#)

4.6 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΠΛΑΚΟΕΙΔΟΥΣ

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΒΟΟΕΙΔΩΝ

Πέρα από τους ίππους η ανοσοθεραπεία οφθαλμών χρησιμοποιήθηκε και στα βοοειδή.

Σε μια άλλη έρευνα (1981), σαράντα βοοειδή με μονομερή οφθαλμικά πλακώδη καρκινώματα και δύο με διμερή καρκινώματα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μία μόνο ενδομυϊκή ένεση εκχυλίσματος φαινόλης-αλατούχου άλατος αλλογενούς οφθαλμικού καρκινώματος βοοειδών. Οι δόσεις εκχυλίσματος διέφεραν από το ισοδύναμο των 100 mg λυοφιλοποιημένου σκόνης έως το ισοδύναμο των 1500 mg λυοφιλοποιημένου σκόνης. Τριάντα τρία από τα σαράντα τέσσερα καρκινώματα (78%) ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, 15 υποχώρησαν εντελώς, 9 έχασαν τουλάχιστον το 50% του όγκου τους και 9 έπαψαν να αυξάνονται. Η ανταπόκριση ήταν σημαντικά καλύτερη ($p < 0, 05$) σε βοοειδή που έλαβαν 200 mg ή περισσότερο λυοφιλοποιημένης σκόνης από ό, τι σε εκείνα που έλαβαν 100 mg σκόνης. Σε περίπου 30 από τα 34 καρκινώματα (88%)

Πέντε βοοειδή με οφθαλμικά καρκινώματα που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία και 8 που είχαν ανταποκριθεί ατελώς έλαβαν δεύτερες δόσεις εκχυλίσματος φαινόλης- αλατούχου άλατος αλλογενών καρκινωμάτων. Ένα καρκίνωμα υποχώρησε εντελώς και 2 υποχώρησαν μερικώς.

Τριάντα βοοειδή με μη επεξεργασμένα οφθαλμικά πλακώδη καρκινώματα παρατηρήθηκαν για περιόδους από 1 έως 9 μήνες. Όλα τα καρκινώματα αυξήθηκαν σταδιακά. Δεκαεπτά βοοειδή με οφθαλμικά πλακώδη καρκινώματα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εκχυλίσματα φαινόλης-αλατούχου άλατος βοοειδών δερματικού θηλώματος, εμβρυϊκού δέρματος βοοειδών ή φυσιολογικού κερατοειδούς βοοειδών και επιπεφυκότα και παρατηρήθηκαν για περιόδους από 1 έως 14 μήνες. Ένα καρκίνωμα σε ζώο που έλαβε 500 mg σκόνης από εκχύλισμα δερματικού θηλώματος δεν αύξησε το μέγεθος κατά τις επόμενες 31 εβδομάδες. Τα άλλα καρκινώματα αυξήθηκαν σταδιακά.

Κατά συνέπεια η ανοσοθεραπεία έχει χώρο και στη θεραπεία οφθαλμικών βλαβών και σε βοοειδή και σε ίππους.

[IMMUNOTHERAPY OF BOVINE OCULAR SQUAMOUS CELL CARCINOMAS WITH PHENOL-SALINE EXTRACTS OF ALLOGENEIC CARCINOMAS - Hoffmann - 1981 - Australian Veterinary Journal - Wiley Online Library](#)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρόλο που αυτές οι θεραπείες είναι στοχευμένες και μπορούν να ελέγξουν αποτελεσματικά την ανάπτυξη πχ του όγκου, εξακολουθούν να έχουν παρενέργειες στο πεπτικό σύστημα, το ήπαρ, το δέρμα, το νευρικό σύστημα, την καρδιά και άλλα. Πολύ λίγες μελέτες εξέτασαν τις οφθαλμικές παρενέργειες αυτών των θεραπειών και οι περισσότερες από αυτές διεξήχθησαν σε μικρές ομάδες.

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-80898-7>

[Cancer Immunotherapy and Eye Disease: What Oncologists and Ophthalmologists Should Know - Xtalks](#)

5.1 ΟΙ ΠΙΟ ΚΟΙΝΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ανεπιθύμητες παρενέργειες, μπορούν να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια, αμέσως μετά ή λίγες ημέρες ή εβδομάδες μετά την ανοσοθεραπεία. Μερικές φορές οι καθυστερημένες ανεπιθύμητες ενέργειες αναπτύσσονται μήνες ή χρόνια μετά την ανοσοθεραπεία. Οι περισσότερες παρενέργειες εξαφανίζονται από μόνες τους ή μπορούν να αντιμετωπιστούν, αλλά ορισμένες παρενέργειες μπορεί να διαρκέσουν πολύ καιρό ή να γίνουν μόνιμες.

Οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας εξαρτώνται κυρίως από τον τύπο των φαρμάκων ή τον συνδυασμό φαρμάκων, τη δόση, τον τρόπο που χορηγείται και τη συνολική υγεία του ασθενή.

Επειδή υπάρχουν πολυάριθμοι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων πολλών που εισήχθησαν πρόσφατα στην αγορά, οι συγκεκριμένες περιπτώσεις, τύποι και σοβαρότητα των οφθαλμικών τοξικοτήτων δεν είναι ακόμη καλά κατανοητές. Παρ'όλα αυτά, είναι γνωστό ότι οι οφθαλμικές τοξικότητες που σχετίζονται συχνότερα με έναν τύπο ανοσοθεραπείας, είναι η ξηροφθαλμία και η ραγοειδίτιδα. Άλλες αναφερόμενες μορφές οφθαλμικής

τοξικότητας είναι : βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, κερατίτιδα, εναποθέσεις κερατοειδούς και εκροές ραγοειδή χιτώννα.

Οι ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοθεραπεία θα επωφελούνταν από εξετάσεις ρουτίνας από οφθαλμίατρο, καθώς και πρόσθετες εξετάσεις σε περίπτωση μειωμένης ή θολής όρασης, ερυθρότητας, φωτοφοβίας (ευαισθησίας στο φως) ή πόνου στα μάτια. Για παράδειγμα, η τοπική ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να προκαλέσει τις συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- δυσφορία στα μάτια
- ευαισθησία στο φως (φωτοφοβία)

[Immunotherapy for eye cancer | Canadian Cancer Society](#)

Τα οφθαλμικά συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη συγκεκριμένη τοξικότητα καθώς και την αρχική υγεία των ματιών κάθε ασθενούς, οπότε είναι καλό να υπάρχει ένα σχετικά χαμηλό όριο για παραπομπή σε οφθαλμίατρο.

Οι οφθαλμικές τοξικότητες των παραδοσιακών αντικαρκινικών θεραπειών έχουν ερευνηθεί σχετικά καλά. Περιλαμβάνουν βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα και ξηροφθαλμία, καθώς και πολύ λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Ως εκ τούτου, υπάρχει εν μέρει διαφοροποίηση μεταξύ των τοξικοτήτων που προκαλούνται από την ανοσοθεραπεία και εκείνων που προκαλούνται από άλλες αντικαρκινικές θεραπείες. Η ραγοειδίτιδα που σχετίζεται με την ανοσοθεραπεία αντιπροσωπεύει μια μοναδική μορφή τοξικότητας και είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα των μηχανισμών με τους οποίους η ανοσοθεραπεία στοχεύει τα καρκινικά κύτταρα. Το μάτι, και συγκεκριμένα το πρόσθιο τμήμα, ως σχετικά «προνομιούχο ανοσοποιητικό» σημείο στο σώμα, μπορεί να γίνει στόχος για κύτταρα του ανοσοποιητικού που κανονικά δεν θα είχαν σημαντική τοπική παρουσία ή/και δραστηριότητα.

Για κάθε τοξικότητα που προκαλείται από ανοσοθεραπεία έχουμε τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση. Για τη ξηροφθαλμία, η λύση είναι λίπανση τεχνητών δακρύων ανά τακτά χρονικά διαστήματα, δηλαδή δύο έως τέσσερις φορές την ημέρα. Ανάλογα με τη σοβαρότητα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν έξτρα: ένα λιπαντικό τζελ ή αλοιφή πριν τον ύπνο, ή ζεστές κομπρέσες που εφαρμόζονται στα κλειστά βλέφαρα μία ή δύο φορές την ημέρα ή και μια

σταγόνα στεροειδούς για τα μάτια μία φορά την ημέρα. Η ραγοειδίτιδα γενικά απαιτεί θεραπεία με στεροειδή, πιο συχνά με τη μορφή οφθαλμικών σταγόνων, αλλά μερικές φορές με τη μορφή τοπικών ενέσεων ή συστηματικής χορήγησης. Σε περίπτωση σοβαρής τοξικότητας, μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμάκου, αν και φυσικά αυτό πρέπει να σταθμιστεί έναντι της πιθανότητας εξέλιξης του καρκίνου εκτός θεραπείας. Δεδομένης της δυσκολίας στον προσδιορισμό της ακριβούς τοξικότητας που βασίζεται αποκλειστικά στα συμπτώματα, θα πρέπει πάντα ο ασθενής να συμβουλευτεί έναν οφθαλμίατρο.

Δεδομένου ότι η ξηροφθαλμία είναι μία από τις πιο κοινές μορφές οφθαλμικής τοξικότητας και ότι είναι μια κοινή κατάσταση μεταξύ του γενικού ενήλικου πληθυσμού, οι ογκολόγοι συστήνουν τη τακτική χρήση τεχνητών δακρύων και θερμών κομπρέσων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία. Τα τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά, ειδικότερα, είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν τοπική τοξικότητα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν συχνότερα. Οι ογκολόγοι επίσης συστήνουν οι ασθενείς να κάνουν στον οφθαλμίατρο τακτικές εξετάσεις τόσο για επανεξέταση όσο και για επείγουσα αξιολόγηση σε περίπτωση που αναπτυχθεί τοξικότητα.

Είναι καλό να τονιστεί ότι τα επίκαιρα στεροειδή θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο από οφθαλμίατρο, όποτε είναι δυνατόν, για να μειωθεί η πιθανότητα επιπλοκών όπως γλαύκωμα, σχηματισμός καταρράκτη και δευτερογενείς οφθαλμικές λοιμώξεις που προκαλούνται από στεροειδή. Γιατί διαφορετικά, μπορεί να εμφανιστούν χωρίς οφθαλμολογική επίβλεψη. [Treatment of Immunotherapy-Related Ophthalmic Toxicities: An Interview With Dr. Asim V. Farooq | IASLC](#)

5.2 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Οι νέες ανοσοθεραπευτικές θεραπείες προσφέρουν αξιοσημείωτες πιθανότητες επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα και δύσκολα θεραπεύσιμους καρκίνους της ουροδόχου κύστης, των νεφρών και των πνευμόνων.

Αλλά οι θεραπείες, που έχουν σχεδιαστεί για να απελευθερώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτεθεί στον καρκίνο, μπορεί επίσης να ωθήσουν σε επίθεση σε υγιή όργανα, συμπεριλαμβανομένου του ματιού.

Οι περιπτώσεις τριών πρόσφατων ασθενών, που δημοσιεύθηκαν από το Οφθαλμολογικό Κέντρο Kellogg του Πανεπιστημίου του Μίσιγκαν στο JAMA Ophthalmology, αναδεικνύουν το ζήτημα. Οι ασθενείς που έλαβαν αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος ανέπτυξαν ραγοειδείς εκχύσεις και φλεγμονή του οφθαλμού που επηρέασε την όρασή τους. Σύμφωνα με τους ερευνητές στο Michigan Medicine, μια σπάνια αλλά επιβλαβής παρενέργεια των θεραπειών ανοσοθεραπείας στα μάτια έχει σημειωθεί σε πολλούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο Πανεπιστήμιο του Michigan Kellogg Eye Center.

Αν και είναι σπάνιο, η γνώση αυτού του κινδύνου είναι σημαντική τόσο για τους οφθαλμιάτρους που το αντιμετωπίζουν όσο και για τους ογκολόγους που συνταγογραφούν την αντικαρκινική θεραπεία.

Με ορισμένα ανασταλτικά φάρμακα, οι μονοκλωνικοί αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου anti-PD-1 (programmed cell death protein-1) και anti-PD-L1 (programmed cell death ligand-1) μονοκλωνικών αντισωμάτων εμποδίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των υποδοχέων PD-1 στα Τ κύτταρα και των αντίστοιχων πρωτεϊνών τους, PD-L1. Αυτός ο αποκλεισμός επιτρέπει στα Τ κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να κάνουν τη δουλειά τους: να επιτεθούν και να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα.

