



Aulikki Kemppainen ja Neea Aro

## Silmiä unohtamatta

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus syövän biologisten lääkehoitojen vaikutuksista silmiin

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Optometrismi (AMK)

Optometrian tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

31.03.2024

## Tiivistelmä

Tekijät(t):	Aulikki Kemppainen ja Neea Aro
Otsikko:	Silmiä unohtamatta – Kuvaileva kirjallisuuskatsaus syövän biologisten lääkehoitojen vaikutuksista silmiin
Sivumäärä:	41 sivua + 1 liite
Aika:	31.03.2024
Tutkinto:	Optometrismi (AMK)
Tutkinto-ohjelma:	Optometrian tutkinto-ohjelma
Ohjaaja(t):	Lehtori Saija Flinkkilä Lehtori Kajsa Sten

---

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli luoda suomenkielinen yleiskatsaus syövän biologisiin lääkehoitoihin sekä niiden silmiin kohdistuviin haittavaikutuksiin. Tavoitteena oli koota yhtenäinen suomenkielinen kokonaisuus aiheesta ja lisätä optometristien sekä muiden silmien terveyden ammattilaisten tietoisuutta biologisten syöpälääkkeiden mahdollisista haitallisista silmävaikutuksista. Työssä keskityttiin tarkemmin kahteen eri biologisten lääkehoitojen alaryhmään, syövän epidemiologiaan sekä käsiteltävien lääkehoitojen yleisimpiin silmävaikutuksiin.

Opinnäytetyö toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen tyypeistä työssä käytettiin yleiskatsausta. Opinnäytetyössä käytetyt tietokannat olivat PubMed ja ScienceDirect. Työhön valikoitui yhteensä 10 tutkimusta. Tutkimukset käsittelivät erilaisia biologisia syövän hoidossa käytettäviä lääkkeitä ja niiden silmille haitallisia vaikutuksia.

Työhön valikoituneiden tutkimusten perusteella voidaan todeta, että biologisia lääkkeitä saavat asiakkaat kokevat moninaisia silmille haitallisia vaikutuksia syöpähoitojen aikana sekä niiden jälkeen. Haittavaikutukset ovat mahdollisesti yleisempiä ja laaja-alaisempia, kuin kirjallisuudessa on käsitelty.

Tämän opinnäytetyön perusteella nähdään tarve moniammatilliselle yhteistyölle, jotta biologisista lääkkehoidoista seuranneet silmille haitalliset vaikutukset saadaan hoidettua mahdollisimman tehokkaasti. Erityisen tärkeää on hoitavan tahon tietoisuus mahdollisista oireista ja osaava tutkiminen. Valittu aihe on yhä merkityksellisempi optometrian alan muuttuessa kliinisemmäksi, väestön elinajan odotteen noustessa ja biologisten lääkehoitojen käytön yleistyessä.

Avainsanat: syövän biologinen lääkehoito, silmien haitalliset vaikutukset, kuvaileva kirjallisuuskatsaus

---

Tämän opinnäytetyön alkuperä on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

## Abstract

Author(s): Aulikki Kemppainen and Neea Aro  
Title: Without forgetting the eyes – Literature review on ocular adverse events of biological cancer therapies  
Number of Pages: 41 pages + 1 appendices  
Date: 31 March 2024

Degree: Bachelor of Health Care  
Degree Programme: Optometry  
Instructor(s): Saija Flinkkilä, Senior Lecturer  
Kajsa Sten, Senior Lecturer

---

The purpose of this Bachelor's thesis was to compile a literature review on ocular adverse events of biological cancer therapies. The aim of the thesis was to gather a unified review in Finnish to enhance knowledge of optometrists and other eye care professionals of the subject at hand. This thesis focuses to a greater degree on two different subtypes of biological cancer therapies, epidemiology of cancer and the most common ocular adverse events of the discussed therapies.

This study was conducted as a narrative literature review. The used databases were PubMed and ScienceDirect and a total of 10 studies were selected. All selected studies discuss ocular adverse events of different biological cancer medicines.

