



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**IPOTEZA NOUĂ ASUPRA EFECTULUI DOCETAXELULUI (CLASA
TAXOIDE) LA NIVELUL SUPRAFETEI OCULARE, LA FEMEILE
CU NEOPLASM MAMAR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV.DR.ALINA POPA CHERECHEANU

Student-doctorand:
ANGHEL(STOICESCU) ELENA ANDREEA

2024

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	4
LISTA DE ABREVIERI:	5
INTRODUCERE	6
I. PARTEA GENERALĂ	9
Capitolul 1. ASPECTE TEORETICE RELEVANTE PENTRU PATOLOGIA CERCETATĂ	10
1.1 Anatomie pleoape și aparat lacrimal.....	10
1.2. Filmul lacrimal	15
Capitolul 2. ACȚIUNEA TRATAMENTULUI	18
CHIMIOTERAPIC PE SUPRAFAȚA OCULARĂ	18
2.1 Agenți alchilanți	18
2.2 Antimetaboliți.....	19
2.3 Antibiotice antitumorale	20
2.4 Agenți hormonal.....	20
2.5 Agenți care acționează pe transducția semnalului	21
2.6 Anticorpi Monoclonali	21
2.7 Agenți antimicrotubulari (inhibitori mitotici).....	22
CAPITOLUL 3. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	27
AFECTĂRII SUPRAFETEI OCULARE, LA FEMEILE	27
CU NEOPLASM MAMAR SUB TRATAMENT CU.....	27
DOCETAXEL	27
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	31
Capitolul 4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE	32
GENERALE.....	32
Capitolul 5. METODOLOGIA GENERALĂ A	34
CERCETĂRII.....	34
5.1. Investigații paraclinice utilizate pentru efectuarea lucrării de.....	34
Cercetare	34
5.1.1. Autorefractometria	35
5.1.2. Examinarea biomicroscopică	36
5.1.3. Meibografia / Meibograma	38

5.1.4. Timpul de rupere al filmului lacrimal (NK BUT)	40
5.1.5. Testul Schirmer	41
5.1.6. Sondarea celor 4 canaliculi și irigarea sistemului lacrimal.....	43
5.2. Caracteristicile loturilor de studiu.....	43
5.2.1. Criterii de includere	43
5.2.2. Criterii de excludere.....	44
5.3. Considerente etice	44
5.4. Analiza statistică	45
Capitolul 6. STUDIUL I – ANALIZA TESTULUI SCHIRMER ȘI A TIMPULUI DE RUPERE AL FILMULUI LACRIMAL (NK BUT) LA PACIENTELE CU NEOPLASM MAMAR SUB TRATAMENT CU DOCETAXEL ȘI LA PACIENTELE CU NEOPALASM MAMAR CARE FAC ALT TRATAMENT CHIMIOTERAPIC	46
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	46
6.2. Materiale și metode	47
6.4. Discuții și Concluzii.....	60
Capitolul 7. STUDIUL II – ANALIZA MEIBOSCORULUI LA PACIENTELE CU NEOPLASM MAMAR SUB TRATAMENT CU DOCETAXEL ȘI LA PACIENTELE CU NEOPALASM MAMAR CARE FAC ALT TRATAMENT CHIMIOTERAPIC	61
7.1. Materiale și metode	61
7.2. Rezultate	62
7.3. Discuții și Concluzii.....	74
Capitol 8. STUDIUL III – ANALIZA TESTULUI SCHIRMER, A NK BUT-ULUI ȘI A MEIBOSCORULUI, LA PACIENTELE CU NEOPLASM MAMAR CARE FAC TRATAMENT CU DOCETAXEL CA MONOTERAPIE, COMPARATIV CU PACIENTELE CU NEOPLASM MAMAR CARE FAC TRATAMENT CU DOCETAXEL ÎN COMBINAȚIE ȘI CU ALT CHIMIOTERAPIC	76
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	76
8.2. Materiale și metode	77
8.3. Rezultate	78
8.4. Discuții și Concluzii.....	102
Capitolul 9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	105
9.1. Concluzii	105
9.2. Contribuții personale	109
BIBLIOGRAFIE.....	112

Introducere

Teza de Doctorat intitulată “ Ipoteză nouă asupra efectului docetaxelului (clasa taxoide) la nivelul suprafeței oculare, la femeile cu neoplasm mamar” este un demers științific realizat cu scopul de a arăta relația de cauzalitate între administrarea docetaxelului, la femeile cu neoplasm mamar și apariția hiperlăcrimării (epiforei), ținând cont de ritmul de administrare a acestui medicament, de permeabilitatea sistemului lacrimal și starea glandelor meibomiene. Prin acest studiu doresc să evidențiez că apariția epiforei se datorează modificărilor morfologice ale glandelor Meibomius, modificări datorate acțiunii docetaxelului pe aceste glande.

În realizarea acestei cercetări doctorale am pornit de la ipoteza că docetaxelul acționează la nivelul glandelor Meibomius producându-le o îngustare/micșorare a acestora ceea ce duce la apariția epiforei ca cea mai frecventă reacție adversă oftalmologică, la femeile cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel.

Teza de Doctorat conține :

- parte generală ce cuprinde noțiuni de anatomie despre filmul lacrimal, aparatul lacrimal, pleoape, noțiuni generale despre tratamentul chimioterapic, în special despre docetaxel. De asemenea, în partea general am menționez și datele actuale existente în literatura de specialitate în ceea ce privește relația de cauzalitate între tratamentul cu docetaxel și apariția hiperlăcrimării (stadiu actual al cunoașterii).
- O parte specială, contribuție personală, care cuprinde ipoteza de lucru și obiectivele generale, metodologia generală a cercetării și 3 studii în care am analizat 3 parametri care îmi dau indicații despre funcția și morfologia glandelor Meibomius (testul Schirmer, timpul de rupere al filmului lacrimal – NK BUT)

Variabila principală a rezultatului este meibografia la nivelul pleoapei superioare și inferioare atât pentru lotul de paciente care fac tratament doar cu docetaxel cât și pentru lotul de paciente care fac tratament cu docetaxel în combinație cu alt chimioterapic.

Importanța și unicitatea cercetării noastre reiese din faptul că până acum nu s-a mai demonstrat o relație de cauzalitate între îngustarea și/sau micșorarea glandelor Meibomius la pacientele cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel și apariția epiforei, reacție adversă oftalmologică cea mai frecventă la aceste paciente și care se remite la câteva săptămâni de la oprirea tratamentului cu docetaxel.

I.PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Aspecte teoretice relevante pentru patologia cercetată

1.1 Anatomie pleoape și aparat lacrimal

Pleoapele au ca funcție principală, funcția de protecție, astfel ochiul este protejat de agresiunea factorilor externi (gaze, lichide, corpi străini) (Dumitrache, 2012). De asemenea, ele reglează câtă lumina pătrunde prin pupilă și de asemenea, pleoapele au rol în distribuția filmului lacrimal pe suprafața oculară și în drenarea lacrimilor spre canalul nazo-lacrimal (Dumitrache, 2012).

Aparatul lacrimal are ca și componente un sistem de secreție al lacrimilor care la rândul său este format din glanda lacrimală principală și glande accesorii, și un sistem de canale și canalicule (sistem de drenaj), care au ca scop eliminarea lacrimilor în exterior.