Σύμφωνα με τους καθηγητές του Πανεπιστημίου του Michigan Kellogg Eye Center (Hakan Demirci, Richard N. και Marilyn K. Witham), σε μερικούς από τους ασθενείς που έλαβαν αυτούς τους αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, παρατηρήθηκαν μεγάλες εκροές ραγοειδή χιτώνα (=uveal). Επιπλέον, υπήρξε φλεγμονή του πρόσθιου θαλάμου σε

κάποιους από αυτούς. (Η εκροή unveal συμβαίνει όταν συσσωρεύεται υγρό μεταξύ των στρωμάτων μέσα στο μάτι. Αυτό συχνά συνοδεύεται από οίδημα και προβλήματα όρασης και μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα χειρουργικής επέμβασης, τραυματισμών στα μάτια και ως αντίδραση σε ορισμένα φάρμακα.)

Αυτοί οι ασθενείς αντιμετώπισαν προβλήματα όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντι-PD- 1 ή αντι-PD- L1 φάρμακα αναστολέα του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των atezolizumab, nivolumab και pembrolizumab. Χορηγούνται επιπλέον σε καρκίνο πνεύμονα, ουροδόχου κύστης ,νεφρού ,κα.

Σύμφωνα με τον Dr.Thomas και τον Dr.Demirci, η μόνη επιλογή για τη θεραπεία αυτών των σοβαρών παρενεργειών θα ήταν να σταματήσει η θεραπεία των ασθενών με αυτές τις δυνητικά σωτήριες θεραπείες, κάτι που δεν αποτελεί πάντα επιλογή. Γι'αυτό και ζητήθηκε η γνώμη του ογκολόγου κάθε ασθενούς σχετικά με την πιθανότητα διακοπής της θεραπείας. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, ο καρκίνος είχε εξαπλωθεί και η ανοσοθεραπεία ήταν μια τελευταία ελπίδα.

Δύο από τους ασθενείς επέλεξαν να σταματήσουν τις θεραπείες ανοσοθεραπείας και είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των εκροών του ραγοειδή χιτώνα και τη γενική υγεία των ματιών μέσα σε έξι εβδομάδες έως τρεις μήνες. Ο τρίτος ασθενής συνέχισε τη θεραπεία για το μελάνωμα, αλλά πέθανε τέσσερις μήνες μετά την εμφάνιση της ραγοειδούς συλλογής.

Μια άλλη μελέτη 576 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Opdivo διαπίστωσε ότι πάνω από το 70 τοις εκατό εμφάνισαν παρενέργειες, οι πιο συχνές από τις οποίες ήταν κνησμός, κόπωση και ενδοκρινικές ή γαστρεντερικές διαταραχές.

Η φλεγμονή του μέσου στρώματος του οφθαλμού – γνωστή ως ραγοειδίτιδα – καθώς και η ξηροφθαλμία ήταν οι μόνες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν ως αποτέλεσμα ανοσοθεραπείας σε άλλες μελέτες. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη όσοι βρίσκονται στην κλινική πράξη – συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμιάτρου και των ογκολόγων – να γνωρίζουν αυτές τις οφθαλμικές τοξικότητες, ώστε να μπορούν να διαγνώσουν καλύτερα και να θεραπεύσουν τους ασθενείς που πάσχουν από αυτές.

[Cancer Immunotherapy and Eye Disease: What Oncologists and Ophthalmologists Should Know - Xtalks](#)

5.3 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΗΜΕΙΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Άλλη μια έρευνα που δημοσίευσαν πρόσφατα οι ερευνητές του Πανεπιστημίου του Michigan Kellogg Eye Center αφορούσε μια σειρά περιπτώσεων τριών ασθενών που λάμβαναν αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου μονοκλωνικών αντισωμάτων (anti PD-1, προγραμματισμένη πρωτεΐνη κυτταρικού θανάτου 1) και προγραμματισμένου συνδέσμου κυτταρικού θανάτου 1 (anti-PD-L1). οι οποίοι ανέπτυξαν ραγοειδείς συλλογές και φλεγμονή που επηρέασαν την όραση εντός δύο μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Αυτοί οι αναστολείς δρουν αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση του υποδοχέα PD-1 και του PD-L1 στα T κύτταρα, επιτρέποντάς τους να καταπολεμούν τα καρκινικά κύτταρα. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε φλεγμονή στο σώμα, η οποία εμφανίζεται συχνά στο δέρμα, το ενδοκρινικό και το γαστρεντερικό σύστημα.^{1,2}

Προηγούμενη έρευνα έχει τεκμηριώσει τη ραγοειδίτιδα και την ξηροφθαλμία ως τις μόνες οφθαλμικές τοξικότητες σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς PD-1 / PD-L1 και η συχνότητα εμφάνισης ήταν χαμηλή, 0,3% έως 0,6% για ραγοειδίτιδα^{1,2}.

Αν και αυτή η σειρά περιπτώσεων είναι μικρή, υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα της νέας θεραπείας και την ανάγκη για προσεκτική παρακολούθηση. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να διακόψουν τη θεραπεία λόγω του επιθετικού συστηματικού καρκίνου τους, περιπλέκοντας περαιτέρω το σχέδιο θεραπείας.

[Watch the Eyes with Immunotherapy \(reviewofoptometry.com\)](#)

5.4 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Τέλος, ακολουθεί μια αρκετά πρόσφατη μελέτη του τελευταίου χρόνου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση των οφθαλμικών παρενεργειών των διαφόρων βιολογικών θεραπειών, καθώς και η εξέταση της οφθαλμικής και συστηματικής πρόγνωσης των ασθενών που τις λαμβάνουν. Η γνώση αυτή μπορεί να βοηθήσει στην εξατομίκευση της διαχείρισης των ασθενών και να οδηγήσει σε βελτίωση της όρασης και της ποιότητας ζωής.

Τα ιατρικά αρχεία όλων των διαδοχικών ασθενών με οφθαλμικές παρενέργειες κατά τη λήψη βιολογικής αντικαρκινικής θεραπείας που προσήλθαν στην Υπηρεσία Οφθαλμικής Ογκολογίας του Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου Goldschleger από τον Ιανουάριο του 2012 έως τον Δεκέμβριο του 2017 εξετάστηκαν αναδρομικά. Τα δεδομένα που ανακτήθηκαν περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία, πρωτοπαθή κακοήθεια, κατάσταση μετάστασης, είδος βιολογικής θεραπείας, οφθαλμικές παρενέργειες, οφθαλμική εξέταση, οφθαλμική θεραπεία, μη οφθαλμικές παρενέργειες και πρόγνωση τόσο της οφθαλμικής όσο και της συστηματικής νόσου. Οι βιολογικές θεραπείες χωρίστηκαν στις ακόλουθες ομάδες ανάλογα με τους μηχανισμούς δράσης τους:

Ομάδα 1: Μοριακά στοχευμένες θεραπείες-αναστολείς του BRAF (Vemurafenib) + αναστολείς της MEK(=Μιτογόνο-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση) (Trametinib, Pimasertib)

Ομάδα 2: Αναστολέας σημείων ανοσολογικού ελέγχου-Αντιγόνο κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων-4 (CTLA-4, Ipilimumab), πρωτεΐνη προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-1, Pembrolizumab, Nivolumab) και συνδέσμου προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-L1, Durvalumab)

Ομάδα 3: Θεραπευτικά αντισώματα/μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος-αντι-υποδοχέα του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (αναστολέας EGFR) + κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK, Alectinib)

Ομάδα 4: Άλλα-Βάκιλος Calmette-Guerin, Ibrutinib, Ixazomib, Pemetrexed

Η οπτική οξύτητα (VA) εξετάστηκε με διαγράμματα Snellen VA και μετατράπηκε σε τιμές ελάχιστης γωνίας ανάλυσης (Log MAR) στην αρχή και στο

τέλος της παρακολούθησης. Η οφθαλμολογική εξέταση περιελάμβανε εξετάσεις σχισμοειδούς λυχνίας και βυθού. Βοηθητικές απεικονιστικές εξετάσεις [υπερηχογράφημα (US), οπτική τομογραφία συνοχής (OCT), φωτογραφίες βυθού και άλλες] πραγματοποιήθηκαν ανάλογα με τις ενδείξεις. Οι τρόποι θεραπείας διέφεραν ανάλογα με την οφθαλμική παθολογία - για παράδειγμα: για την ξηροφθαλμία οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με λιπαντικά, για την πρόσθια ραγοειδίτιδα με τοπικά στεροειδή και διαστολέα της κόρης και για την οπίσθια και την πανουβίτιδα με τοπικά στεροειδή ή έγχυση στεροειδών ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

Αυτή η αναδρομική παρεμβατική μελέτη εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή αναθεώρησης (IRB) του Ιατρικού Κέντρου Sheba. Όλες οι μέθοδοι πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας του Ισραήλ.

Μερικές λεπτομέρειες της έρευνας

Μεταξύ Ιανουαρίου 2012 και Δεκεμβρίου 2017, συνολικά 22 ασθενείς (11 άνδρες και 11 γυναίκες) υποβλήθηκαν σε βιολογικές θεραπείες και ανέφεραν οφθαλμικές παρενέργειες. Η μέση ηλικία τους κατά τη διάγνωση ήταν $63,32 \pm 15,17$ έτη (εύρος 29-89 έτη).

Όσον αφορά το οφθαλμικό ιστορικό, έντεκα ασθενείς (50 %) είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, ένας ασθενής (4,5 %) είχε κεντρική ορώδη αμφιβληστροειδοπάθεια (CSR) και ένας ασθενής (4,5 %) είχε επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη (ERM) πριν από την έναρξη της βιολογικής θεραπείας. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν τις οφθαλμικές επεμβάσεις ή τα προβλήματα τουλάχιστον ένα έτος πριν από την έναρξη της βιολογικής θεραπείας. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό ραγοειδίτιδας.

Δέκα ασθενείς (45,5%) είχαν μελάνωμα του δέρματος, 4 ασθενείς (18,2%) είχαν μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, 2 ασθενείς (2,8%) είχαν μεταστατικό κυτταρικό καρκίνωμα και από ένας ασθενής (1,2%) είχε μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων, μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα, αδενοσκληρωτικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και πολλαπλό μύελωμα. Δεκαεννέα ασθενείς (86,36%) είχαν μεταστατική νόσο στα οστά (10 ασθενείς, 45,5%), στο ήπαρ (7 ασθενείς, 31,8%), στον εγκέφαλο (6 ασθενείς, 27,3%), στον πνεύμονα (6

ασθενείς, 27,3%), στο μεσεντέριο λίπος (2 ασθενείς, 10,52%), στον υπεζωκότα (2 ασθενείς, 10,52%), και ένας ασθενής (4,5%) έκαστος στο οπισθοπεριτόναιο, στα επινεφρίδια, στο λίπος των σπλάχνων και στο μαστό. Τρεις ασθενείς (13,64%) είχαν νόσο σταδίου 3. Δεν υπήρχαν δημογραφικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Πιο συγκεκριμένα, για τις οφθαλμικές παρενέργειες δεκαοκτώ ασθενείς (81,8%) είχαν αμφοτερόπλευρες οφθαλμικές παρενέργειες, 2 ασθενείς (9,1%) είχαν παρενέργειες μόνο στο δεξί μάτι και 2 ασθενείς (9,1%) είχαν παρενέργειες μόνο στο αριστερό μάτι. Δεν υπήρχε διαφορά στις οφθαλμικές παρενέργειες και στους διάφορους τύπους μηχανισμών βιολογικής θεραπείας. Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στην οπτική οξύτητα(VA) κατά τη διάγνωση ή στο τέλος της παρακολούθησης μεταξύ των διαφόρων ομάδων θεραπείας.

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν $20,88 \pm 40,69$ μήνες (εύρος 1-177). Η σύντομη παρακολούθηση ενός μηνά αφορούσε έναν ασθενή που πέθανε από την πρωτοπαθή συστηματική νόσο. Η βιολογική θεραπεία διακόπηκε σε 9 ασθενείς (40,91%), 4 λόγω συστηματικών και όχι οφθαλμικών παρενεργειών και οι άλλοι 5 λόγω βελτίωσης της νόσου τους. Η οφθαλμική θεραπεία δεν διακόπηκε σε κανέναν από τους ασθενείς. Στο τέλος της παρακολούθησης, 6 ασθενείς (27,27%) είχαν υποχώρηση της οφθαλμικής νόσου, 13 ασθενείς (59,09%) είχαν σταθερή οφθαλμική νόσο και 3 ασθενείς (13,64%) είχαν εξέλιξη της οφθαλμικής νόσου. Δεν υπήρχαν διαφορές στην πρόγνωση της οφθαλμικής νόσου μεταξύ των διαφόρων ομάδων των βιολογικών θεραπειών. Στο τέλος της περιόδου μελέτης, 18 ασθενείς (81,8%) ήταν ζωντανοί: 11 από αυτούς (50%) είχαν σταθερή συστηματική νόσο και 7 (31,8%) είχαν συστηματική προοδευτική νόσο.