Based on the selected studies, patients who receive biological cancer therapies experience a wide variety of ocular side effects during and after cancer treatments. Ocular adverse events may be more common and cause more extensive harm to ocular structures than current literature suggests.

Based on this Bachelor 's thesis a need for multidisciplinary cooperation is clear when it comes to treating patients who receive or have received these forms of therapies for cancer and therefore have a higher risk of developing ocular adverse events. Proper understanding and skilled examination techniques of eye care professionals are important. The subject of this thesis continues to be crucial as the optical field becomes more clinical, people's life expectancy continues to rise, and biological cancer therapies are more commonly used.

Keywords: biological cancer therapy, ocular adverse event, narrative literature review

1	Johdanto	1
2	Silmän anatominen rakenne ja komplikaatiot	2
2.1	Silmäluomet ja blefariitti	2
2.2	Silmän kosteutusjärjestelmä ja kuivasilmäisyys	3
2.3	Sidekalvo ja konjunktiviitti	4
2.4	Sarveiskalvo ja keratiitti	5
2.5	Kovakalvo ja episkleriitti	7
2.6	Suonikalvosto ja uveiitti	8
2.7	Verkkokalvo ja retinopatia	8
3	Syöpä ja lääkehoidot	10
3.1	Syövän patogeneesi	11
3.2	Kohdennetut syöpälääkkeet	12
3.3	Immunologiset syöpälääkkeet	13
4	Kirjallisuuskatsauksen toteutus	15
4.1	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä	15
4.2	Tutkimuksen tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset	16
4.3	Aineistonkeruu, hakusanat ja tietokannat	17
5	Tutkimusten tulokset ja analyysi	25
5.1	Kohdennetut lääkehoidot	25
5.2	Immunologiset lääkehoidot	27
5.3	Kohdennetut sekä immunologiset lääkehoidot	29
6	Tutkimusten analyysin yhteenveto	33
7	Kirjallisuuskatsauksen eettisyys ja luotettavuus	35
8	Lopuksi	37
	Lähteet	40
	Liitteet	44
	Kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen valitut tutkimukset	44

# 1 Johdanto

Tämä opinnäytetyö käsittelee syövän hoidossa käytettäviä biologisia lääkeaineita sekä niiden yleisimpiä silmille haitallisia vaikutuksia. Työssä keskitytään erityisesti kahteen syövän biologisten lääkehoitojen alaryhmään. Tarkasteltavat alaryhmät ovat kohdennetut ja immunologiset syöpälääkkeet.

Aihe valikoitui, sillä biologisten lääkehoitojen silmävaikutukset ovat monille täysin tuntematon lääkeaineiden haittavaikutuksien ryhmä. Biologiset lääkeaineet ovat ajankohtainen ja nopeasti yleistyvä hoitomuoto syöpäkasvainten selättämisessä (Dede ym. 2023). Opinnäytetyön tavoitteena on tuoda optometrian alan ammattilaisten tietouteen biologisten lääkehoitojen yleisimpiä silmiin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia ja näin auttaa tunnistamaan mahdollinen yhteys silmien oireilulle.

Opinnäytetyö toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuuskatsaus valikoitui aiheen kannalta sopivimmaksi tutkimusmenetelmäksi, sillä tarkoituksena oli luoda luotettava ja helppolukuinen suomenkielinen kokonaisuus jo olemassa olevasta tuoreesta tutkimustiedosta.

Opinnäytetyön aihe on yhä ajankohtaisempi väestön elinajanodotteen nousun, biologisten syöpälääkkeiden yleistymisen ja optometrian alan kliinistymisen myötä. Biologisiin syöpähoitoihin liittyvä silmäoireilu ei ole yleisesti asiakkaiden tiedossa. (Dede ym. 2023; Jyrkkiö 2023a.) Optometristin olisi tärkeä tunnistaa mahdollinen yhteys ja osata suositella asiakkaalle tarvittaessa silmälääkärin tutkimusta.