Glanda lacrimală principală este localizată în fosa glandei lacrimale (antero-lateral în tavanul orbitei). Este o glandă tubulo-acinoasă. Glanda are 10-14 ducte care ajung în fornixul conjunctival superior. Glanda lacrimală principală produce o secreție apoasă, care este o secreție reflexă la: factori senzitivi periferici corneeni și conjunctivali, stimuli senzoriali (de exemplu lumina puternică) și la stimulare simpatică (de exemplu boala Basedow).

Glandele lacrimale accesorii care cuprind *glande conjunctivale* (glandele Krause, glandele Wolfring) se găsesc cu precădere în zona fornixului superior și *glande palpebrale* (**glandele Meibomius** care sunt glande sebacee incluse în grosimea tarsului, glandele Zeiss sunt glande sebacee accesorii ale sistemului pilos ciliar și glandele Moll care sunt glande sudoripare anexate cililor, cu orificii care se deschid la marginea liberă între doi cili).

Numele de Glande Meibomius se datorează celui care le-a descris pentru prima dată în 1666 și anume al fizicianului german, Heinrich Meibom. Celulele glandelor Meibomius care secretă lichidul lipidic (meibum) care intră în componenta filmului lacrimal, se numesc meibocite (Pucker, 2015). Aceste meibocite au o secreție holocrină, acest meibum depunându-se odată cu fiecare clipit, pe toată suprafața oculară (Verma, 2023). Glandele Meibomius sunt răspunzătoare pentru componenta lipidică a filmului lacrimal, astfel aceste glande au un rol major în păstrarea și menținerea a ceea ce se numește stabilitatea filmului lacrimal. Stratul lipidic este stratul superficial al filmului lacrimal iar prezența lui împiedică evaporarea acestuia și astfel se păstrează o suprafață oculară integră atât din punct de vedere structural cât și refractiv. La nivelul pleoapei superioare sunt mai multe glande Meibomius ca număr și ca volum, decât la nivelul pleoapei inferioare (în medie la nivelul pleoapei

superioare sunt în număr de 40-50 glande per pleoapă iar la nivelul pleoapei inferioare sunt în jur de 20-30 glande) (Nicolaidis, 1981). Glandele Meibomius sunt așezate perpendicular pe bordul liber al pleoapei. Se pot observa orificiile lor la nivelul bordului liber al pleoapei dar nu vin în contact direct cu foliculii genelor. Traiectul lor este liniar și au o lungime de 3-4 mm.

Glandele lacrimale, filmul lacrimal împreună cu suprafața oculară alcătuiesc o unitate funcțională. În momentul în care apare o alterare a acestei unități, apar afecțiuni ale suprafeței oculare. De asemenea, atunci când filmul lacrimal suferă o modificare de compoziție, de producție sau de distribuție pe suprafața oculară, pot să apară diverse afecțiuni ale suprafeței oculare, însoțite chiar de scăderea acuității vizuale.

Sistemul de drenaj al aparatului lacrimal elimină 90% din lacrimile produse, restul se evaporă. Sistemul de drenaj începe cu punctele lacrimale care se găsesc în partea internă a pleoapelor și ține până la meatul nazal inferior.

1.2 Filmul lacrimal

Lacrimile se răspândesc pe conjunctivă și pe corneă, într-un strat care se numește *filmul lacrimal*. Grosimea filmului lacrimal este de 3 μm iar volumul acestuia este de 7-10 μL (Bron, 2004). El ajută la furnizarea nutrienților și oxigenului pentru corneă, asigură un mediu de refracție corespunzător pentru ochi (DelMonte, 2011). Filmul lacrimal, se forma continuu prin procesul său de producție și se elimină prin absorbție, drenare și evaporare (Stahl, 2012). Filmul lacrimal este format din trei straturi (Gipson, 2007): stratul profund mucos (0,02-0,05 micrometri) lipit de celulele epitelului cornean, stratul intermediar, apos (6,5-7,5 micrometri) cu rol de oxigenare și hrănire și stratul superficial lipidic (0,1 micrometri) cu rol în protejarea suprafeței oculare dar are și rol antimicrobian.

Proprietățile lacrimilor sunt de protecție a corneei (prin hidratare dar și protecție mecanică a acesteia), rol de hrănire a corneei prin substanțe din filmul lacrimal, rol optic (foarte important în menținerea regularității corneei) și rol imunologic (datorită substanțelor pe care le conține și care au acțiune anti-microbiană specifică și nespecifică).

Afectarea suprafeței oculare (Ocular Surface Disease OSD) a fost menționată pentru prima dată de John Dart, când a descris un grup de afecțiuni care au mecanismul patogen diferit și care au dus la un dezechilibru al suprafeței oculare (Ong, 2016).

Capitolul 2. Acțiunea tratamentului chimioterapic pe suprafața oculară

Multe din medicamentele chimioterapice (antineoplazice) au o toxicitate oculară, demonstrată prin diverse reacții adverse oculare, ochiul având caracteristici fiziologice și anatomice unice (*Stoicescu, 2023*). Pe măsura ce au apărut noi tratamente chimioterapice sau combinații noi, a crescut și raportarea reacțiilor adverse oculare, pentru diferite stadii ale bolii neoplazice (Singh, 2012).

2.1 Agenți alchilanți

Acest tip de medicament are activitate tumorală cu spectru larg, activitate asupra celulelor proliferative și non proliferative și acționează prin legarea covalent de molecula de ADN, pe care o distruge prin acțiune directă. Această clasă cuprinde compuși de platină (Cisplatină, Oxaliplatină, Carboplatină), analogi de azot (Ciclofosfamidă, Ifosfamidă, Clorambucil) și nitrozouree (Procarbazina, Dacarbazina). Ca reacții adverse oculare ale Oxilaplatinei au fost raportate hiperlăcrimarea (epifora), conjunctivita, îngustare de câmp vizual, scădere de acuitate vizuală (Jack, 1981). Dintre reacțiile adverse oculare ale ciclofosfamidei sunt notate epifora reversibilă, keratoconjunctivita Sicca, blefaroconjunctivita (al-Tweigeri, 1996; Stevens, 2001).

2.2 Antimetaboliți

Sunt medicamente care acționează pe celulele proliferante în faza S, inhiba enzimele necesare sintezei de ADN. Aceștia "mimează" structura unor metaboliți celulari esențiali (purinele, pirimidinele, acidul folic). Ei sunt clasificați în :

- Analogi purinici (Fludarabină, Cladribină, Tioguanina)
- Analogi pirimidinici (5- Fluorouracil, Capecitabină, Citarabină, Gemcitabină)
- Analogi de acid folic (Metotrexat, Pemetrexed).

Studiile au arătat ca între 1% și 5% dintre pacienții care au primit Pemetrexed, au prezentat reacție adversă la nivelul suprafeței oculare (epifora cel mai frecvent, apoi conjunctivită și altele) (Rollins, 2005). Metotrexatul prezintă de asemenea toxicitate la nivelul suprafeței oculare dar și la nivelul nervului optic (al-Tweigeri, 1996).

2.3 Antibiotice antitumorale

Aceste medicamente acționează inhibând topoisomeraza II (celulele canceroase având nevoie de aceasta enzima pentru a se dezvolta), ducând la desfacerea spiralei de ADN având astfel acțiune de a opri sau încetini creșterea celulelor canceroase ; ele produc radicali liberi. Din această categorie fac parte antraciclinele, bleomicina, mitomicina C, mitoxantrona, actinomicina D. Antraciclinele la nivelul suprafeței oculare, dau cel mai frecvent conjunctivită și a hiperlacrimării (epifora) (Vizel ,1999-2002).