Συμπερασματικά, οι νέοι τύποι βιολογικών θεραπειών, ιδίως η ανοσοθεραπεία, είχαν αξιοσημείωτο αντίκτυπο στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο και εφαρμόζονται πλέον συχνότερα για διάφορους τύπους καρκίνου. Αν και η βιολογική θεραπεία είναι γενικά λιγότερο τοξική για τα φυσιολογικά κύτταρα σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, οι βιολογικές θεραπείες μπορεί να οδηγήσουν σε πολυάριθμες συστηματικές παρενέργειες στο δέρμα, τις αρθρώσεις, την καρδιά, τους πνεύμονες, το ήπαρ, τους νεφρούς, το κεντρικό νευρικό σύστημα κ.λπ. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι: κόπωση (26-53%), δερματικό εξάνθημα (1-50%), λεμφοκυτταροπενία (10-49%) και αυξημένες παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (1-46%)

Οι οφθαλμικές παρενέργειες της ανοσοθεραπείας θεωρούνται ασυνήθιστες,

καθώς εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 1% των ασθενών, ενώ από τη χημειοθεραπεία σε διάφορες αναφορές οι οφθαλμικές παρενέργειες είναι μεγαλύτερες από 1%. Μπορούν να επηρεάσουν διάφορα μέρη του οφθαλμού και του οφθαλμικού κόγχου. Οι πιο συχνά αναφερόμενες οφθαλμικές παρενέργειες της ανοσοθεραπείας είναι η ξηροφθαλμία (1-24%), η φλεγμονώδης ραγοειδίτιδα (1%) και η βαριά μυσσθένεια με οφθαλμική συμμετοχή. Στην παρούσα μελέτη, αναφέρονται 22 ασθενείς που έλαβαν βιολογική θεραπεία για προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο και παραπέμφθηκαν στην συγκεκριμένη οφθαλμολογική ογκολογική υπηρεσία λόγω οφθαλμικών παραπόνων. Η πιο συχνή παρενέργεια ήταν η φλεγμονώδης ραγοειδίτιδα (40,9%) και 13 από τους πάσχοντες ασθενείς (59%) έλαβαν θεραπεία με τοπικό ή συστηματικό κορτικοστεροειδές χωρίς διακοπή της βιολογικής θεραπείας. Και οι 22 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της φλεγμονώδους αντίδρασης, καθώς και βελτίωση των παραπόνων και της όρασής τους. Ένας ασθενής με οπίσθια ραγοειδίτιδα και ένας ασθενής με πανουβίτιδα ραγοειδίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με ενέσεις κορτικοστεροειδούς παρουσίασαν επίσης κλινική βελτίωση.

Άλλες συχνές παρενέργειες ήταν το σύνδρομο ξηροφθαλμίας και η αντίδραση τύπου CSR. Η ξηροφθαλμία θεωρείται η συχνότερη παρενέργεια των βιολογικών θεραπειών στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού. Η αναφερόμενη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ήταν μεταβλητή. Οι Nguyen κ.α ανέφεραν μία περίπτωση διάτρησης του κερατοειδούς λόγω ξηροφθαλμίας μετά από βιολογική θεραπεία. Οι ασθενείς με ξηροφθαλμία στη ομάδα της έρευνας της κλινικής αντιμετωπίστηκαν τοπικά με τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά και τοπική κυκλοσπορίνη (1%), με βελτίωση των συμπτωμάτων τους και κανένας με σοβαρότητα που να οδήγησε σε διάτρηση του κερατοειδούς. Μια άλλη συχνή παρενέργεια ήταν η αντίδραση τύπου CSR με σχηματισμό υποαμφιβληστροειδικού υγρού. Η αντίδραση αυτή είχε επίσης περιγραφεί μετά από βιολογική θεραπεία με εμβολιασμό κατά του άνθρακα. Σε αυτή την ομάδα, κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε θεραπεία για την αντίδραση τύπου CSR. Το υποαμφιβληστροειδικό υγρό απορροφήθηκε και η κατάσταση υποχώρησε χωρίς παρέμβαση σε όλες τις περιπτώσεις.

Δύο ασθενείς της κοόρτης αυτής εμφάνισαν σοβαρές οφθαλμικές παρενέργειες μετά τη βιολογική θεραπεία, συγκεκριμένα CRAO(=Απόφραξη κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς) και BRVO (Απόφραξη φλέβας

αμφιβληστροειδούς κλάδου). Οι εν λόγω ασθενείς ήταν 67 και 90 ετών, αντίστοιχα, με θετικό ιατρικό ιστορικό για παράγοντες αγγειακού κινδύνου (υπέρταση και υπερλιπιδαιμία) χωρίς ιστορικό διαβητικού σακχαρώδη διαβήτη ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Γενικά, δεδομένου ότι οι ασθενείς με CRAO εμφανίζουν σοβαρή ανώδυνη απώλεια όρασης και διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο, συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με αντιθρομβωτικά φάρμακα. Οι ασθενείς με BRVO διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος ωχράς κηλίδας και απώλειας όρασης. Αν και οι CRAO και BRVO είναι ασυνήθιστες παρενέργειες, ο σοβαρός αντίκτυπός τους στην όραση δικαιολογεί αυξημένη ευαισθητοποίηση και επείγοντα έλεγχο σε ασθενείς με οφθαλμικές παρενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά από βιολογικές θεραπείες.

Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη αναφορά για συγκριτικές οφθαλμικές παρενέργειες σε διάφορες ομάδες βιολογικών θεραπειών. Η ανάλυση των ευρημάτων αυτών απέτυχε να αποκαλύψει τέτοιες διαφορές μεταξύ των ασθενών της μελέτης αυτής, αν και αυτό μπορεί να οφείλεται στον μικρό αριθμό ασθενών αυτής της μελέτης. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές για οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από βιολογικές θεραπείες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι βιολογικές θεραπείες μπορούν να προκαλέσουν οφθαλμική δυσφορία λόγω συμπτωμάτων ξηροφθαλμίας. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές παθολογίες όπως ραγοειδίτιδα, CRVO και BRVO και να οδηγήσουν σε σοβαρή οφθαλμική νοσηρότητα. Ως εκ τούτου, είναι καλό όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν βιολογικές θεραπείες να ελέγχονται από οφθαλμιάτρου πριν από τη θεραπεία, να επανελέγχονται κάθε 4-6 μήνες κατά τη διάρκεια των θεραπειών και ξανά στο τέλος της θεραπείας. Κάθε ασθενής που λαμβάνει βιολογική θεραπεία και παρουσιάζει οφθαλμικά ενοχλήματα θα πρέπει να παραπέμπεται επείγοντως σε οφθαλμολογική συμβουλευτική. Ο έγκαιρος εντοπισμός των οφθαλμικών παρενεργειών της θεραπείας του καρκίνου μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη οπτική πρόγνωση.

Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης είναι ο αναδρομικός της χαρακτήρας, ο μικρός αριθμός ασθενών και η απουσία τυποποιημένου πρωτοκόλλου διάγνωσης και περιοδικής παρακολούθησης. Θα πρέπει να διεξαχθεί μια μεγαλύτερη μελέτη με προγραμματισμένο έλεγχο όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε βιολογική θεραπεία σε ένα κέντρο με πρωτόκολλο περιοδικής οφθαλμικής παρακολούθησης

(κάθε 4-6 μήνες), για να εκτιμηθεί καλύτερα ο επιπολασμός των οφθαλμικών παρενεργειών της βιολογικής θεραπείας. Να σημειωθεί ότι στη παραπάνω ομάδα σε 20/22 ασθενείς (90,9%) οι οφθαλμικές παρενέργειες ελέγχθηκαν επιτυχώς και σε καμία περίπτωση οι οφθαλμικές παρενέργειες δεν οδήγησαν σε διακοπή της βιολογικής θεραπείας. Το γεγονός αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, δεδομένου ότι οι θεραπείες αυτές μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την επιβίωση των ασθενών.

Συνοπτικά, μελετήθηκε μια ομάδα 22 ασθενών που έλαβαν διάφορες βιολογικές θεραπείες για προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο και εμφάνισαν οφθαλμικές παρενέργειες. Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν η ραγοειδίτιδα, το σύνδρομο ξηροφθαλμίας και η αντίδραση τύπου CSR,. Αναφέρθηκαν επίσης ορισμένες σοβαρές παρενέργειες, όπως BRVO και CRAO. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με την οφθαλμική διάγνωσή τους, με βελτίωση της οπτικής τους όρασης και των οφθαλμικών συμπτωμάτων. Δεν υπήρξε καμία περίπτωση διακοπής της θεραπείας λόγω οφθαλμικών παρενεργειών. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες προκειμένου να εξεταστεί ο επιπολασμός των οφθαλμικών παρενεργειών και οι διαφορές εμφάνισής τους μεταξύ των διαφόρων ομάδων βιολογικών θεραπειών, καθώς και να συγκριθούν οι εν λόγω παρενέργειες με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

[Ocular side effects of novel anti-cancer biological therapies | Scientific Reports \(nature.com\)](#)

5.5 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟ BELANTAMAB MAFODOTIN (BELAMAF)

Η Belantamab mafodotin (belamaf) είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) τον Αύγουστο του 2020 για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος και ανθεκτικού πολλαπλού μυελώματος (RRMM). Αντισταθμίζει τη δραστηριότητα του αντιγόνου ωρίμανσης των Β-κυττάρων (BCMA) στο πολλαπλό μύελωμα (MM). Η γλυκοπρωτεΐνη BCMA εκφράζεται φυσιολογικά ως διαμεμβρανικός υποδοχέας της κυτταρικής επιφάνειας των Β-κυττάρων μαζί με τους συνδέτες της, συμπεριλαμβανομένου του συνδέτη που επάγει τον πολλαπλασιασμό (APRIL) ή του παράγοντα ενεργοποίησης των Β-κυττάρων (BAFF). Το BCMA ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των Β-κυττάρων τόσο σε καλοήγη όσο και σε κακοήγη πλασματοκύτταρα (PCs) και απαιτείται για τη μακροζωία και την επιβίωσή τους. Τα κακοήγη PCs έχουν υψηλότερη έκφραση BCMA σε σύγκριση με τα μη κακοήγη PCs. Η έκφρασή της είναι επίσης περιορισμένη σε άλλα όργανα, γεγονός που την καθιστά ελκυστικό στόχο για θεραπευτικά σκευάσματα MM. Τα στοιχεία από in-vitro και in-vivo μελέτες δείχνουν ότι η υπερβολικά εκφρασμένη BCMA αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κακοήθων PCs και δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον μυελού των οστών που ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των μυελωματικών κυττάρων .

Η μελέτη BMA117159/DREAMM-1 (DRiving Excellence in Approaches to Multiple Myeloma-1) ήταν η πρώτη μελέτη belamaf σε ανθρώπους, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν τον Νοέμβριο του 2018. Οι ερευνητές χώρισαν τη δοκιμή σε δύο μέρη, δηλαδή σε κλιμάκωση της δόσης και σε επέκταση της δόσης. Δεν αναφέρθηκαν περιοριστικές της δόσης τοξικότητες στο μέρος της κλιμάκωσης της δόσης, ωστόσο εμφανίστηκαν κερατοειδικές εκδηλώσεις στο 53% των ασθενών. Στο μέρος επέκτασης της δόσης, τα συμβάντα κερατοειδούς εμφανίστηκαν ακόμη συχνότερα σε ποσοστό 63% . Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) ήταν ποικίλες, συμπεριλαμβανομένων της θολής όρασης, της ξηροφθαλμίας, της φωτοφοβίας/του οφθαλμικού πόνου, της μη φυσιολογικής οπτικής

δραστηριότητας και της κερατίτιδας. Η πλειονότητα των συμβάντων ήταν ήπια, αλλά προκάλεσαν συχνές προσαρμογές της δόσης στο τμήμα επέκτασης της δόσης. Ως εκ τούτου, παρόλο που τα αποτελέσματα του DREAMM-1 ήταν ελπιδοφόρα, η οφθαλμική τοξικότητα αναγνωρίστηκε ως αναδυόμενη ανησυχία, ιδίως με μεγαλύτερες δόσεις belamaf. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο το DREAMM-2 αξιολόγησε τόσο τη δόση 3,4 mg/kg (συνιστώμενη δόση φάσης 2 (RP2D) στο DREAMM-1) όσο και τη δόση 2,5 mg/kg (χαμηλότερη από την RP2D) του belamaf για σύγκριση. Οι ασθενείς στο DREAMM-2 υποβλήθηκαν σε συστηματική συλλογή οφθαλμικού ιστορικού, ερωτηματολόγιο οπτικής λειτουργίας-25 (NEI-VFQ-25) του National Eye Institute και οφθαλμολογικές εξετάσεις. Ως αποτέλεσμα της ανατροφοδότησης από τον FDA, τα οφθαλμικά συμβάντα αξιολογήθηκαν διεξοδικά στο DREAMM-2 και στόχος ήταν η επιτυχής ανάπτυξη κλίμακας οφθαλμικής τοξικότητας για την καθοδήγηση των στρατηγικών μετριασμού και διαχείρισης της τοξικότητας.