Opinnäytetyötä voidaan hyödyntää silmän terveyden ja näkemisen alan ammattilaisten sekä kyseisten alojen opiskelijoiden toimesta kehittämään omaa ammattitaitoa sekä tietoutta biologisten lääkeaineiden mahdollisista silmille haitallisista vaikutuksista.

## 2 Silmän anatominen rakenne ja komplikaatiot

Tässä kappaleessa käymme läpi tarkemmin silmän anatomisia osia läpi, joihin syövän biologiset lääkehoidot vaikuttavat eniten. Kerromme tarkemmin osien anatomisesta rakenteesta ja komplikaatioista, jotka esiintyvät näissä osissa.

### 2.1 Silmäluomet ja blefariitti

Silmäluomet koostuvat lihaskimpusta, ihosta, pehmeästä kudoksesta ja limakalvosta. Silmäluomet asettuvat silmämunan päälle. Silmäluomien tärkein tehtävä on suojata silmää ulkoisilta vaurioilta, valolta ja levittää kyynelkalvoa silmän pinnalle. (Wagner & Lang 2016: 12; Forrester & Dick & McMenamin & Roberts & Perlman 2016: 82.)

Silmäluomessa on kaksi kerrosta pinnallinen ja syvä kerros. Pinnallinen kerros koostuu runsaasti verisuonisesta ihosta, hikirauhasista (Mollin ja Zeissin rauhaset), silmäripsistä, silmänkehälihaksesta ja yläluomen kohottajalihaksesta. Syvä kerros koostuu taas tarsaalilevystä, mullerin lihaksesta, sidekalvosta ja meibomin rauhasista. Yläluomen ja alaluomen väliin jäävää aluetta kutsutaan luomiraoksi. (Wagner & Lang 2016: 12–13; Remington & Goodwin 2022: 10.)

Mollin rauhaset ovat suuria hikirauhasia, mutta niiden toiminta ei muistuta muiden elimistössä olevien suurten hikirauhasien toimintaa. Zeissin rauhaset ovat silmäripsien talirauhasia, joiden tehtävä on voidella silmäripsiä. Meibomin rauhasien tehtävä on tuottaa talia, joka asettuu rasvaiseksi kerrokseksi kyynelkalvon päälle. (Remington & Goodwin 2022: 16.)

Silmäluomista löytyvät myös kahden tyyppisiä lisäkyynelrauhasia, krausen-, ja wolfringin rauhaset. Krausen rauhaset asettuvat sidekalvon pohjukka alueeseen ja wolfringin rauhaset tarsaalilevy alueelle. Molempien rauhasien tehtävä on tuottaa kyynelfilmiä kyynelrauhasten tavoin. (Remington & Goodwin 2022: 16.)

Blefariitti eli luomitulehduksen aiheuttajat voivat olla ulkoisia kuten, bakteerit, virukset, sienet, pöly, savu, sekä kuiva ilma. Tulehdus voi myös johtua elimistön sisäisistä tapahtumista kuten, ihon rakenteesta ja silmärauhasten liikaerityksestä. Luomitulehduksen oireita ovat luomen turvotus, punoitus ja hilseily. Oireet ilmenevät yleensä molemmissa silmissä. (Seppänen 2021; Wagner & Lang 2016: 20.)

Blefariitin hoito riippuu tulehduksen aiheuttajasta. Kovettunutta luomen ihoa voidaan lämmittää lämpimällä öljyllä ja poistaa pyyhkeellä. Pitkittyneen tulehduksen hoidossa voidaan käyttää kortikosteroidipitoista paikallislääkitystä tai antibiootteja. Luomireunojen puhdistaminen ja lämpöhoito nopeuttavat parantumisen prosessia. (Seppänen 2021; Wagner & Lang 2016: 20.)