2.4 Agenți hormonal

Tamoxifenul este recomandat ca terapie adjuvantă de obicei și principala indicație a lui este cancerul de sân cu metastaze. El a fost aprobat de FDA și ca tratament preventiv la femeile care au mare risc în a dezvolta cancerul mamar (*Center for Drug Evaluation and Research, 2005*). Ca reacție adversă la nivelul suprafeței oculare a fost descrisă keratopatia (Sahyoun , 2022; Kashiwagi , 2010).

2.5 Agenți care acționează pe transducția semnalului

Everolimus este un imunosupresor cu utilitate în a preveni rejecția unui transplant de organ (Todesco-Silva, 2022). De notat ca reacție adversă la nivel ocular, este o fotosensibilitate importantă și apariția uveitei anterioare la unii pacienți ,dar au fost descrise și ocluzii venoase retiniene pe timpul tratamentului cu vemurafenib (Eikenberry, 2021).

2.6 Anticorpi Monoclonali

Ca și reacții adverse oftalmologice la pacienții tratați cu *rituximab*, s-au raportat epifora, senzație de arsură, conjunctivită și chiar scăderea sau pierderea acuității vizuale) (Kaegi, 2019).

2.7 Agenți antimicrotubulari (inhibitori mitotici)

Aceste medicamente împiedica diviziunea celulară și au capacitatea de a acționa în toate fazele. Ei se pot clasifica în :

- Derivati de Vinca: Vincristină, Vinblastină, Vinorelbină
- Taxani : **Docetaxel**, Paclitaxel, Cabazitaxel)

Docetaxelul este un taxan folosit în cancer mamar avansat local sau cu metastaze, în monoterapie sau în combinație cu alte antineoplazice (de exemplu docetaxel + doxorubicină + ciclofosamidă sau docetaxel +capecitebină) (Costa, 1999).

Există în lista medicamentelor așa numite " esențiale " ale Organizației Mondiale Sănătății (Organizația Mondială a Sănătății, 2019) și se regăsește sub formă de medicament generic (Docetaxel, referința web, accesat în 2020). Docetaxelul acționează prin legarea reversibilă de microtubulii din fusul de diviziune, îi stabilizează și previne astfel dezasamblarea acestora. Astfel, se blochează în metafază ,diviziunea celulară (Yvon, 1999).

Odată ce a fost introdus în schema de tratament la femeile cu cancer de sân docetaxelul a dus la creșterea speranței de viață a acestor paciente (Costa, 1999; Burris, 1999). Uzual, docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă, perfuzie care durează o oră, iar regimul de administrare este de o dată la trei săptămâni, doza fiind cuprinsă între 20 și 33,3 mg/mp/săptămână (Schröder, 2011).

Ca și reacții adverse oftalmologice, sunt raportate epifora (Knitzel, 2006; Chan, 2013), edem macular cistoid (Liu, 2014), toxicitate pe nervul optic (Moloney, 2014), conjunctivită erozivă (Skolnick, 2003) dar epifora (lăcrimare excesivă) este cea mai frecvent întâlnită (Esmaeli, 2003; Esmaeli, 2005).

Capitolul 3. Stadiul actual al cunoașterii afectării suprafeței oculare, la femeile cu neoplasm mamar sub tratament cu docetaxel

La femei, cancerul de sân este cel mai des întâlnit din patologia neoplazică și este cel al doilea tip de cancer, ca frecvență, dintre cancerelor nou diagnosticate, la nivel mondial.

În anul 2018, în Statele Unite ale Americii, s-au diagnosticat aproximativ 280 000 cazuri noi de cancer de sân. La femeile tinere, cu vârsta mai mică de 45 ani, cancerul mamar este prima cauză de mortalitate în rândul cancerelor (DeSantis, 2013).

Cea mai frecventă reacție adversă oftalmologică relatată de către femeile cu cancer de sân care fac tratament cu docetaxel, este epifora sau hiperlăcrimarea (Ho, 2014).

Studiile anterioare au arătat că administrarea săptămânală a docetaxelului este corelată cu rata mai mare de apariție a epiforei decât la pacientele care primesc docetaxel o dată la trei săptămâni (Esmali, 2002; Noguchi, 2016; Stoicescu, 2021).

Burstein și colegii săi au arătat într-un studiu de faza II că epifora a apărut la 50% dintre femeile care au primit docetaxel săptămânal (Burstein, 2000). De obicei, epifora apare la 12-16 săptămâni de la începerea tratamentului cu docetaxel (Burstein, 2000).

Mecanismul exact prin care apare epifora la aceste paciente încă nu este pe deplin elucidat. În mai multe studii, este prezentată ca stenoza canaliculară ar fi mecanismul care duce la apariția epiforei, dar nu este semnificativ statistic (Esmali, 2001; Esmali, 2002; Esmali, 2006). Ipoteza de producere a stenozei canaliculare pe care o susțin aceștia este că docetaxelul se găsește în pelicula lacrimală iar contactul său permanent cu mucoasa canalului nazolacrimon și a canalelor lacrimale favorizează apariția inflamației și/sau fibrozei la acest nivel, ducând la îngustarea și/sau stenoza lor (Esmali, 2002; Esmali, 2005). Cu toate acestea, există studii care arată că epifora este prezentă și la pacienții fără stenoză canaliculară, care primesc săptămânal chimioterapie pe bază de docetaxel (Chan, 2013). Drenajul sistemului lacrimal a fost verificat înainte, în timpul și la sfârșitul tratamentului prin tomografie computerizată (dacriocistografie cu tomografie computerizată: CT-DCG) (Chan, 2013). La pacienții care primesc chimioterapie pe bază de docetaxel o dată la 3 săptămâni, studiile anterioare recomandă monitorizarea la fiecare 6 săptămâni cu sondarea și irigarea sistemului lacrimal și tratamentul pe termen scurt cu steroizi topici (Esmali, 2005). De asemenea, s-a demonstrat ca epifora este un simptom reversibil. Astfel, la 4 luni de la ultima administrare a docetaxelului, aproximativ 70% dintre pacienți nu mai manifestă epiforă, 29% raportează epifora intermitentă și 1% încă raportează epiforă (Chan, 2013).

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Scopul acestei cercetări științifice este de a demonstra relația de cauzalitate între apariția epiforei, la femeile cu cancer de sân, care fac tratament cu docetaxel și modificările morfologice la nivelul glandelor Meibomius, modificări datorate docetaxelului și care constau în îngustarea și/sau diminuarea numărului acestora.

Am ales ca în aceasta teză doctorală să compar trei loturi a câte 15 paciente, un lot de studiu în care pacientele cu neoplasm mamar primesc tratament cu docetaxel (în monoterapie), un lot martor de paciente cu neoplasm mamar, care primesc tratament cu alt chimioterapic și un lot de 15 paciente care primesc ca tratament chimioterapic docetaxel în combinație cu alt medicament chimioterapic.

Cele trei grupuri studiate au efectuat 5 consultații oftalmologice și anume înainte de începerea tratamentului chimioterapic, la 1 luna după începerea tratamentului, la 3 luni și la 6 luni de la începerea tratamentului precum și la 2 luni de la oprirea tratamentului cu docetaxel.