Μηχανισμός οφθαλμικής τοξικότητας

Η διατάραξη των μικροσωληνίσκων Μονομεθυλο αουριστίνη F(MMAF) είναι το κυτταροτοξικό συστατικό του belamaf που συνδέεται με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα μέσω ενός ανθεκτικού στην πρωτεάση συνδέσμου maleimidocarbonyl (mc). Η MMAF προτείνεται ως αποδιδόμενη αιτία οφθαλμικής τοξικότητας μαζί με άλλες ADC που χρησιμοποίησαν την MMAF. Οι ADCs μπορεί να προκαλέσουν οφθαλμική τοξικότητα μέσω διαδικασιών εντός ή εκτός στόχου. Το Belamaf έχει προηγουμένως ανιχνευθεί στα δάκρυα ζώων, γεγονός που υποδεικνύει περιστασιακά την εκτός στόχου θέση βλάβης του, καθώς ο κερατοειδής δεν διαθέτει BCMA. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την προώθηση της οφθαλμικής τοξικότητας εκτός στόχου από ADCs μπορεί να περιλαμβάνουν αστάθεια του συνδέσμου ή πρόωρη διάσπαση σε εξωκυτταρικό περιβάλλον, ενδοκυτταρικό μεταβολισμό συνδέσμου-κυτταροτοξίνης και κυτταρικές προσλήψεις με τη μεσολάβηση των Fc-υποδοχέων. Αυτές οι πτυχές της οφθαλμικής τοξικότητας που προκαλούνται από ADC που περιέχουν MMAF ενδέχεται να συμβάλλουν στις επιδράσεις οφθαλμικής τοξικότητας του belamaf. Παρόλο που το belamaf διαθέτει έναν μη διασπώμενο σύνδεσμο του maleimidocarbonyl (mc) που

παρέχει αντίσταση έναντι της αποικοδόμησης στο εξωκυτταρικό περιβάλλον, ο συνδυασμός mc-MMAF σε διάφορα ADCs, όπως το SGN-75 και το SGN-CD19A, έχει γνωστές ενδείξεις οφθαλμικής τοξικότητας. Ένα παράδειγμα μεταβολισμού συνδέτη-κυτταροτοξίνης στο mc-MMAF, είναι η ενδοκυτταρική απελευθέρωση ιονισμένου κυτταροτοξικού μεταβολίτη που δεν είναι ικανός να διαχέεται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και ως εκ τούτου μπορεί να προάγει την τοπική κυτταροτοξικότητα λόγω ενδοκυτταρικού εγκλωβισμού.

Το Belamaf επάγει την απόπτωση των κυττάρων του μυελώματος, αλλά μπορεί να προκαλέσει ταυτόχρονη απόπτωση εκτός στόχου των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς λόγω της αναστολής της μικροτουμπουλίνης που προκαλείται από το MMAF. Αυτές οι αλλαγές του κερατοειδούς αντικατοπτρίζονται ως μικροκυστοειδείς αλλαγές του επιθηλίου του κερατοειδούς (MECs) ή κερατοπάθεια στη σχισμοειδή λυχνία. Οι MECs μπορεί να εμφανιστούν μετά την πρώτη δόση belamaf, αλλά συνήθως εμφανίζονται συχνότερα μετά από επόμενες εκθέσεις. Οι MECs απαιτούν μεσαία έως υψηλή μεγεθυντική ισχύ κατά την εξέταση μέσω σχισμοειδούς λυχνίας. Στη συνεστιακή μικροσκοπία in-vivo οι μεταβολές αυτές μπορεί να εμφανίζονται ως υπερ-ανακλαστικές θολερότητες. Όταν το belamaf εισχωρεί στον κερατοειδή μέσω των αγγείων του limbus ή των δακρύων, υφίσταται τη διαδικασία διαλυσης ουσιών στο εσωτερικό ή της κυτταρικής πρόσληψης μέσω μακροπιννοκυττάρωσης (δηλαδή τη διαδικασία της περικυτταρικής κατανάλωσης belamaf χωρίς αλληλεπίδραση υποδοχέα-δέκτη στην κυτταρική επιφάνεια) στη βασική επιθηλιακή στιβάδα του κερατοειδούς. Μόλις το belamaf εσωτερικευθεί στα κύτταρα του κερατοειδούς αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους και τελικά οδηγεί στην απόπτωσή τους. Αυτά τα κύτταρα του κερατοειδούς με το belamaf απομακρύνονται από τη βασική στιβάδα του κερατοειδούς και προσεγγίζουν τα πρόσθια ή κεντρικά τμήματά του και αντανακλούν την απόπτωσή τους με επακόλουθη εξώθηση νεκρών κυττάρων. Η μετανάστευση των κυττάρων που φέρουν belamaf στη γραμμή του οπτικού άξονα παρεμποδίζει την οπτική δραστηριότητα και προκαλεί οφθαλμικά συμπτώματα ανάλογα με τη θέση τους στον κερατοειδή. Τα κύτταρα που φέρουν belamaf και τα MECs βρίσκονται αρχικά στην περιφέρεια του κερατοειδούς αλλά τελικά μεταναστεύουν με κεντρομόλο τρόπο και στη συνέχεια εξαφανίζονται λόγω εξώθησης. Θεωρητικά, η αναστολή της

μακροπυκνωτικής του belamaf θα μπορούσε να μειώσει την εμφάνιση οφθαλμικής τοξικότητας, αλλά ο πρακτικός ρόλος μιας τέτοιας αναστολής είναι περιορισμένος. Σε ζωικές και εργαστηριακές μελέτες, η αναστολή της μακροπυκνωτικής πραγματοποιείται μέσω της αναστολής του σχηματισμού του βολβού της μεμβράνης λόγω ορισμένων φαρμακολογικών παραγόντων, όπως η ιμιπραμίνη. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των φαρμάκων παραμένει ανεξερεύνητη σε in-vivo και κλινικές δοκιμές. Ο μηχανισμός της οφθαλμικής τοξικότητας απαιτεί περαιτέρω διαλεύκανση.

Όταν εμφανίζονται αλλαγές στον κερατοειδή με τη μορφή κερατοπάθειας, η πλειονότητα των ασθενών είναι συμπτωματικοί. Η απουσία συμπτωμάτων στον κερατοειδή, ωστόσο, δεν αποκλείει την ύπαρξη κερατοπάθειας, όπως προκύπτει από τα δεδομένα της σχισμοειδούς λυχνίας και των δοκιμών οπτικής οξύτητας των συμμετεχόντων στο DREAMM-2. Στη δοσολογική ομάδα των 2,5 mg/kg του DREAMM-2, το 72% των ασθενών εμφάνισε MEC και το 54% είχε αλλαγές στην όραση. Αντιθέτως, μόνο το 25% των εν λόγω ασθενών ανέφεραν θολή όραση και το 15% ανέφεραν ξηροφθαλμία. Παρομοίως, στην έρευνα των 3,4 mg/kg του belamaf, το 77% των ασθενών είχε MEC, αλλά το 33% αυτών ανέφερε θολή όραση και το 25% ανέφερε ξηροφθαλμία. Αυτό σημαίνει ότι η οφθαλμική τοξικότητα απαιτεί ενεργό παρακολούθηση ανεξάρτητα από τα συμπτώματα. Ακόμη και ασθενείς με κερατοπάθειες βαθμού (G)-3 ή 4, δηλαδή σοβαρή επιφανειακή κερατοπάθεια και έλκη κερατοειδούς, μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να λαμβάνουν belamaf με συνεχιζόμενη τοξικότητα, εκτός εάν ελεγχθούν μέσω σχισμοειδούς λυχνίας. Η κερατοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί κάπου μεταξύ 9 ημερών και 9 μηνών μετά τη λήψη του belamaf με διάμεσο όρο 36 ημέρες. Αυτά τα συμβάντα υποχώρησαν στο 36% των ασθενών στη διάμεση τιμή των 71 ημερών (εύρος 57-99) στην ομάδα δοσολογίας των 2,5 mg/kg και στο 28% των ασθενών στη διάμεση τιμή των 96 ημερών (εύρος 70-127) στην ομάδα δοσολογίας των 3,4 mg/kg.

Οι αναλύσεις έκθεσης-ασφάλειας του DREAMM-2 αξιολόγησαν την πιθανότητα εμφάνισης ΑΕ κερατοειδούς και τη σχέση τους με τη συγκέντρωση του belamaf. Η υψηλότερη belamaf C_{tau} (η προβλεπόμενη συγκέντρωση την ημέρα 21 στο τέλος του πρώτου κύκλου) συσχετίστηκε με χαμηλότερο όριο εμφάνισης ΑΕ κερατοειδούς εκτός από την πρωιμότερη

έναρξη αυτών των συμβάντων. Το ιστορικό ξηροφθαλμίας και η χαμηλότερη αρχική συγκέντρωση στον ορό του διαλυτού BCMA (sBCMA) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕ κερατοειδούς . Το ιστορικό ξηροφθαλμίας και η κερατοπάθεια, πριν από τη χρήση του belamaf σχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θολής όρασης οποιουδήποτε βαθμού. Η κερατοπάθεια βάσης συσχετίστηκε επίσης με προγενέστερη έναρξη θολής όρασης μαζί με αυξημένη πιθανότητα θολής όρασης .

Τα κοινά κριτήρια ορολογίας για τα ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE v5), που συνήθως χρησιμοποιούνται για τη βαθμολόγηση των ΑΕ με βάση τα συμπτώματα των ασθενών και την παρέμβαση στην καθημερινή λειτουργικότητα, ενδέχεται να μην εκτιμούν τη σοβαρότητα της οφθαλμικής τοξικότητας. Λόγω των περιορισμών του CTCAE, η κερατοπάθεια και η οπτική οξύτητα (KVA) που επινοήθηκε στο DREAMM-2 περιγράφει τα αντικειμενικά ευρήματα της εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία και την καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA), ανεξάρτητα από τα συμπτώματα. Το 18% των ασθενών του DREAMM-2 στη δοσολογική ομάδα των 2,5 mg/kg παρουσίασαν μείωση της BCVA σε 20/50 ή χειρότερη. Η παροδική μείωση της BCVA ήταν σχετικά συχνή με οριστική επιδείνωση σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό, δηλαδή 82% έναντι 18% . Δύο ασθενείς είχαν πτώση της BCVA σε 20/200, η οποία θεωρείται νομικά τυφλή στις Ηνωμένες Πολιτείες . Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη τα υπολειπόμενα οφθαλμικά επακόλουθα προηγούμενων σειρών θεραπειών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν belamaf. Περίπου το 67% των ασθενών στο DREAMM-1 και το 83% των ασθενών στο DREAMM-2 είχαν λάβει τουλάχιστον 5 σειρές προηγούμενων θεραπειών . Το εκατό τοις εκατό των ασθενών στο DREAMM-1 και το 98% των ασθενών στο DREAMM-2 είχαν λάβει bortezomib. Η bortezomib έχει αναφερθεί προηγουμένως ότι προκαλεί οφθαλμικές διαταραχές, όπως χαλάζιο, βλεφαρίτιδα και επιπεφυκίτιδα

Τα δεδομένα για την οφθαλμική υγεία του DREAMM-2 δείχνουν ένα τεράστιο βάρος οφθαλμικών προβλημάτων στους ασθενείς με RRMM πριν από τη χρήση του belamaf, ίσως λόγω των στεροειδών και της bortezomib που είχαν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως. Αυτές οι οφθαλμικές ανωμαλίες περιελάμβαναν 60% καταρράκτη και 43% ανωμαλιών του επιθηλίου του κερατοειδούς, ακολουθούμενες από 20% βλεφαρίτιδα και 6% γλαυκώματος.

Μια τέτοια κακή αρχική οφθαλμική κατάσταση του πληθυσμού των RRMM μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την προδιάθεσή τους σε υψηλότερα ποσοστά οφθαλμικής τοξικότητας που παρατηρήθηκαν στο DREAMM-2 εκτός από το belamaf. Ειδικότερα, ο αυξημένος αριθμός βλεφαρίτιδας και ξηροφθαλμίας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να σχετίζεται με προηγούμενη χρήση bortezomib.