## 2.2 Silmän kosteutusjärjestelmä ja kuivasilmäisyys

Silmän kosteutusjärjestelmä koostuu kyynelrauhasesta, lisäkyynelrauhasista, kyynelfilmistä, kyynelpisteistä, kyynelkanavista ja kyyneltiehyistä. Kyynelrauhanen sijaitsee orbitan luun ylätemporaalisella puolella. (Wagner & Lang.2026:32; Remington & Goodwin 2022: 23.)

Silmän kosteutusjärjestelmällä vastaa kyynelneesten erityksestä ja laadusta, sekä kyynelritteen virtauksesta ja poistumisesta. Kyynelneeste peittää silmämunan etupinnan. Kyynelneesten tehtäviä ovat silmänpinnan kosteuden ylläpitäminen, lian ja kuolleiden epiteelisolujen huuhtominen, sarveiskalvon hapen tuotto, valon taittaminen, sekä silmän suojaaminen infektioilta. (Wagner & Lang.2026:32; Remington & Goodwin 2022: 23.)

Kyynelneeste koostuu kolmesta kerroksesta, mutta niiden välillä ei ole tarkkaa rajaa. Uloin kerros on lipidikerros, joka koostuu vahamaisista estereistä, kolesterolista ja rasvahapoista. Keskikerros on vesikerros. Vesikerros koostuu epäorgaanisesta suolasta, glukoosista, ureasta, entsyymeistä, proteiineista, glykoproteiineista ja antibakteriaallisesta aineesta. Sisin kerros on musiinikerros,

joka koostuu sidekalvon pikari- ja epiteelisoluista. (Remington & Goodwin 2022: 23–24; Osmo 2009.)

Kuivasilmäisyys määritellään kyynelnesteen erilaisina poikkeamina, jotka johtavat silmän pinnan muutoksiin. Kuivasilmäisyys voi johtua kahdesta syystä, riittämättömästä vesikerroksesta tai sen liiallisesta haihtumisesta. Kyynelfilmin riittämättömyys voi johtua meibomin rauhasen tulehduksesta tai niiden hyperosmoolarisuudesta. Kyynelfilmin nopea haihtuminen voi taas johtua sjögrenin oireyhtymästä tai reumasta. (Perry & Donnenfeld 2024; Osmo 2009.)

### 2.3 Sidekalvo ja konjunktiviitti

Sidekalvo on silmän ohut kerros, joka on rakenteeltaan verisuoninen limakalvo. Sidekalvo muodostaa sidekalvopussin, sarveiskalvon etummaisena osana. Sidekalvon rakenne voidaan karkeasti jakaa kolmeen alueeseen: silmämunan alue, silmäluomi alue ja pohjukka-alueeseen. (Lang & Lang 2016:46.)

Sidekalvon silmämunan alue on hennosti kiinnittynyt kovakalvoon, ja vahvemmin kiinnittynyt limbukseen. Limbuksen kohdalla sidekalvon epiteeliosa sulautuu sarveiskalvon epiteelin kanssa. Sidekalvon luomen alue sijoittuu silmäluomien sisäpinnalle, ja se on jäykästi kiinnittynyt tarsaalilevyyn. Tälle alueelle sijoittuvat myös lymfosyytit ja plasma solut, joiden tehtävänä on silmän suojaaminen infektioilta. Pohjukka alue on puolikuun muotoinen, ja se sijoittuu silmäluomien sisäreunan keskikulmaan. Tämä on sidekalvon löysin alue. (Lang & Lang 2016:46.)

Sidekalvolla on kolme tärkeätä tehtävää, joita ovat silmämunan liikkuvuuden mahdollistaminen, limakalvojen liikkuvuuden mahdollistaminen ja silmämunan suojaaminen. Sidekalvon silmämunan alueen löysä yhteys kovakalvoon mahdollistaa silmämunan vapaata liikkumista kaikkiiin katselusuuntiin. Sidekalvon sileä ja kostea pinta mahdollistaa limakalvojen liukumista vapaasti ja kivuttomasti



toistensa yli. Kyynelfilmi toimii tässä tilanteessa voiteluaineena. Sidekalvo suo-  
jaa silmää erilaisilta ympäristötekijöiltä. Suojaaminen tapahtuu lymfosyyttien ja  
plasma-solujen ansiosta. (Lang & Lang 2016:46.)