Principalul obiectiv al acestei lucrări științifice îl reprezintă realizarea unui studiu comparativ între cele trei loturi de paciente. Astfel, voi analiza modificările testului Schirmer, NKBUT-ului și Meiboscorului (prin efectuarea meiboscopiei) pe timpul tratamentului cu docetaxel pentru lotul de studiu, comparativ cu modificările aceluiași parametrii pentru lotul martor, adică pacientele care fac alt tratament chimioterapic (altceva decât docetaxel) dar și pentru lotul de paciente care fac tratament cu docetaxel în combinație cu alt chimioterapic.

Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării

5.1 Investigații paraclinice utilizate pentru efectuarea lucrării de Cercetare

Examinarea pacienților se va face în următoarea ordine astfel încât o măsurătoare să nu interfereze cu alta :

- Antecedente personale patologice (numai la vizita 1)
- medicație personală
- Autorefracție (numai la vizita 1)
- Examinare la biomicroscop
- Meibografie/Meibograma (utilizând Ocular Keratograph 5)
- Timpul de rupere al filmului lacrimal (NK BUT)
- Test Schirmer
- Sondarea celor 4 canaliculi și irigarea sistemului lacrimal

Pacienții vor efectua 5 consulturi oftalmologice, înainte de începerea curei de chimioterapie (docetaxel sau altul), la t1 adică la 1 lună de la începerea tratamentului , la t3 adică la 3 luni de la începerea tratamentului , la t6 adică la 6 luni de la începerea tratamentului și la 2 luni de la terminarea tratamentului chimioterapie.

5.1.1. Autorefractometria – este o metoda obiectivă de a determina refracția. Autorefractometria se realizează cu un aparat de înalta precizie numit refractometru. Autorefractometrul utilizat de noi în studiul de cercetare este un Autorefractometru / keratometru Huvitz, HRK -8000A, model 2021.

5.1.2. Examinarea la biomicroscop - examinarea biomicroscopică s-a realizat cu Biomicroscopul Argus 5000 Slit Lamp (class I, type B), pe secția de oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

5.1.3. Meibografia/meibograma – meibografia/meibograma este o tehnică non invazivă de examinare a morfologiei glandelor Meibomius, glande care se găsesc atât pe pleoapa superioară cât și pe cea inferioară. Prin această investigație se poate observa numărul acestora, traiectul lor, gradul de îngustare sau obstrucție calculându-se gradul de îngustare

sau atrofiere a acestor glande prin realizarea unor imagini seriate pentru ambele pleoape. Este o investigație care produce un disconfort minim dar care oferă multe detalii morfologice foarte importante în funcționarea normală a suprafeței oculare. Meibografia s-a realizat utilizând Ocular Keratograph, pe secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București. După stocarea imaginilor, ele sunt analizate de un program special care arată gradul de îngustare/obstrucție al glandelor Meibomius. Se urmăresc trei parametri și anume distorsiunea glandei, dispariția glandei și scurtarea/îngustarea glandei meibomiene rezultând un scor de la 0 la 3 pentru fiecare pleoapă (Arita, 2010). Meiboscorurile se pot compara și pot ajuta la diagnosticarea patologiei glandelor meibomiene, urmărirea evoluției patologiei glandelor Meibomius precum și pentru urmărirea răspunsului la tratament.

5.1.4. Timpul de rupere al filmului lacrimal (NKBT) - timpul de rupere al filmului lacrimal este o investigație non invazivă, foarte importanta cu rol în determinarea stabilității filmului lacrimal și în diagnosticarea sindromului de ochi uscat de cauză evaporativă. El este descris încă din anul 1969 de Norn (Norn, 1969). Timpul de rupere a filmului lacrimal reprezintă timpul care trece de la ultima clipire completă a pleoapei și până când apare primul punct de uscăciune pe cornee. Analizând NKBT-ul se realizează astfel o evaluare indirectă a funcției glandelor Meibomius. Se realizează prin instilare de fluoresceină și se observă apoi cu ajutorul aparatului Ocular Keratograph momentul când apar "rupturi" (discontinuități) în filmul lacrimal. Stabilitatea filmului lacrimal este bună când aceasta se menține mai mult de 10 secunde .

5.1.5. Testul Schirmer - este folosit în scopul de a evalua producția de lacrimi și este des utilizat în diagnosticarea sindromului de ochi uscat, keratoconjunctivita Sicca dar și în hiperproducția de lacrimi. Se realizează o evaluare indirectă a funcției glandelor Meibomius, dar singur nu poate diagnostica o disfuncție a glandelor Meibomius. Pentru realizarea lui se folosesc două benzi speciale de hârtie, câte una pentru fiecare ochi, benzi care se vor îndoi la un capăt și se vor aplica cu acest capăt în colțul extern al ochiului, între conjunctiva palpebrala și conjunctiva bulbară. Este normal dacă apare un nivel mai mare de 10 mm, pe banda de hârtie, în 5 minute.

5.1.6. Sondarea celor 4 canaliculi și irigarea sistemului lacrimal - dacă canula întâlnește în calea sa un obstacol, serul fiziologic nu ajunge în gâtul pacientei și atunci înseamnă că are o obstrucție pe traiectul sistemului lacrimal (poate să apară reflux observându-se totodată și dilatarea sacului lacrimal). Dacă serul fiziologic apare în gâtul pacientei, atunci sistemul de drenaj lacrimal este permeabil, nu are obstrucție pe traiectul său.

5.2 Caracteristicile loturilor de studiu

5.2.1 Criterii de includere

Criterii de includere a pacientelor în cercetare :

- 1) Paciente cu vârsta mai mare de 18 ani (pentru cele 3 loturi de paciente)
- 2) Paciente care oferă consimțământul informat semnat înainte de efectuarea procedurilor legate de studiu (pentru cele 3 loturi de paciente)
- 3) Paciente capabile să înțeleagă și să respecte procedurile solicitate (pentru cele 3 loturi de paciente)
- 4) Paciente cu neoplasm mamar care primesc docetaxel ca tratament chimioterapic (monoterapie) (pentru lotul 0)
- 5) Paciente cu neoplasm mamar care primesc alt tratament chimioterapic (pentru lotul 1)
- 6) Paciente cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel în combinație și cu alt chimioterapic (pentru lotul 2)

5.2.2 Criterii de excludere

Criterii de excludere a pacientelor în cercetare :

- 1) Istoric de afectare severă a suprafeței oculare, înainte de începerea tratamentului chimioterapic (pentru cele 3 loturi de paciente)
- 2) Intervenție chirurgicală oftalmologică în ultimele 3 luni care preced studiu (pentru cele 3 loturi de paciente)
- 3) Prezența unei boli oculare, cum ar fi glaucomul și/sau orice altă afectare oculară care amenința acuitatea vizuală (pentru cele 3 loturi de paciente).

5.3. Considerente etice

Cercetarea din cadrul Tezei de Doctorat s-a desfășurat pe Secția de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București, primind avizul Comisiei de Etică a spitalului în data de 26.02.2021 cu numărul 11285. Înrolarea pacienților în studiu s-a efectuat numai după citirea Consimțământului Informat al pacientului, înțelegerea și semnarea acestuia. Consimțământul de la pacienți, s-a obținut în scopul culegerii și utilizării datelor în scop științific, asigurându-se confidențialitatea datelor, conform normelor în vigoare.