Σε μια εν εξελίξει μελέτη DREAMM-6 (NCT03544281)(αρχές 2021), το belamaf χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη (σκέλος-A) ή βορτεζομίμπη-δεξαμεθαζόνη (σκέλος-B). Μέχρι τις 30 Μαρτίου 2020, 18 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία στα μέρη-1 & 2 του βραχίονα-B, δηλαδή belamaf-bortezomib-dexamethasone. Οι ΑΕ που σχετίζονται με τον κερατοειδή/το μάτι ήταν υπεύθυνες για διακοπή ή καθυστέρηση της δόσης στο 83% των ασθενών και μείωση της δόσης στο 39% των ασθενών . Κανένας ασθενής δεν είχε διακόψει τη θεραπεία μέχρι στιγμής λόγω οφθαλμικής τοξικότητας.

Προοπτική των ασθενών και εμπειρία από το Belantamab Mafodotin

Σε αναλύσεις της εμπειρίας των ασθενών που αναφέρθηκαν σε 104 ασθενείς κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία στο DREAMM-2, το 57% των ασθενών ανέφερε οπτικά προβλήματα κάποιου βαθμού, ενώ το 40% ανέφερε συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού (ξηρότητα ή φαγούρα στα μάτια και αίσθηση ξένου σώματος) . Περίπου το 12% των ασθενών ανέφεραν πόνο και κάψιμο στα μάτια. Μεταξύ 26 ασθενών που ερωτήθηκαν στο τέλος της θεραπείας, έξι ασθενείς εξέτασαν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και δύο από αυτούς ανέφεραν ότι επέλεξαν πραγματική διακοπή της θεραπείας με βάση τα οφθαλμικά συμπτώματα. Παρά τα οφθαλμικά παράπονα, οι ασθενείς ανέφεραν υψηλή ικανοποίηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εξέφρασαν την επιθυμία να παραμείνουν στη θεραπεία. Στις μετρήσεις έκβασης (PRO) του DREAMM-2 , δύο ερωτηματολόγια PRO που σχετίζονται με την όραση, συμπεριλαμβανομένων του NEI-VFQ-25 και του δείκτη νόσου της οφθαλμικής επιφάνειας (OSDI), χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων και της οπτικής λειτουργίας των ασθενών τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας όσο και κάθε τρεις εβδομάδες στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με belamaf. Το 49,5% των ασθενών ανέφεραν

επιδείνωση κατά 12,5 μονάδες ή μεγαλύτερη στον OSDI από την αρχική τιμή με διάμεσο χρόνο επιδείνωσης 44 ημέρες. Σημαντική αποκατάσταση των αυτοαναφερόμενων αλλαγών από τη χειρότερη μετά την αρχική κατάσταση σοβαρότητας αναφέρθηκε στο 72% των ασθενών με διάμεσο χρόνο βελτίωσης 24 ημέρες .

Στρατηγική καταπράυνση της οφθαλμικής τοξικότητας

Σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές, η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών για τον μετρίασμό της οφθαλμικής τοξικότητας που σχετίζεται με τον MMAF έδειξε κάποιο όφελος . Δανειζόμενοι την ίδια ιδέα, οι οφθαλμικές σταγόνες κορτικοστεροειδών χρησιμοποιήθηκαν στο DREAMM-1 για 4 ημέρες ξεκινώντας μία ημέρα πριν από την πρώτη δόση του belamaf και στη συνέχεια πριν από τις επόμενες δόσεις. Καθώς δεν υπήρξε σαφές όφελος από τη χρήση στεροειδών στο DREAMM-1, η οφθαλμική υπομελέτη DREAMM-2 (n=30) διερεύνησε περαιτέρω τον ρόλο των στεροειδών οφθαλμικών σταγόνων. Η διάρκεια των τοπικών στεροειδών αυξήθηκε από 4 σε 7 ημέρες στο DREAMM-2, αλλά η χρήση τους παρέμεινε αναποτελεσματική στην πρόληψη των μεταβολών του κερατοειδούς. Εκτός του ότι αποτελούν αναποτελεσματική προληπτική επιλογή, τα τοπικά στεροειδή ενδέχεται να προκαλέσουν δυνητικά δευτερογενείς οφθαλμικές ΑΕ. Η μακροχρόνια παρακολούθηση πέντε ασθενών στο DREAMM-1 έδειξε την ανάπτυξη δευτερογενούς καταρράκτη και γλαυκώματος λόγω της συχνής χρήσης στεροειδών που απαιτούσε καταρράκτη και φάρμακα για τη μείωση της οφθαλμικής πίεσης. Δεν συνισαται η χρήση στεροειδών οφθαλμικών σταγόνων ως στρατηγική μετρίασμού για τη μείωση της οφθαλμικής τοξικότητας του belamaf. Συνισταται όμως βασική οφθαλμολογική εξέταση πριν από την πρώτη δόση και στη συνέχεια πριν από τις επόμενες δόσεις ακόμη και σε περίπτωση απουσίας συμπτωμάτων σύμφωνα με το πρωτόκολλο DREAMM-2. Παρόλο που η βασική οφθαλμολογική εξέταση και στη συνέχεια οι αξιολογήσεις με βάση τα συμπτώματα θεωρούνταν προηγουμένως επαρκείς για την παρακολούθηση της οφθαλμικής τοξικότητας, τα αυξανόμενα στοιχεία ασυμπτωματικής τοξικότητας του κερατοειδούς δικαιολογούν την οφθαλμολογική εξέταση πριν από κάθε δόση για την ανίχνευση πρώιμων αλλαγών στον κερατοειδή. Για τη συμπλήρωση

των οφθαλμολογικών εξετάσεων, τα ερωτηματολόγια NEI-VFQ-25 και OSDI μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την τεκμηρίωση των αλλαγών στην ποιότητα ζωής, αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ο μοναδικός οδηγός για τις τροποποιήσεις της θεραπείας. Μεταξύ 17 ερωτηθέντων από το DREAMM-1 που έλαβαν 3,4 mg/kg belamaf, περίπου το 76% είχε θολή όραση, αλλά το 93% από αυτούς δεν το θεώρησε αρκετά κακό ώστε να διακόψει τη θεραπεία. Ως εκ τούτου, οι συνταγογράφοι θα πρέπει να ενσωματώνουν τα αντικειμενικά στοιχεία της οφθαλμικής τοξικότητας, όπως η κλίμακα KVA, στις αποφάσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία. Χρησιμοποιώντας αυτή την κλίμακα, η ήπια, η μέτρια, η σοβαρή επιφανειακή κερατοπάθεια και οι βλάβες του επιθηλίου του κερατοειδούς στη σχισμοειδή λυχνία αντιστοιχούν σε τοξικότητα G-1 έως G-4, αντίστοιχα.

Η μείωση της BCVA από την αρχική τιμή μέχρι 1 γραμμή, 2-3 γραμμές, >3 γραμμές και 20/200, όπως προσδιορίζεται με το διάγραμμα Snellen, αντιστοιχεί σε οφθαλμική τοξικότητα G1-4. Ο ρόλος της ψύξης του ματιού και των αγγειοσυσπαστικών πριν από την έγχυση του belamaf δεν είναι σαφής και θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κρίση του συνταγογράφου. Στο DREAMM-2 χρησιμοποιήθηκαν μάσκες ψύξης των ματιών πριν από κάθε έγχυση φαρμάκου για τη μείωση της συγκέντρωσης του κερατοειδούς. Η φιλοσοφία πίσω από αυτά τα μέτρα ήταν να μειωθεί η διάχυση του belamaf στον κερατοειδή και επομένως να ελαχιστοποιηθεί η οφθαλμική συγκέντρωση. Συνιστάται ανεπιφύλακτα η χρήση τεχνητών δακρύων χωρίς συντηρητικά μεταξύ όλων των ασθενών τουλάχιστον τέσσερις φορές την ημέρα από την ημέρα έγχυσης του belamaf και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες παθήσεις του κερατοειδούς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο οφθαλμικής τοξικότητας. Ως εκ τούτου, η χρήση του belamaf σε αυτόν τον πληθυσμό προειδοποιείται και πρέπει να αποφεύγεται η χρήση φακών επαφής. Οι ασθενείς με αρχικές οφθαλμικές ανωμαλίες και προηγούμενη χρήση κορτικοστεροειδών ή bortezomib (98-100% του πληθυσμού του belamaf) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με πιο εκτεταμένο έλεγχο και τακτική οφθαλμολογική εξέταση.

Η οφθαλμική τοξικότητα που προκαλείται από το belamaf αντιμετωπίζεται με τροποποιήσεις της δοσολογίας (καθυστερήσεις, μειώσεις της δόσης) ή διακοπή της χορήγησης, εκτός από τεχνητά δάκρυα χωρίς

συντηρητικά. Προηγουμένως πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την υποχώρηση των μεταβολών του κερατοειδούς που σχετίζονται με τη χρήση του MMAF μετά την αλλαγή της θεραπείας. Συνίσταται η οφθαλμική τοξικότητα που προκαλείται από το belamaf να αντιμετωπίζεται με στενή οφθαλμολογική και αιματολογική-ογκολογική παρακολούθηση και χρήση της κλίμακας KVA για την καθοδήγηση της θεραπείας. Μέχρι στιγμής υπάρχουν λίγες αναφορές μόνιμης διακοπής του belamaf με βάση την οφθαλμική τοξικότητα, αλλά δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση μόνιμης τύφλωσης.

Στο DREAMM-1, δύο ασθενείς διέκοψαν το belamaf στο μέρος-1 και ένας διέκοψε το belamaf στο μέρος-2 λόγω οφθαλμικής τοξικότητας. Μεταξύ του 66% των μειώσεων της δόσης στο μέρος-2, η θολή όραση ήταν η αιτία στο 34% των περιπτώσεων, ενώ προκάλεσε διακοπή ή καθυστέρηση της δόσης στο 40% των περιπτώσεων. Η κερατίτιδα και η φωτοφοβία προκάλεσαν διακοπή του belamaf ή καθυστέρηση δόσης στο 9% των περιπτώσεων για κάθε κατηγορία. Συνολικά, τα περιστατικά κερατοειδούς στο μέρος-2 ήταν υπεύθυνα για μειώσεις της δόσης στο 46% και διακοπές/καθυστερήσεις της δόσης στο 49% των συμμετεχόντων. Στο DREAMM-2, η κερατοπάθεια οδήγησε σε διακοπή του belamaf στο 1% και στο 3% των περιπτώσεων στις ομάδες των 2,5 mg/kg και των 3,4 mg/kg, αντίστοιχα. Η κερατοπάθεια προκάλεσε μείωση της δόσης στο 23% και 27% των περιπτώσεων στις μελέτες 2,5 mg/kg και 3,4 mg/kg, ενώ προκάλεσε καθυστερήσεις ή διακοπές της δόσης στο 47% και 48% των περιπτώσεων, αντίστοιχα.

Τα ευρήματα του κερατοειδούς που εντοπίζονται είτε στις αξιολογήσεις KVA είτε στις αξιολογήσεις BCVA μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πραγματοποίηση τροποποιήσεων της θεραπείας. Ο χειρότερος βαθμός KVA στον χειρότερο οφθαλμό θα πρέπει να καθοδηγεί τις εν λόγω αλλαγές. Για τοξικότητα KVA G-1, το belamaf μπορεί να συνεχιστεί χωρίς καμία τροποποίηση. Τα ευρήματα KVA G-4 ενδέχεται να απαιτούν διακοπή του belamaf. Εάν η απόφαση με βάση την αξιολόγηση κινδύνου έναντι οφέλους είναι να συνεχιστεί το belamaf, θα πρέπει να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Όταν απαιτείται μείωση της δόσης του belamaf, λίγοι συγγραφείς έχουν συστήσει μείωση της δόσης κατά 25%, δηλαδή από την τυπική εγκεκριμένη δόση των 2,5 mg/kg σε ~1,9 mg/kg. Για τη συνετή και διαφανή χρήση του

belamaf λαμβάνοντας υπόψη την οφθαλμική τοξικότητά του, η GlaxoSmithKline επιτόνησε ένα πρόγραμμα στρατηγικής αξιολόγησης και μείωσης κινδύνου (REMS) με την ονομασία BLENREP REMS, το οποίο έχει εγκριθεί από τον FDA. Το REMS διασφαλίζει ότι οι συνταγογράφοι είναι πιστοποιημένοι στο πρόγραμμα και οι χονδρέμποροι διανέμουν το belamaf μόνο σε πιστοποιημένους φορείς.