Sidekalvon tulehdus eli konjunktiviittiin aiheuttajia ovat yleensä bakteerit, viruk-  
set tai sienet. Sidekalvotulehduksen oireita ovat silmän punoitus, kirvely, mär-  
käinen erite ja silmien rähmiminen. Oireet vaihtelevat niiden aiheuttajan mukai-  
sesti, sillä virus ja bakteeri peräisillä tulehduksilla on erilainen oireilu. (Seppä-  
nen 2021.)

Konjunktiviitti on yksi yleisimmistä silmäsairauksista. Se jaetaan kahteen ryh-  
mään akuuttiin ja krooniseen. Tulehdus määritellään akuutiksi, jos sen alku on  
ollut äkillinen ja yksi puoleinen. Tulehduksen kesto saa olla enintään neljä viik-  
koa, ja toisen silmän tulehduksen on tapahduttava viikon sisällä. Krooniseksi tu-  
lehdus määritellään taas, kun tulehdus on kestänyt enemmän kuin 3–4 viikkoa.  
(Lang & Lang 2016:49.)

## 2.4 Sarveiskalvo ja keratiitti

Edestä katsottuna sarveiskalvo on muodoltaan elliptinen. Sen on rakenteeltaan  
jyrkempi sarveiskalvon keskeltä, ja loivenee periferiaan mennessä. Sarveiskal-  
von keskikohdan paksuus vaihtelee 535  $\mu\text{m}$  ja 555  $\mu\text{m}$  välillä. (Remington &  
Goodwin 2022:30.) Yhdessä kyynelfilmin kanssa muodostuu silmän etummai-  
nen osa. Sarveiskalvon läpinäkyvyys on sen yksi tärkeimmistä ominaisuuksista.  
Se luo silmälle myös fyysisen esteen, joka suojaa sitä traumaailta ja infektoilta.  
(Forrester ym. 2016: 14.) Sarveiskalvo taittovoima on noin 43 dpt, minkä ansi-  
osta tapahtuu valon taittuminen. (Lang 2016:68) Sarveiskalvo rakenteellisesti  
koostuu viidestä kerroksesta, joita ovat ulkopinnalta lähtien epiteeli, bowmanin  
kerros, strooma, duan kerros, descemetin kalvo ja endoteeli. (Lang 2016: 68;  
Dua & Said 2016.)

Epiteeli kerros on sarveiskalvon uloin kerros. Se koostuu kerrostuneesta levy-  
epiteelistä, jonka solut uudistuvat nopeasti. Epiteeli kerros suojaa silmää infek-

tioilta, tämän vuoksi vaurioitunut epiteeli kerros voi johtaa patogeenien kulkeutumiseen silmän sisälle. Sarveiskalvon toinen kerros on bowmanin kerros. Bowmanin kerros on erittäin kestävä, mutta se ei pysty uusiutumaan tapaturman aiheuttamista vaurioista. Tämän vuoksi bowmanin kerrokseen kohdistuneet vammat jättävät siihen näkyvät arvet. (Lang 2016: 68.)

Sarveiskalvon kolmas kerros on Strooma, joka on sarveiskalvon paksuin kerros. Kerros koostuu paksuista ja litteistä kollageenisistä lamelleista, jotka ovat tarkasti järjestäytyneitä. Strooma ei sisällä verta tai imusolmukkeita, tämän ja kollageenisäikeiden järjestyneisyyden ansiosta sarveiskalvo on läpinäkyvä. (Forrester ym. 2016: 16; Remington & Goodwin 2022:34.)