5.4 Analiza statistică

Am utilizat pentru prelucrarea statistică a datelor SPSS (Statistical Package for the Social Sciences – Pachetul Statistic pentru Științe Sociale) versiunea 22, funcția ANOVA și Microsoft Excel, 2016. Semnificația statistică (p) sau valoarea de probabilitate – valoarea p – este probabilitatea ca ipoteza nulă să fie adevărată, respectiv probabilitatea ca rezultatul obținut să apară din cauza unei erori. Prin analiza statistică efectuată am studiat dacă apar diferențe semnificativ statistice pentru fiecare lot în parte dar și comparativ, între ele.

Capitolul 6. Studiul I – Analiza testului Schirmer și a timpului de rupere al filmului lacrimal (NKBT) la pacientele cu neoplasm mamar sub tratament cu Docetaxel și la pacientele cu neoplasm mamar care fac alt tratament chimioterapic

6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)

Obiectivul acestui studiu a fost de a observa dacă se produc modificări la nivelul testului Schirmer și NKBT- ului, pe timpul tratamentului cu docetaxel la pacientele cu neoplasm mamar care fac acest tratament, și de asemenea de a observa daca aceste modificări se întâlnesc și la celălalt lot de paciente, care fac alt tratament chimioterapic.

6.2. Materiale și metode – au fost prezentate la capitolul 5

6.3 Rezultate – au fost analizați 2 parametri: testul Schirmer și timpul de rupere al filmul lacrimal, pentru ambii ochi, la 15 paciente cu neoplasm mamar care fac tratament doar cu docetaxel (grup 1) și 15 paciente cu neoplasm mamar care fac tratament cu alt chimioterapic (grup 0).

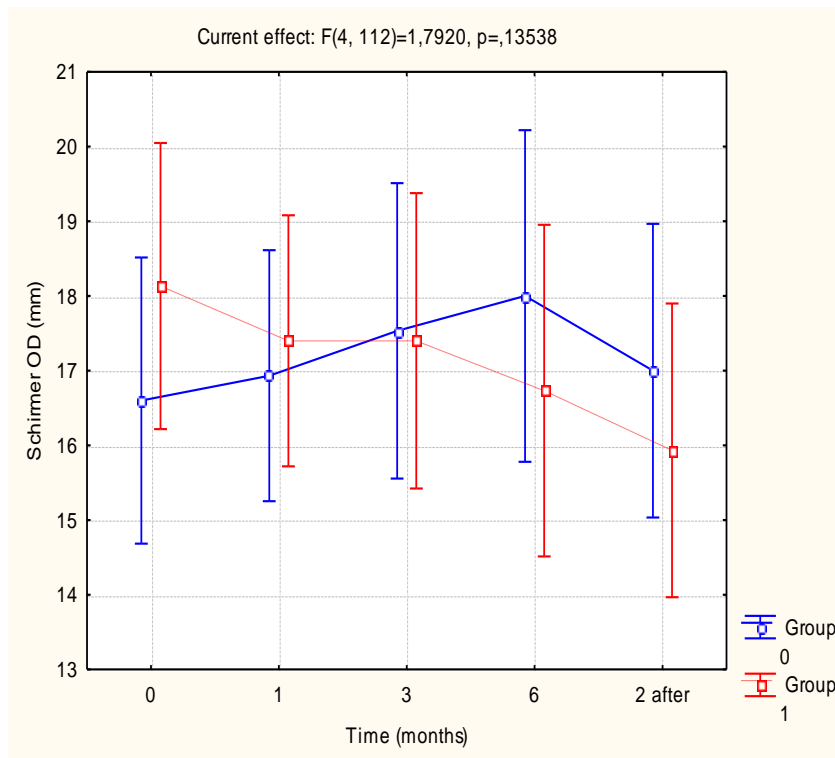


Fig.6.1. Rezultatele grafice ale testului Schirmer la cele 5 vizite, pentru cele 2 grupuri de paciente studiate, la ochiul drept

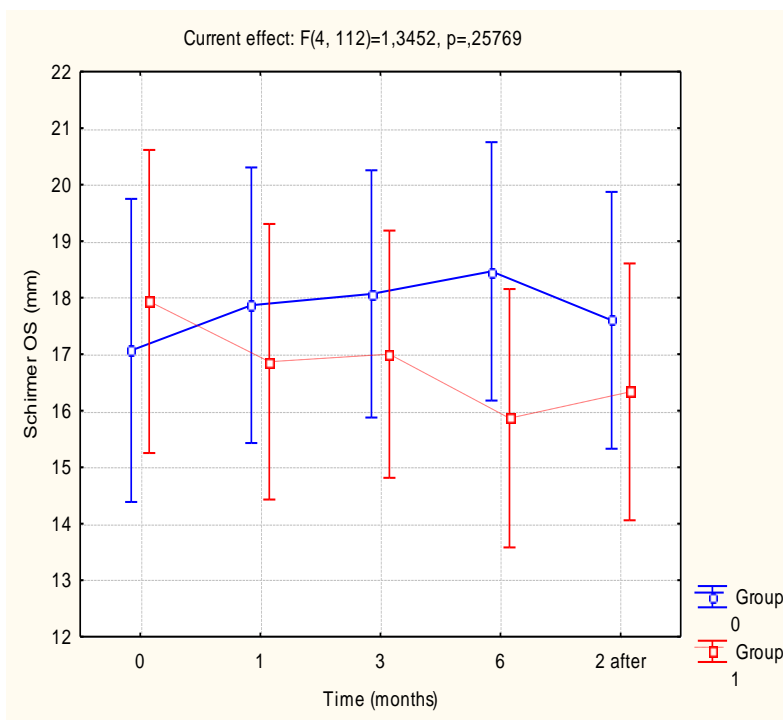


Fig 6.2. Rezultatele grafice ale testului Schirmer la cele 5 vizite, pentru cele 2 grupuri de paciente studiate, la ochiul stâng

La pacientele cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel (grupul 1), cât și la pacientele cu neoplasm mamar care fac alt tratament chimioterapic (grupul 0), variația medie a testului Schirmer și a NK BUT-ului are valori destul de uniforme pe perioada tratamentului. În urma analizei statistice efectuate, coeficientul de semnificație statistică are valori $p > 0,05$, pentru fiecare lot în parte (Fig. 6.1. și Fig. 6.2.; Fig. 6.3. și Fig. 6.4.) atât pentru ochiul drept cât și pentru ochiul stâng, pentru cei 2 parametri.