[Frontiers | Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | Oncology \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/journal/article/10.3389/fonc.2019.00011)

5.6 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΙΡΙΛΙΜΟΥΜΑΒ/ΝΙΒΟΛΟΥΜΑΒ

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και του κυτταροτοξικού Τ-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο δερματικό μελάνωμα. Ο συνδυασμός του ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb, New York, NY), ενός μονοκλωνικού αντισώματος κατά του κυτταροτοξικού Τ-λεμφοκυττάρου-συνδεδεμένου-αντιγόνου 4, και του nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb), ενός αντι-PD-1, εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ το 2015 για τη θεραπεία του μεταστατικού δερματικού μελανώματος. Οι ενδείξεις για τους παράγοντες αυτούς έχουν έκτοτε επεκταθεί και περιλαμβάνουν ένα ευρύτερο φάσμα κακοηθειών. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα (irAEs) που αφορούν τα μάτια και τις περιοφθαλμικές δομές από αυτούς τους παράγοντες, αλλά οι τάσεις και τα ποσοστά επίπτωσης είναι δύσκολο να εξακριβωθούν λόγω της σπανιότητας.

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανασκόπηση διαγραμμάτων 1474 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nivolumab με ή χωρίς ipilimumab από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Αύγουστο του 2018 στο Yale Smilow Cancer Center. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ανοσοθεραπεία ως πρώτης γραμμής για μεταστάσεις. Από τους 1474 ασθενείς, 15 (1,0 %) εμφάνισαν οφθαλμικές irAEs. Δώδεκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για

μεταστατικό δερματικό μελάνωμα, 2 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για μεταστατικό μελάνωμα ραγοειδούς και 1 ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία για μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη των οφθαλμικών συμπτωμάτων ήταν 60,6 έτη (εύρος 43-79 έτη, τυπική απόκλιση 10,7) και 9 (60%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος αριθμός των εγχύσεων που χορηγήθηκαν πριν από την έναρξη των οφθαλμικών συμπτωμάτων ήταν 3,6 (εύρος, 1-10 κύκλοι- τυπική απόκλιση, 2,9) και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 25 μήνες (εύρος, 1-85 μήνες). Όλοι οι ασθενείς, εκτός από 1, παρουσίασαν αμφίπλευρες οφθαλμικές irAEs. Οι οφθαλμικές τοξικότητες περιελάμβαναν οφθαλμική μυασθένεια, διάβρωση του επιθηλίου του κερατοειδούς με σημεία, υποεπιπεφυκότα αιμορραγία, διάτρηση του κερατοειδούς, ραγοειδίτιδα, υποτονική ωχρά κηλίδα, κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας, ορώδη αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, χοριοειδίτιδα, σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada-like, οπτική νευρίτιδα και αμφιβληστροειδοπάθεια που σχετίζεται με το μελάνωμα (MAR).

Παρακάτω αναφέρονται δύο αξιοσημείωτες περιπτώσεις που επιβεβαιώνουν τα παραπάνω.

Περίπτωση 1^η: αμφιβληστροειδοπάθεια που σχετίζεται με μελάνωμα.(MAR)

Μια γυναίκα 79 ετών με μεταστατικό δερματικό μελάνωμα ανέπτυξε αμφοτερόπλευρες κυμαινόμενες κηλίδες και φωτοψία μετά από 1 κύκλο ipilimumab και nivolumab. Κατά την οφθαλμολογική εξέταση διαπιστώθηκε οπίσθια αποκόλληση υαλοειδούς. Η ανοσοθεραπεία συνεχίστηκε για 3 κύκλους, μετά από τους οποίους εμφάνισε νυκταλωπία, τρανσαμινίτιδα, εξάνθημα και υποϋποφυσισμός. Η ανοσοθεραπεία διακόπηκε και χορηγήθηκαν ενδοφλέβια στεροειδή υψηλής δόσης. Το ηλεκτρορετινογράφημα πλήρους πεδίου αποκάλυψε εξασθενημένο κύμα β και διατηρημένο αρνητικό κύμα α προσαρμοσμένο στο σκοτάδι, ενδεικτικό της κακής λειτουργίας των διπολικών κυττάρων και της άθικτης λειτουργίας των φωτοϋποδοχέων. Η παρουσία αντι-αμφιβληστροειδικών αντισωμάτων επιβεβαιώθηκε σε πίνακα αυτοάνοσης αμφιβληστροειδοπάθειας. Διαγνώστηκε με MAR βάσει αυτών των ευρημάτων και της χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες. Στους 10 μήνες από την έναρξη των

συμπτωμάτων, η οπτική της οξύτητα ήταν 20/20 και στους δύο οφθαλμούς, αλλά χωρίς βελτίωση στην προσαρμογή στο σκοτάδι, και η μεταστατική της νόσος είχε πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία. Αυτή είναι η πρώτη περίπτωση MAR που προκαλείται από nivolumab και ipilimumab. Η ταυτόχρονη εμφάνιση πολυοργανικών irAE (τρανσαμινίτιδα και υποφυσίτιδα) υποδηλώνει ότι η MAR προκλήθηκε επίσης από την ανοσοθεραπεία.

Περίπτωση 2^η: Οίδημα οπτικού δίσκου.

Μια γυναίκα 61 ετών υποβλήθηκε σε 4 κύκλους συνδυασμένης θεραπείας ipilimumab/nivolumab και στη συνέχεια σε έναν κύκλο μονοθεραπείας με nivolumab, όταν εμφάνισε θολή όραση στον αριστερό οφθαλμό. Η οπτική της οξύτητα ήταν 20/20 στον δεξιό οφθαλμό και 20/100 στον αριστερό οφθαλμό με σχετικό έλλειμμα της προσαγωγού κόρης στον αριστερό οφθαλμό. Είχε αμφοτερόπλευρη διόγκωση του οπτικού νεύρου και έντονη καταστολή των οπτικών πεδίων. Οι μελέτες εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποκάλυψαν φυσιολογική πίεση ανοίγματος και απουσία κακοήθων κυττάρων. Η ανοσοθεραπεία διακόπηκε και η ασθενής έλαβε συστηματικά κορτικοστεροειδή και στη συνέχεια ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη και infliximab. Η νόσος της προχώρησε και πέθανε 18 μήνες αργότερα. Είναι η πρώτη που περιγράφεται στη βιβλιογραφία με οπτική νευρίτιδα σχετιζόμενη με nivolumab.

Το ποσοστό των συστηματικών irAE στο πλαίσιο της ανοσοθεραπείας με ipilimumab και nivolumab ανέρχεται στο 96%, ωστόσο, η επίπτωση των οφθαλμικών irAE είναι χαμηλή. Η δική μας σειρά 15 ασθενών με οφθαλμικές irAEs από ένα σύνολο 1474 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nivolumab με ή χωρίς ipilimumab (ποσοστό 1,0%) υπογραμμίζει τη σπάνια εμφάνιση. Μόνο 2 περιπτώσεις είχαν μονοθεραπεία με nivolumab, ενώ οι υπόλοιπες είχαν συνδυασμένη θεραπεία. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στη ομάδα, δεν υπήρχε διακριτό μοτίβο μεταξύ της ομάδας μονοθεραπείας και της ομάδας συνδυαστικής θεραπείας.

Το εύρος των οφθαλμικών εκδηλώσεων από αυτούς τους παράγοντες είναι αξιοσημείωτο. Αν και η ξηροφθαλμία και η επιπεφυκίτιδα μπορεί να θεωρηθούν σχετικά ασήμαντες, ένα από τα περιστατικά υπογραμμίζει τη δυνατότητα διάτρησης του κερατοειδούς που προκύπτει από σοβαρή νόσο

της οφθαλμικής επιφάνειας. Η ραγοειδίτιδα μπορεί να είναι τόσο ήπια όσο τα κύτταρα του πρόσθιου θαλάμου και η όραση ελαφρώς μειωμένη, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις η χοριοειδής συλλογή που ανθίσταται στα τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή μπορεί να αφήσει τον ασθενή με μόνιμη απώλεια όρασης. Λόγω αυτής της ετερογένειας των αποτελεσμάτων, δεν μπορεί κανείς να προβεί σε γενικευμένη θεραπευτική σύσταση ή πρόγνωση της οπτικής έκβασης για τις οφθαλμικές irAEs. Παρόλο που αυτά τα οφθαλμικά επιφανειακά, ενδοφθάλμια και περιοφθαλμικά συμβάντα μπορεί να έχουν άλλες αιτίες, για παράδειγμα MAR ως παρανεοπλασματικό επακόλουθο του δερματικού μελανώματος, η ταυτόχρονη επίπτωση οφθαλμικών συμβάντων με εξωφθάλμια irAE της ανοσοθεραπείας υποδηλώνει ότι ένα οφθαλμικό συμβάν σχετίζεται με την ανοσοθεραπεία.

Αρκετές προηγούμενες αναφορές έχουν προεκτείνει την επίπτωση των irAEs στην ανταπόκριση του όγκου και έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι irAEs αποτελούν δείκτες της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Στην παρούσα σειρά, 8 από τους 15 ασθενείς παρουσίασαν εξέλιξη της πρωτοπαθούς κακοήθειας και 2 από αυτούς πέθαναν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Συμπερασματικά, οι οφθαλμικές irAEs που σχετίζονται με το nivolumab με ή χωρίς ipilimumab είναι σπάνιες αλλά μπορεί να ποικίλουν από καλοήθεις έως απειλητικές για την όραση. Τα οπτικά αποτελέσματα και η συστηματική ανταπόκριση στην υποκινούμενη ανοσοθεραπεία είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Οι οφθαλμίατροι και οι ογκολόγοι με γνώσεις στη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας θα πρέπει να συνεργάζονται για τη διαχείριση των οφθαλμικών εκδηλώσεων κατά τη χρήση αυτών των ισχυρών παραγόντων.

[Ophthalmic Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy: A Single-Site Case Series \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111111/)

5.7 ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ ΜΕ ΣΧΕΔΟΝ ΠΛΗΡΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΡΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΕΜΠΡΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ-ΡΕΜΒΡΟΛΙΖΟΥΜΑΒ

Οι τρέχουσες ανοσοθεραπευτικές θεραπείες που είναι ευρέως διαθέσιμες στο προχωρημένο μελάνωμα περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) και του κυτταροτοξικού αντιγόνου 4 των T-λεμφοκυττάρων (CTLA-4). Η πεμπρολιζουμάμπη και η νιβολουμάμπη αναστέλλουν τον PD-1 που εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση των T κυττάρων με τα καρκινικά κύτταρα και η ιπιλιμουμάμπη αναστέλλει το CTLA-4 που εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των ενεργοποιημένων T κυττάρων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Η επαγόμενη από τον όγκο ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων εξασθενεί την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Η δράση αυτών των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος ενισχύει έτσι την αντικαρκινική δράση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η πεμπρολιζουμάμπη έχει επιδείξει αποτελεσματικότητα στο προχωρημένο μελάνωμα με ποσοστά επιβίωσης 55% και ποσοστά ελέγχου της νόσου 52% στους 24 μήνες στη ρύθμιση πρώτης γραμμής. Παρομοίως, μελέτες έχουν καταδείξει ποσοστά συνολικής επιβίωσης στα 3 έτη 52% για τη μονοθεραπεία με nivolumab και 58% για τη θεραπεία συνδυασμού με nivolumab και ipilimumab στη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου μελανώματος. Συνολικά, οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που χρησιμοποιούνται ως μεμονωμένοι παράγοντες ή σε συνδυασμό έχουν βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη, την καλύτερη κλινική ανταπόκριση και μπορούν να προκαλέσουν μακροχρόνια ανθεκτική ανταπόκριση.

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν ξεχωριστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών που διαφέρει από τους κυτταροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ο υποκείμενος μηχανισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μια αυξημένη ανοσολογική αντίδραση κατά των ιστών του ξενιστή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως

αυτοάνοση διαδικασία σε οποιοδήποτε όργανο. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνότερες όταν οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη Checkmate 067. Σε αυτή τη δοκιμή, ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού για τους ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία εμφανίστηκαν σε ποσοστό 96% με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι η διάρροια, η κόπωση, ο κνησμός, το εξάνθημα και η ναυτία. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες (IrAEs), περιλαμβάνουν αυξημένα ηπατικά ένζυμα που εμφανίζονται στο 35% των ασθενών, υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό στο 28%, αρθραλγία στο 14%, κολίτιδα στο 13%, πνευμονίτιδα στο 7% και υποφυσίτιδα στο 7%.

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σε ποσοστό <1% των υπό θεραπεία ασθενών . Οι περισσότερες IrAEs ανταποκρίνονται καλά όταν αντιμετωπίζονται με γλυκοκορτικοστεροειδή, αν και οι ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί να απαιτούν πρόσθετη ανοσοκαταστολή με παράγοντες που εξοικονομούν στεροειδή, όπως η ινφλιξιμάμπη ή η μυκοφαινόλη . Παρακάτω παρουσιάζεται μια μοναδική περίπτωση ασθενούς με προχωρημένο μελάνωμα που πέτυχε πλήρη ανταπόκριση με πεμπρολιζουμάμπη αλλά εμφάνισε σοβαρές και σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η περίπτωση αφορά έναν άνδρα 57 ετών με μεταστατικό μελάνωμα ο οποίος ανέπτυξε πολλαπλές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και αποδίδονται στην πεμπρολιζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένης της αρθρίτιδας, της οφθαλμικής υποτονίας και της πνευμονικής ίνωσης. Τέσσερα χρόνια πριν, είχε διαγνωστεί με δερματικό μελάνωμα στο άνω μέρος της πλάτης πάχους 4 mm σε συνδυασμό με έλκος και δύο θετικούς «φρουρούς» λεμφαδένες(ως λεμφαδένας φρουρός ορίζεται ο πρώτος λεμφαδένας στον οποίο τα καρκινικά κύτταρα είναι πιθανότερο να εξαπλωθούν από έναν πρωτοπαθή όγκο). Η παθολογική σταδιοποίηση ήταν pT4bN2a. Αντιμετωπίστηκε με ευρεία τοπική εκτομή και εκκαθάριση των περιφερειακών λεμφαδένων. Το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς περιλάμβανε βαθιά φλεβική θρόμβωση και κατάθλιψη. Και ήταν μη καπνιστής. Δεν έλαβε επικουρική θεραπεία και παρακολούθηθηκε κλινικά.

Δύο χρόνια αργότερα, εμφάνισε μεταστατική υποτροπή με δερματικούς όζους μελανώματος και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έδειξε φθοροδεοξυγλυκόζη (FDG) με άπληστη ενδοθωρακική και ενδοκοιλιακή λεμφαδενοπάθεια. Η ανάλυση των αρχειακών ιστών δεν κατέδειξε μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF. Του χορηγήθηκε θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη (200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες) και πέτυχε πλήρη μεταβολική ανταπόκριση στις επόμενες σαρώσεις PET μετά από 3 μήνες θεραπείας. Συνέχισε να λαμβάνει πεμπρολιζουμάμπη για συντήρηση για συνολικά 32 δόσεις μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. Μετά τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, ανέπτυξε αρθρίτιδα που επηρέαζε κυρίως τις μικρές αρθρώσεις των χεριών αμφίπλευρα, η οποία σχετιζόταν με ήπια λειτουργική έκπτωση. Ωστόσο, αυτή ανταποκρίθηκε καλά σε χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών (πρεδνιζολόνη 5 mg ημερησίως). Ο ασθενής σημείωσε επίσης ότι εμφάνισε ευρήματα ασυμπτωματικής πνευμονίτιδας βαθμού 1 στην αξονική τομογραφία θώρακος μετά από 12 μήνες θεραπείας. Αυτά τα ευρήματα δεν υπήρχαν κατά την έναρξη και παρακολουθούνταν σε σειριακές σαρώσεις.

Μετά από 20 μήνες θεραπείας και 2 εβδομάδες μετά την τελευταία του δόση, ο ασθενής εμφάνισε μειωμένη όραση στον δεξιό οφθαλμό με οπτική οξύτητα <20/200. Είχε προηγηθεί τραυματισμός από αμβλύ τραύμα στο δεξιό μάτι που σχετιζόταν με την εργασία του 1 εβδομάδα πριν. Παραπέμφθηκε σε τριτοβάθμιο οφθαλμολογικό νοσοκομείο και η διερευνητική χειρουργική επέμβαση που διενεργήθηκε απέκλεισε ρήξη σφαιρικού βολβού. Η οφθαλμολογική εξέταση αποκάλυψε βαθιά οφθαλμική υποτονία (0 mmHg στον δεξιό οφθαλμό) με ελάχιστη φλεγμονή. Η αριστερή του όραση παρέμεινε ανεπηρέαστη εκείνη τη στιγμή. Πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές εξετάσεις και οφθαλμολογικές επεμβάσεις για την αναστροφή της υποτονίας και η πεμπρολιζουμάμπη διακόπηκε στη συνέχεια.

Δύο εβδομάδες αργότερα, η όραση στον αριστερό οφθαλμό του άρχισε να επιδεινώνεται σε μια οπτική οξύτητα μόνο κινήσεων του χεριού στο δεξί και μέτρησης δακτύλων στο αριστερό. Η οφθαλμολογική εξέταση επιβεβαίωσε αμφοτερόπλευρη βαθιά υποτονία 1 mmHg και στους δύο οφθαλμούς, μαζί με μεταβολές του βυθού που συνάδουν με υποτονία, αλλά εξακολουθούσε να υπάρχει ελάχιστη οφθαλμική φλεγμονή. Η επαναληπτική σάρωση PET(Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) απέκλεισε την υποτροπή της

μεταστατικής νόσου. Έλαβε υψηλή δόση ενδοφλέβιων και από του στόματος στεροειδών και περαιτέρω ενδοφθάλμιες επεμβάσεις για την επαναφορά της πίεσης στα μάτια, ωστόσο η ανταπόκριση ήταν μέτρια με ελάχιστη βελτίωση της όρασης. Διαπιστώθηκε διεγχειρητικά ότι οι ακτινωτές αποφύσεις ήταν ωχρές και ατροφικές. Παρά τις καλύτερες προσπάθειες, η καλύτερη επιτευχθείσα οπτική οξύτητα ήταν κίνηση χεριών στον δεξιό οφθαλμό και 20/120 στον αριστερό οφθαλμό.

Δέκα μήνες μετά τη διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης, ο ασθενής εμφάνισε αναπνευστικά συμπτώματα δύσπνοιας κατά την άσκηση, ξηρό βήχα και προοδευτικά επιδεινούμενη ανοχή στην άσκηση. Ξεκίνησε η χορήγηση του αντιινωτικού παράγοντα, nintedanib, αλλά οδήγησε σε μέτρια μόνο συμπτωματική βελτίωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και προκάλεσε γαστρεντερική τοξικότητα με διάρροια παρά τη μείωση της δόσης. Κατά τη στιγμή της παρούσας έκθεσης, ο ασθενής παραμένει σε πλήρη ύφεση από το μελάνωμα, 18 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, παραμένει σοβαρά επηρεασμένος από τις δυσμενείς επιπτώσεις της σοβαρής οπτικής εξασθένησης και της προοδευτικής πνευμονικής ίνωσης.

Υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, επομένως οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν καλά τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς η άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση είναι κρίσιμη. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων PD-1 που εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% των ασθενών περιλαμβάνουν κόπωση, εξάνθημα, διάρροια, βήχα, κνησμό, αρθραλγία, ναυτία και υποθυρεοειδισμό. Λιγότερο συχνές αλλά δυνητικά σοβαρές και θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνουν πνευμονίτιδα, σοβαρή κολίτιδα, ηπατίτιδα, υποφυσιτίδα, σακχαρώδη διαβήτη και νεφρίτιδα. Ωστόσο, οι IrAEs μπορούν να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή, ακόμη και μετά τη διακοπή των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και εμφανίζονται σε <1% των ασθενών. Οποιοδήποτε συστατικό της οφθαλμικής συσκευής μπορεί να επηρεαστεί. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η

ξηροφθαλμία, η επιπεφυκίτιδα, η ραγοειδίτιδα και η μυασθένεια. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις κερατίτιδας, θυρεοειδοπάθειας, οπτικής νευρίτιδας, αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδούς και χοριοειδίτιδας . Είναι σημαντικό να αποκλείεται η μεταστατική νόσος και το παρανεοπλασματικό σύνδρομο ως πιθανά μιμητικά. Η υποτονία είναι η παρουσία χαμηλής ενδοφθάλμιας πίεσης που ορίζεται ως κάτω από 6 mmHg και συνήθως παρουσιάζεται με μειωμένη όραση. Η ραγοειδίτιδα μπορεί να προκαλέσει υποτονία, καθώς η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του ακτινωτού επιθηλίου, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή υδατοειδούς υγρού . Η σχετιζόμενη με την ραγοειδίτιδα υποτονία αντιμετωπίζεται με υψηλές δόσεις τοπικών ή συστηματικών κορτικοστεροειδών και συνήθως ανταποκρίνεται σε μεγάλο βαθμό.

Η περίπτωση αυτή διαφέρει ως προς το ότι ο ασθενής αυτός ανέπτυξε αμφοτερόπλευρη οφθαλμική υποτονία χωρίς ραγοειδίτιδα. Επιπλέον, είχε ιστορικό τραύματος στον ένα οφθαλμό που είχε ως αποτέλεσμα οπτική δυσλειτουργία, αλλά στη συνέχεια εμφάνισε οπτική δυσλειτουργία στον αντίπλευρο οφθαλμό αρκετές εβδομάδες αργότερα.

Ο συγκεκριμένος ασθενής πέτυχε πλήρη ανταπόκριση χωρίς ανιχνεύσιμο μελάνωμα ενώ βρισκόταν σε θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη και διατήρησε αυτή την ανταπόκριση παρά τη διακοπή της θεραπείας, υποδεικνύοντας έτσι εξαιρετική μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Στους ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση, ο κίνδυνος ανάπτυξης προοδευτικής νόσου είναι χαμηλός με επιβίωση χωρίς νόσο στους 24 μήνες πάνω από 90%. Ομοίως, υπάρχει χαμηλός κίνδυνος εξέλιξης της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη με επιβίωση χωρίς νόσο σχεδόν 86% -24 μήνες μετά τη διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης .

Αυτές οι θεραπείες έχουν τη δυνατότητα για ένα ευρύ φάσμα συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως IrAEs, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Αυτή είναι η πρώτη δημοσιευμένη περίπτωση ασθενούς με αρθρίτιδα επαγόμενη από πεμπρολιζουμάμπη, αμφοτερόπλευρη οφθαλμική υποτονία με σοβαρή απώλεια όρασης και πνευμονική ίνωση που απαιτεί θεραπεία με αντι-ινωτικούς παράγοντες. Η μοναδική σύνθεση των επιμέρους ανεπιθύμητων ενεργειών και η σχέση με τον χρόνο της θεραπείας σε αυτή την περίπτωση

αναδεικνύουν την ανάγκη κλινικής επαγρύπνησης των σπάνιων αλλά σοβαρών παρενεργειών που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία.

[Frontiers | Pembrolizumab Induced Ocular Hypotony With Near Complete Vision Loss, Interstitial Pulmonary Fibrosis and Arthritis | Oncology \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/journal/article/10.3389/fonc.2020.00000)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία ερεύνησε τη θεραπεία της ανοσοθεραπείας και πιο εξειδικευμένα τη θεραπεία σε πολλές κοινές οφθαλμικές βλάβες. Καθώς και τις λίγες περιπτώσεις στις οποίες προκύπτουν οφθαλμικές βλάβες από τη γενική θεραπεία ανοσοθεραπείας.

Συγκεντρώθηκαν όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες από διάφορες έρευνες που έχουν γίνει κατά καιρούς στην ανάγκη να θεραπευτούν κάποιες οφθαλμικές ασθένειες.

Είναι μία σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη θεραπείας στον χώρο της ιατρικής σε σχέση με άλλες αντίστοιχες θεραπείες (π.χ χημειοθεραπεία) για αυτό και οι μελέτες για αυτήν είναι λίγες στον αριθμό. Συνεπώς σε κάθε καινούργια ανακάλυψη πάνω στην ανοσοθεραπεία οφθαλμικών ασθενειών μεσολαβούν χρόνια.

Είναι προφανές τόσο από την εργασία αυτή όσο και από την αναζήτηση στην παγκόσμια βιβλιογραφία ότι δεν έχει τελειώσει η αναζήτηση και η εξέλιξη πάνω στην ανοσοθεραπεία και ότι οι επιστήμονες συνεχίζουν να ερευνούν όλο και περισσότερα γι' αυτήν μέχρι και σήμερα.

Οι οφθαλμικές παρενέργειες από ανοσοθεραπεία, από την άλλη, είναι αρκετές και διαφορετικές, αλλά έχουν εντοπιστεί σε μικρό ποσοστό ασθενών, σε όσες μελέτες έχουν γίνει μέχρι τώρα. Η συχνή πλέον χρήση νεότερων παραγόντων ανοσοθεραπείας δημιουργεί ένα νέο πεδίο έρευνας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον οφθαλμό.