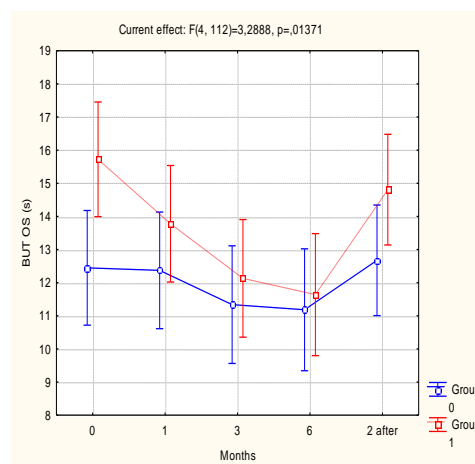
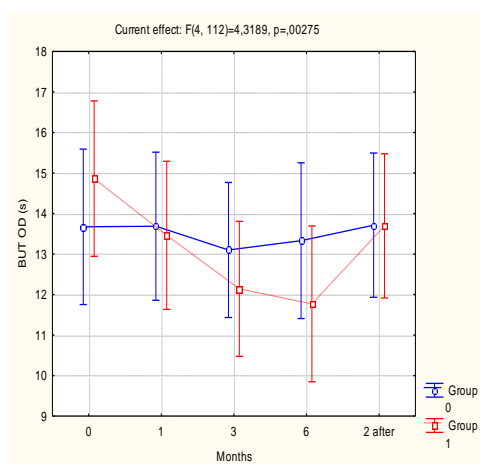


Fig. 6.3 (stânga) și Fig. 6.4 (dreapta) Rezultatele grafice ale timpului de rupere al filmului lacrimal (NK BUT), la cele 2 grupuri studiate, pentru cele 5 consulturi oftalmologice pentru ambii ochi

6.4. Discuții și concluzii

Analiza statistică a celor doi parametri, pentru cele două grupuri de paciente studiate, arată că nu există diferențe semnificative statistic ale testului Schirmer și ale timpului de rupere ale filmului lacrimale, pentru fiecare grup în parte și nici pentru grupul sub tratament cu docetaxel comparativ cu grupul care face alt tratament chimioterapic. Adică, nu putem spune că cei doi parametri, sunt modificați de tratamentul urmat de paciente, fie docetaxel, fie alt chimioterapic.

Capitolul 7. Studiul II – Analiza Meiboscorului la pacientele cu neoplasm mamar sub tratament cu Docetaxel și la pacientele cu neoplasm mamar care fac alt tratament chimioterapic

7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiectivele specifice)

Obiectivul acestui studiu a fost de a observa dacă se produc modificări la nivelul meiboscorului calculat prin efectuarea meibografiei, pe timpul tratamentului cu docetaxel la pacientele cu neoplasm mamar care fac acest tratament, și de asemenea de a observa dacă aceste modificări se întâlnesc și la celălalt lot de paciente, care fac alt tratament chimioterapic. Acest parametru ne dă informații utile despre morfologia glandelor Meibomius, prin vizualizarea directă a acestora pe meibografie .

7.2. Materiale și metode - au fost prezentate la capitolul 5

7.3. Rezultate

În acest studiu am analizat meiboscorul prin efectuarea meibografiei cu aparatul Ocular Keratograph 5, al secției de Oftalmologie , a Spitalului Universitar de Urgența București, la toate cele 15 paciente din grupul 1- pacientele care fac tratament cu docetaxel și la cele 15 paciente din grupul 0 care fac alt tratament chimioterapic. Observăm că la acest nivel ,pentru lotul de paciente care fac tratament cu docetaxel (grupul 1) se produc modificări cu semnificație statistică, la ambii ochi și mai ales după 3 săptămâni de la începerea tratamentului cu Docetaxel.

Astfel, constatăm un coeficient de înaltă semnificație statistică la ochiul drept, la t 6, adică la 6 luni de la începerea tratamentului cu docetaxel (pentru grupul 1)(**p = 0,0014**) (Tabel 7.1., Fig.7.1.), iar la t3 (la 3 luni de la începerea tratamentului cu docetaxel) **p = 0,01**. Tot valori cu semnificație statistică constatăm și pentru ochiul stâng (p = 0,0504, la t6).

Tabel 7.1. Variația în timp a meiboscorului, la cele 2 grupuri studiate, pentru OD, la pleoapa superioară

	Mean G1	Mean G0	p
Meiboscor OD pleoapă super. la t0	1,933333	1,833333	0,637736
Meiboscor OD pleoapă super. la t1	2,166667	1,766667	0,109086
Meiboscor OD pleoapă super. la t3	2,400000	1,866667	0,010044
Meiboscor OD pleoapă super. la t6	2,566667	1,900000	0,001497
Meiboscor OD pleoapă super. la 2luni după	2,233333	1,800000	0,043659

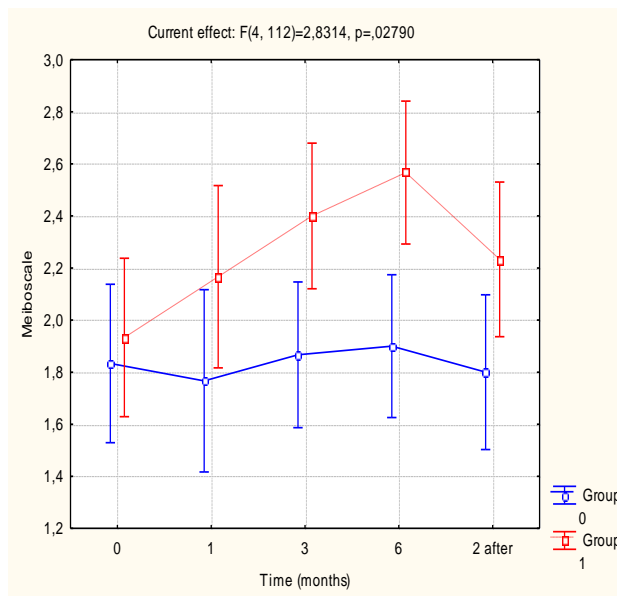


Fig 7.1. Reprezentarea grafică a meiboscorului pentru cele 2 grupuri, la OD, pleoapă Superioară

7.4 Discuții și concluzii

Rezultatele noastre susțin ipoteza ridicată de noi, și anume că apar modificări morfologice la nivelul glandelor Meibomius la femeile care fac tratament cu Docetaxel, cuantificabile prin evaluarea meiboscorului. Acestea se îngustează și/sau scad ca și număr la nivelul pleoapelor.

Capitolul 8. Studiul III – Analiza testului Schirmer, a NKBUT-ului și a meiboscorului, la pacientele cu neoplasm mamar care fac tratament cu Docetaxel ca monoterapie, comparativ cu pacientele care fac tratament cu docetaxel în combinație și cu alt chimioterapic

8.1. Introducere

Ținând cont de celelalte 2 studii prezentate anterior, am încercat să analizez în acest studiu dacă docetaxelul în combinație cu alt chimioterapic produce de asemenea modificări morfologice la nivelul glandelor Meibomius sau doar când se administrează ca monoterapie.

8.2 Materiale și metode – sunt prezentate la capitolul 5, cu deosebirea că grupurile de paciente studiate cuprinde:

- 15 paciente cu neoplasm mamar care primesc tratament chimioterapic docetaxel în combinație cu alt medicament chimioterapic (grup 2)
- 15 paciente cu neoplasm mamar care primesc tratament chimioterapic cu docetaxel (ca monoterapie) (grup 1)

8.3 Rezultate

În acest studiu am analizat testul Schirmer, NKBUT-ul și meiboscorul (prin efectuarea meibogramei) la grupul 1 de paciente (15 paciente cu cancer de sân care fac tratament cu docetaxel în monoterapie) și la grupul 2 de paciente (15 paciente cu cancer de sân care fac tratament cu docetaxel în combinație și cu alt chimioterapic). Ceea ce urmărim să evidențiem prin această cercetare este că prezența docetaxelului în tratamentul acestor paciente este cel care determină modificările morfologice la nivelul glandelor Meibomiene, modificări responsabile de apariția epiforei ca reacție adversă oftalmologică la aceste femei.

În ceea ce privește testul Schirmer și NKBUT-ul, și în acest studiu nu s-a constatat vreo modificare a acestora, cu importanță statistică, pentru cele 2 grupuri de paciente studiate, atât pentru fiecare grup în parte cât și comparativ între grupuri.