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε σχετικά με την ανοσοθεραπεία και τις οφθαλμικές βλάβες, δεν αποτελεί πρωτοποριακή εργασία στο σύνολο της, αλλά συγκεντρωτική. Και έχει στόχο να βοηθήσει με οποιονδήποτε τρόπο στην ενημέρωση, την αναζήτηση και τη μελέτη όποιον ενδιαφέρεται να μάθει λίγα πράγματα πάνω σε αυτό το κομμάτι.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ

1. A P Ferry, M A Meltzer, and R N Taub,: *Immunotherapy with dinitrochlorobenzene (DNCB) for recurrent squamous cell tumor of conjunctiva.*, 1976, 74: 154–171.[Immunotherapy with dinitrochlorobenzene \(DNCB\) for recurrent squamous cell tumor of conjunctiva. \(nih.gov\)](#)
2. Ahsan Wahab, Abdul Rafae, Kamran Mushtaq, Adeel Masood, Hamid Ehsan, Maria Khakwani and Aqsa Khan, : *Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*, 11 May 2021, [Frontiers | Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | Oncology \(frontiersin.org\)](#)
3. [allergikos.gr](#) ,ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ-ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022, [Ανοσοθεραπεία - Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα \(allergikos.gr\)](#)
4. [BeStrong.org.gr](#), :*Ανοσοθεραπεία*, 16/03/14,[Ανοσοθεραπεία \(bestrong.org.gr\)](#)
5. Canadian Cancer Society, : *Immunotherapy for eye cancer*, 2022,[Immunotherapy for eye cancer | Canadian Cancer Society](#)
6. D. Hoffmann,P. A. Jennings,P. B. Spradbrow,: *IMMUNOTHERAPY OF BOVINE OCULAR SQUAMOUS CELL CARCINOMAS WITH PHENOL-SALINE EXTRACTS OF ALLOGENEIC CARCINOMAS*, April 1981, [IMMUNOTHERAPY OF BOVINE OCULAR SQUAMOUS CELL CARCINOMAS WITH PHENOL-SALINE EXTRACTS OF ALLOGENEIC CARCINOMAS - Hoffmann - 1981 - Australian Veterinary Journal - Wiley Online Library](#)
7. Dennis Thompson, *New Hope Against a Rare but Incurable Eye Cancer*, Tuesday, 20 April 2021 (HealthDay News),[New Hope Against a Rare but Incurable Eye Cancer \(webmd.com\)](#)
8. George J Kahaly,: *Immunotherapies for thyroid eye disease*, 26 Oct 2019 (5):250-255, [Immunotherapies for thyroid eye disease - PubMed](#)

- [\(nih.gov\)](#)
9. H.JaneKimMDCCarol L.ShieldsMD Sanket U.ShahMDSwathiKalikiMDSara E.LallyMD, : Giant Ocular Surface Squamous Neoplasia Managed with Interferon Alpha-2b as Immunotherapy or Immunoreduction, Ophthalmology- Volume 119, Issue 5, May 2012, Pages 938-944,[Giant Ocular Surface Squamous Neoplasia Managed with Interferon Alpha-2b as Immunotherapy or Immunoreduction - ScienceDirect](#)
 10. HealthyLiving.gr, :Το μάτι και η όραση , 19/03/2014,[Το μάτι και η όραση - HealthyLiving.gr](#)
 11. IASLC, :Treatment of Immunotherapy-Related Ophthalmic Toxicities: An Interview With Dr. Asim V. Farooq, 15 October 2021, [Treatment of Immunotherapy-Related Ophthalmic Toxicities: An Interview With Dr. Asim V. Farooq | IASLC](#)
 12. iatrikanews.gr, Ανοσοθεραπεία και για τις αυτοάνοσες παθήσεις , 01/07/2016 ,[Ανοσοθεραπεία και για τις αυτοάνοσες παθήσεις - Ιατρικά Νέα \(iatrikanews.gr\)](#)
 13. Jenna May Kim, MD, Miguel A. Materin, MD, Mario Sznol, MD, Harriet M. Kluger, MD, Sarah Weiss, MD, Jessica Chow, MD, Kathleen Stoessel, MD, Ninani Kombo, MD, Lucian Del Priore, MD PHD, and Renelle Pointdujour-Lim, MD, : Ophthalmic Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy: A Single-Site Case Series, 6 Feb 2019, [Ophthalmic Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy: A Single-Site Case Series \(nih.gov\)](#)
 14. Kate Creedon, : New immunotherapy drug could be used to treat melanoma of the eye, May 2021,[New immunotherapy drug could be used to treat melanoma of the eye \(9news.com.au\)](#)
 15. Mike Nguyen, Md Rafiqul Islam, Shueh Wen Lim, Arvind Sahu and Babak Tamjid, :Pembrolizumab Induced Ocular Hypotony With Near Complete Vision Loss, Interstitial Pulmonary Fibrosis and Arthritis, 23 September 2019, [Frontiers | Pembrolizumab Induced Ocular Hypotony With Near Complete Vision Loss, Interstitial Pulmonary Fibrosis and Arthritis | Oncology \(frontiersin.org\)](#)
 16. Murphy JM, Severin GA, Lavach JD, Hepler DI, Lueker DC,

- :*Immunotherapy in ocular equine sarcoid.*, 01 Feb 1979, 174(3):269-272,[Immunotherapy in ocular equine sarcoid. - Abstract - Europe PMC](#)
17. [Nanolive.](#): *Nobel Prize goes to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation*, 3 Oct 2018, [Nobel Prize goes to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation » Nanolive - A complete solution for your label-free live cell imaging](#)
 18. [Paula Dobosz and Tomasz Dzieciatkowski](#), : *The Intriguing History of Cancer Immunotherapy*, 17 December 2019, [Frontiers | The Intriguing History of Cancer Immunotherapy | Immunology \(frontiersin.org\)](#)
 19. [Philip S.NormanMD](#), *Immunotherapy: 1999-2004*, Journal of Allergy and Clinical Immunology-Volume 113, Issue 6, June 2004, Pages 1013-1023, [Immunotherapy: 1999-2004 - ScienceDirect](#)
 20. [Review of Optometry.](#): *Watch the Eyes with Immunotherapy*, 9 May 2018, [Watch the Eyes with Immunotherapy \(reviewofoptometry.com\)](#)
 21. [Samuray Tuncer,Burak Tanyıldız,Mert Basaran,Nesimi Buyukbabani &Oner Dogan](#), *Systemic Rituximab Immunotherapy in the Management of Primary Ocular Adnexal Lymphoma: Single Institution Experience*, Pages 780-785,23 Sep 2014, [Systemic Rituximab Immunotherapy in the Management of Primary Ocular Adnexal Lymphoma: Single Institution Experience: Current Eye Research: Vol 40, No 8 \(tandfonline.com\)](#)
 22. [Sarah Hand, M.Sc.](#), :*Cancer Immunotherapy and Eye Disease: What Oncologists and Ophthalmologists Should Know*, 14 May 2018, [Cancer Immunotherapy and Eye Disease: What Oncologists and Ophthalmologists Should Know - Xtalks](#)
 23. [Stanley J. Oiseth.](#), : *Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead*, 31 Oct 2017, [Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead \(jcmtjournal.com\)](#)
 24. [Steven Yeh MD,Neel K.Karne MD,Sid P.Kerkar MD,Charles K.Heller DO, MS, Douglas C.Palmer PhD,Laura A.Johnson PhD,ZhuqingLiMD, PhD,Rachel J.Bishop MD,Wai T.Wong MD, PhD,Richard M.Sherry](#)

- MD,James C.Yang MD,Mark E.Dudley PhD,Nicholas P.Restifo MD,Steven A.Rosenberg MD, PhD,Robert B.Nussenblatt MD, MPH, : Ocular and Systemic Autoimmunity after Successful Tumor-Infiltrating Lymphocyte Immunotherapy for Recurrent, Metastatic Melanoma, Ophthalmology-Volume 116, Issue 5, May 2009, Pages 981-989.e1,[Ocular and Systemic Autoimmunity after Successful Tumor-Infiltrating Lymphocyte Immunotherapy for Recurrent, Metastatic Melanoma - ScienceDirect](#)
25. The American Cancer Society ,: Targeted Drugs and Immunotherapy for Eye Cancer, 30 November 2018,[Targeted Drugs and Immunotherapy for Eye Cancer](#)
 26. Thomas A. Waldmann , Immunotherapy: past, present and future, Nature Medicine volume 9, pages269–277 (01 March 2003),[Immunotherapy: past, present and future | Nature Medicine](#)
 27. Vicktoria Vishnevskia-Dai, Lihi Rozner, Raanan Berger, Ziv Jaron, Sivan Elyashiv, Gal Markel & Ofira Zloto ,:Ocular side effects of novel anti-cancer biological therapies, Scientific Reports volume 11, Article number: 787 (12 January 2021), [Ocular side effects of novel anti-cancer biological therapies | Scientific Reports \(nature.com\)](#)
 28. A. Δημητρακόπουλος MD, PhD, :Ανοσοθεραπεία: Σε Ποιες Παθήσεις Εκτός του Καρκίνου Μπορεί να Χρησιμοποιηθεί;, 2 Οκτωβρίου, 2019,[Ανοσοθεραπεία: Σε Ποιες Παθήσεις Εκτός του Καρκίνου Μπορεί να Χρησιμοποιηθεί; - Γ Παθολογική Κλινική Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center \(pathologia.eu\)](#)
 29. Αργυρώ Ρέππα Επιμελήτρια Β Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ Λευκωσία, :Αυτοάνοσες εκδηλώσεις ανοσοθεραπείας καρκίνου: Update,21/9/2019,[Διαφάνεια 1 \(rheumatology-uoc.gr\)](#)
 30. Βικιπαίδεια , :Ασθένεια Βογκτ-Κογιανάγκι-Χαράντα , 13 Μαρτίου 2021,[Ασθένεια Βογκτ-Κογιανάγκι-Χαράντα - Βικιπαίδεια \(wikipedia.org\)](#)
 31. Βικιπαίδεια ,: Ανοσοθεραπεία , 8 Φεβρουαρίου 2019, [Ανοσοθεραπεία - Βικιπαίδεια \(wikipedia.org\)](#)
 32. Βίκυ Πασχαλη, Ανοσοθεραπεία: Τι είναι και γιατί θεωρείται το νέο όπλο στη θεραπεία του καρκίνου, 04/07/2018, [Ανοσοθεραπεία: Τι είναι και γιατί θεωρείται το νέο όπλο στη ... \(shape.gr\)](#)

33. Γαλατάς Ιωάννης-Ειδικός Αλλεργιολόγος , :*Ανοσοθεραπεία* , 26 Ιουλίου 2011, [Ανοσοθεραπεία \(iatronet.gr\)](http://iatronet.gr)
34. Δημήτρης Βούρδας MD , :*ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ)*, Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022,[ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΙ - ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΒΟΥΡΔΑΣ - Ανοσοθεραπεία \(drnourdas.gr\)](http://drnourdas.gr)
35. Διαύγεια οφθαλμολογικό κέντρο,: *Επιπεφυκότας*,2017, <https://www.diavgia.eu/content/125/epipefykotas>
36. Δρ. Πέτρος Σμαχλίου , :*Ραγοειδίτιδα*, Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022,[Ραγοειδίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)
37. Δρ. Πέτρος Σμαχλίου , :*Κερατίτιδα*, Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022,[Κερατίτιδα \(smahliou.gr\)](http://smahliou.gr)
38. Δρ.Γεώργιος Καλαντζής , :*Ξηροφθαλμία*, Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022,[Ξηροφθαλμία | drkalantzis.gr](http://drkalantzis.gr)
39. Δρ.Γεώργιος Καλαντζής , :*Βλεφαρίτιδα* , Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022,[Βλεφαρίτιδα | drkalantzis.gr](http://drkalantzis.gr)
40. Δρ.Κωνσταντίνος Φ.Πεταλάς Αλλεργιολόγος - Στρατιωτικός Ιατρός, *ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ -Απευαισθητοποίηση με ειδικά εμβόλια*, Τελευταία Επίσκεψη 26/01/2022,[Ανοσοθεραπεία & Αλλεργία - Δρ. Κωνσταντίνος Φ. Πεταλάς \(drpetalas.gr\)](http://drpetalas.gr)
41. Σαββούλα Μάλλιου Κριαρά, *Το τέλος των αυτοάνοσων νοσημάτων*, 25 Σεπτεμβρίου 2014,[Το τέλος των αυτοάνοσων νοσημάτων \(emedi.gr\)](http://emedi.gr)

ΠΗΓΕΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

1. [Giant Ocular Surface Squamous Neoplasia Managed with Interferon Alpha-2b as Immunotherapy or Immunoreduction - ScienceDirect](#)
2. [Το μάτι και η όραση - HealthyLiving.gr](#)
3. [Κερατίτιδα \(smahliou.gr\)](#)
4. [Ξηροφθαλμία | drkalantzis.gr](#)
5. [Ραγοειδίτιδα \(smahliou.gr\)](#)
6. [Σωτηρία Παλιούρα | Νεοπλασία Πλακώδους Επιθηλίου Οφθαλμικής Επιφάνειας \(sotiriapalioura.gr\)](#)