În schimb, am constatat modificări importante din punct de vedere statistic la nivelul meiboscorului, pentru ambele grupuri de paciente, la ambii ochi și la ambele pleoape (Tabel 8.1).

Tabel 8.1 Valorile coeficientului de semnificatie statistică pentru cele 2 grupuri de paciente studiate

ANOVA				
GRUP	<i>OD pleoapă super.</i>	<i>OD pleoapă infer</i>	<i>OS pleoapă super</i>	<i>OS pleoapă infer</i>
Grup 1	p = 0,00512	p =0,012	p=0,0057	p=0,032
Grup 2	p=0,050	p =0,023	p = 0,0141	p= 0,049

8.4 Discuții și concluzii

Cum meiboscorul cuantifică modificările morfologice de la nivelul glandelor Meibomius, putem concluziona ca aceste modificări ale glandelor Meibomius, în sensul scăderii numărului, îngustării lor pot fi responsabile de apariția epiforei la pacientele care fac tratament cu docetaxel fie ca monoterapie, fie în combinație cu alt medicament chimioterapic.

Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale

Această teză de doctorat este o cercetare științifică menită să analizeze un subiect ce nu este elucidat încă în literatura de specialitate. Lucrând într-un spital multidisciplinar, am avut la control oftalmologic pacienți din secția de oncologie, sub tratament cu docetaxel (fie ca monoterapie, fie în combinație cu alt chimioterapic) care aveau ca motiv de prezentare la consultul oftalmologic, epifora. De aici, ideea și tema tezei mele de cercetare. Căutând în literatura de specialitate, am observat că în studiile publicate s-au invocat diverse cauze de producere a epiforei dar datele nu au semnificație statistică. Deci, mecanismul de producere al hiperlăcrimării la aceste pacienți este încă neelucidat. De aici, și originalitatea tezei mele de cercetare. Astfel am început studiul a 3 loturi a câte 15 pacienți: un lot de pacienți cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel (monoterapie), un lot de pacienți cu neoplasm mamar care fac alt tratament chimioterapic și un lot de pacienți care fac tratament cu docetaxel în combinație cu alt chimioterapic.

Studiile au fost de tip prospectiv, comparativ și descriptiv. Cercetarea doctorală s-a efectuat în cadrul Secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București, utilizând aparatura specifică și necesară studiilor din această secție. Durata cercetării s-a desfășurat în perioada 2019 – 2023. Au fost incluse pacienții cu neoplasm mamar din secția de oncologie a Spitalului Universitar de Urgență București, care urmau să înceapă un tratament antineoplazic pentru această patologie. Pacienții au efectuat 5 consulturi oftalmologice și anume înainte de începerea tratamentului chimioterapic (t0), la 1 lună după începerea tratamentului chimioterapic (t1), la 3 luni de la începerea tratamentului chimioterapic (t3), la 6 luni de la începerea tratamentului chimioterapic (t6), și la 2 luni de la oprirea tratamentului chimioterapic (t2 luni după). Am efectuat și studiat în principal 3 parametri: testul Shirmer (efectuat cu ajutorul benzilor specifice de unică folosință), timpul de rupere al filmului lacrimal (NKBT) și meiboscorul prin efectuare meibografie pentru fiecare pleoapă (ultimii 2 parametri efectuându-se cu ajutorul aparatului Ocular Keratograph, din secția noastră).

Obiectivul acestei teze de doctorat este de a găsi o relație de cauzalitate între modificările morfologice ce apar la pacienții cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel și apariția epiforei.

Analizând atent fiecare lot de paciente în parte, am ajuns la următoarele constatări:

1. În studiul I am studiat 15 paciente cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel (ca monoterapie) și 15 paciente cu neoplasm mamar care fac alt tratament chimioterapic. Am evaluat testul Schirmer și timpul de rupere al filmului lacrimal (NK BUT) pentru fiecare ochi în parte, la fiecare din cele 5 consulturi oftalmologice efectuate. În urma analizei statistice a celor 2 parametri, constatăm că nu sunt diferențe semnificative statistice ale testului Schirmer și ale NK BUT-ului pentru fiecare lot de paciente în parte și nici pentru lotul de paciente sub tratament cu docetaxel comparativ cu lotul de paciente care fac alt tratament chimioterapic ($p > 0,05$).
2. În studiul II am studiat aceleași 2 loturi de paciente dar evaluând un alt parametru și anume meiboscorul prin efectuarea meibogramei, pentru fiecare pleoapă la ambii ochi, acesta fiind un parametru care ne poate da detalii morfologice ale glandelor Meibomius. Astfel, în urma analizei atente a meiboscorului pentru fiecare lot de paciente în parte, observăm că la pacientele care fac tratament cu docetaxel apar modificări semnificative statistice, ale acestui parametru, în sensul că meiboscorul crește, adică numărul, grosimea glandelor Meibomius scad. (la 6 luni de la tratament, la ochiul drept atât pentru pleoapa superioară cât și pentru cea inferioară $p < 0,05$, la pleoapa superioară coeficientul de semnificație statistică fiind cu înaltă semnificație statistică, $p = 0,0014$). Tot cu semnificație statistică observăm și modificările meiboscorului de la ochiul stâng, în special pentru pleoapa inferioară, la 6 luni de tratament ($p = 0,05$).
Pentru lotul de paciente care fac alt tratament chimioterapic nu se observă modificări care pot avea semnificație statistică, atât pentru ochiul drept cât și pentru ochiul stâng.
Deci, constatăm că sunt diferențe semnificative statistice pentru fiecare lot de paciente în parte cât și comparativ între lotul de paciente care fac tratament cu docetaxel și lotul de paciente care fac alt tratament chimioterapic, în sensul că pacientele care fac tratament cu docetaxel prezintă modificări morfologice ale glandelor Meibomius, în timpul tratamentului, ceea ce susține ipoteza noastră și anume că epifora s-ar putea datora acestor modificări morfologice meibomiene.
3. În studiul III am analizat 15 paciente cu neoplasm mamar care fac tratament cu docetaxel (ca monoterapie) și 15 paciente cu neoplasm de sân care fac tratament cu docetaxel în combinație cu alt chimioterapic. Pentru ambele loturi de paciente, am

analizat cei trei parametri: testul Schirmer, timpul de rupere al filmului lacrimal (NKBT) și meiboscorul (prin efectuarea meibogramei). Și din acest studiu constatăm că modificările cu semnificație statistică, se întâlnesc la nivelul meiboscorului, adică apar modificări morfologice la nivelul glandelor Meibomius odată ce o pacientă cu neoplasm mamar începe tratament cu docetaxel fie ca monoterapie, fie în combinație cu alt chimioterapic. Cât privește testul Schirmer și timpul de rupere al filmului lacrimal, aici nu se observă modificări cu importanță statistică pentru nici un lot de paciente. Dacă ar fi existat modificări și la nivelul testului Schirmer și/sau a timpului de rupere al filmului lacrimal, am fi putut spune că aceste, modificări s-ar fi produs datorită celorlalte medicamente chimioterapice la pacientele care fac tratament cu docetaxel în combinație cu alt medicamente chimioterapice.

Astfel, acest studiu vine în sprijinul ipotezei noastre, și anume că prezența docetaxelului în schema de tratament a pacientelor cu cancer de sân, duce la modificări morfologice la nivelul glandelor Meibomius, în sensul scăderii numărului acestora, îngustării lor, modificări responsabile de apariția hiperlăcrimării la aceste paciente.

Ceea ce am încercat să demonstrez în această cercetare, este o ipoteză nouă, întrucât din cercetările noastre în literatura de specialitate, până la acest moment, nu s-a luat în calcul această ipoteză ca mecanism de producere al epiforei.

BIBLIOGRAFIE

- al-Tweigeri T, Nabholtz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer*. 1996. Oct 1;78(7):1359-73. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961001)78:73.0.CO;2-G
- Arita R, Itoh K, Maeda S. Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2010; 29:980–984
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004 Mar ;78(3):347-360
- Burris HA. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin. Oncol*. 1999, 26, 1–6
- Burstein HJ, Manola J, Younger J, Parker LM, Bunnell CA, Scheib R, Matulonis UA, Garber JE, Clarke KD, Shulman LN et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*2000,18, 1212–1219
- Chan A, Su C, de Boer RH, Gajdatsy A. Prevalence of Excessive Tearing in Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Docetaxel-Based Chemotherapy. *J. Clin. Oncol*. 2013, 31, 2123–2127
- Costa SD, Von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dresel V, Eidtmann H, Hilfrich J, Jackisch C, Merkle E, Gademann G et al. The role of docetaxel (taxotere) in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin. Oncol*. 1999, 26, 24–31
- DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract. Surg* 2011 Mar; 37(3):588-598
- DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 2014 Jan-Feb; 64(1):52-62
- Dumitrache M. *Oftalmologia*. Editura Universitara "Carol Davila", București, 2012
- Eikenberry J, Harris A, Torabi R, Lang M, Denney D, Verticchio A, Siesky B. Ocular side effects of target therapy and immunotherapy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2021 May;31(3):1391-1398
- Esmaeli B. Management of Excessive Tearing as a Side Effect of Doceyaxel. *Clin. Breast Cancer* 2005, 5 , 455–457
- Esmaeli B, Ahmadi MA, Rivera E, Valero V, Hutto T, Jackson DM, Newman RA. Docetaxel secretion in tears: Association with lacrimal drainage obstruction. *Arch. Ophthalmol.*2002,120, 1180–1182 (b)
- Esmaeli B, Amin S, Valero V, Adinin R, Arbuckle R, Bana R, Do K.A, Rivera E. Prospective

- Study of Incidence and Severity of Epiphora and Canalicular Stenosis in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 3619–3622
- Esmaeli B, Hidaji L, Adinin RB, Faustina M, Coats C, Arbuckle R, Rivera E, Valero V, Tu SM, Amir Ahmadi M. Blockage of the Lacrimal Drainage Apparatus as a Side Effect of Docetaxel Therapy. *Cancer* 2003, 98, 504–507
- Esmaeli B, Hortobagyi G. N, Esteva F.J, Booser D, Ahmadi M. A, Rivera E, Arbuckle R, Delpassand E, Guerra L, Valero V. Canalicular stenosis secondary to weekly versus every-3-weeks docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ophthalmology* 2002, 109, 1188–1191 (a)
- Esmaeli B, Valero V, Ahmadi M.A, Booser D. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (Taxotere): A newly recognized side effect. *Ophthalmology* 2001, 108, 994–995
- Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag. Res.* 2014, 6, 253-259
- Jack MK, Hicks JD. Ocular complications in high-dose chemoradiotherapy and marrow transplantation. *Ann Ophthalmol.* 1981 Jun;13(6):709-11
- Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systemic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019. Sep 6;10:1990
- Kashiwagi H. Ocular disorders of anticancer drugs—ocular side effects. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2010. Sept;37(9):1639-44
- Kintzel PE, Michaud LB, Lange MK. Docetaxel-Associated Epiphora. *Pharmacotherapy,* 2006,26,853-867
- Liu CY, Francis JH, Brodie SE, Marr B, Pulido JS, Marmor MF, Abramson DH. Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina* 2014, 34, 1261–1280
- Moloney TP, Xu W, Rallah-Baker K, Oliveira N, Woodward N, Farrah J J. Toxic optic neuropathy in the setting of docetaxel chemotherapy: A case report. *BMC Ophthalmol.* 2014, 4, 18.
- Nicolaidis N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981 Apr; 20(4): 522-36
- Noguchi Y, Kawashima Y, Kawara H, Tokuyama Y, Tamura Y, Uchiyama K,

- Shimizu Y. A Retrospective Analysis of Epiphora Due to Docetaxel. *Cancer Chemother.* 2016, 43, 737–741
- Norn M.S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*.1969; 47:865–880
- Ong HS, Dart JK. Managing ocular surface disease: a common-sense approach. *Community. Eye Health*.2016;29(95):44-46
- Pucker AD, Howarth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf.* 2015 Jan; 13(1):26-42
- Schröder CP, de Munck L, Westermann AM, Smit WM, Creemers GJM, de Graaf H, Stouthard JM, van Deijk G, Erjavec Z, van Bochove A et al. Weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients: no superior benefits compared to three-weekly docetaxel. *Eur. J. Cancer* 2011, 47, 1355–136
- Skolnick CA, Doughman DJ. Erosive Conjunctivitis and Docetaxel (Taxotere). *Eye Contact Lens* 2003, 29, 134–135
- Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular toxicity associated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(6):438-40.doi:10.1053/clon.2001.9308
- Stoicescu EA**, Burcea M, Iancu RC, Zivari M, Popa Cherecheanu A, Bujor I, Răstoaca C, Iancu G. Docetaxel for Breast Cancer Treatment -side Effects on Ocular Surface, a systematic Review, *Processes* 2021, 9, 1086
- Tedesco-Silva H, Saliba F, Barten Mj, De Simone P, Potena L, Gottlieb Jet al. An overview of the efficacy and safety of everolimus in adult solid organ transplant recipients, *Transplantation Review*. January. 2022, 36(1):100655
- Verma S, Moreno IY, Trapp ME, Ramirez L, Gesteira TF, Coulson-Thomas VJ. Meibomian gland development: Where, when an how? *Differentiation* 2023. Jul-Aug; 132:41-50
- Vizel M, Oster MW. Ocular side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 1982. May 15;49(10):1999-2002. doi: 10.1002/1097-0142(19820515)49:103.0.co;2-b
- Yvon AM, Wadsworth P, Jordan MA (aprilie 1999). Taxol Suppresses Dynamics of individual microtubules in living Human Tumor cells. *Mol. Biol. Cell.* 10 (4): 947–59.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Stoicescu E A**, Burcea M, Iancu R C, Zivari M, Popa Cherecheanu A, Bujor I A, Răstoaca C, Iancu G. Docetaxel for Breast Cancer Treatment-Side effects on Ocular Surface, a Systemic Review. Pharmaceutical Development and Bioavailability Analysis of Processes, vol.9, Issue 7, 1086 , 23 June 2021, <https://doi.org/10.3390/pr9071086>
2. **Stoicescu E A**, Popa Cherecheanu A. Meibomian gland changes in breast cancer patients treated with docetaxel-partial results. Romanian Journal of Ophthalmology, vol.67, Issue 2, 111-116, April-June 2023, DOI:10.22336/rjo.2023.21
3. **Stoicescu E A**, Iancu R C, Popa Cherecheanu A, Iancu G. Ocular adverse effects of anti-cancer chemotherapy. Journal of Medicine and Life, vol.16, 818-821, 6 June 2023, DOI 10.25122/jml-2023-0041