Sarveiskalvon neljäs kerros on duan kerros. Duan kerros on strooman takimainen kerros, joka on paksuudeltaan 10–20 µm. (Dua & Said 2016.) Sarveiskalvon viides kerros on descementin kalvo. Tämä kerros on suhteellisen vahva kalvo. (Lang 2016: 68). Decementti kalvo sisältää runsaasti tyvikalvon glykoproteiineja, laminiinia ja tyypin IV kollageenia. (Forrester ym. 2016: 18.) Sarveiskalvon kuudes kerros on endoteeli. Suuren endoteelisolujen pitoisuuden ansiosta, sarveiskalvo pysyy läpinäkyvänä. Endoteelisolut eivät uusiudu. Solujen laajentumisen ja solumigraation ansiosta. (Lang 2016: 68–69.)

Sarveiskalvotulehduksen eli keratiitin aiheuttajia ovat yleensä virukset, bakteerit sekä erilaiset ärsykkeet kuten fysikaaliset tai kemialliset. Sarveiskalvotulehduksen yleisempiä oireita ovat silmä särky, punoitus, valonarkuus ja roskantunne. (Saarelma 2022.) Keratiitti saa usein alkunsa sarveiskalvon vauriosta. Vaurion kautta keratiitin aiheuttaja kulkeutuu ja asettuu stroomaan, mikä aiheuttaa silmän punoitusta. Kun elimistö saa tiedon tunkeutujasta, se lähettää tulehduksen paikalle vasta-aineita. Tämän seurauksena sarveiskalvo samentuu. (Lang 2016: 75.)

## 2.5 Kovakalvo ja episkleriitti

Kovakalvo on rakenteeltaan kuitumainen, ja se muodostaa pääosan silmän ulkokuoresta. Kovakalvon toimii silmän sisäisenä suojana, ja ylläpitää silmän pyöreätä muotoa. (Lang 2016: 96; Forrester ym. 2016: 20.) Kovakalvo sisältää lukuisia aukkoja ja kanavia. Näköhermo kulkee kovakalvon posteriorisen aukon lävitse. Aukoa ympäröi kovakalvon seulalevy. Seulalevy muistuttaa rakenteeltaan siivilää, joka koostuu yhteen liittyneistä kollageenifibriineistä, jotka muodostavat kanavia. Kanavien läpi kulkevat näköhermokitkut. (Remington & Goodwin 2022:54.)

Kovakalvo on suhteellisen verisuonneton. Sillä on hyvä vetolujuus, vahvuus, venyvyys ja joustavuus. Kovakalvo sallii vain rajallista laajentumista ja supistumista, joiden avulla se mukautuu vähäisiin silmänpaine vaihteluihin. (Forrester ym. 2016: 21.) Posteriorinen kovakalvon osa peittyy tenonin kapselilla ja anteriorinen sidekalvolla. Kovakalvo on rakenteeltaan epäsäännöllistä, mutta tiheätä sidekudosta. Kovakalvon läpikuultamattomuus johtuu kollageenikuitujen epäsäännöllisyydestä, suuresta vesipitoisuudesta, eri kokoisista kollageenikuitujen halkaisijoista, sekä epäsäännöllisistä ja vaihtelevista kuitujen väleistä. (Forrester ym. 2016: 21.)

Episkleriitillä tarkoitetaan kovakalvon pintaosan tulehdusta. Episkleriitti on yleisin kovakalvon tulehdusmuoto. Tulehduksen aiheuttajaa on yleensä hankalaa todeta, sillä sen voi laukaista satunnaiset bakteerit ja virukset. (Seppänen 2021; Lang: 97.) Episkleriitin tyypillisempiä oireita ovat silmän valkoisen osan punoitus ja lievä painoarkuus. Episkleriitin yhteydessä voi ilmetä myös roskan tunnetta ja silmien vetistystä. Tulehduksen oireet menevät usein ohitse muutamassa viikossa ilman silmälääkärin käyntiä. Tarvittaessa hoitoa varten voidaan käyttää suun kautta otettavia tulehduskipulääkkeitä tai tulehduskipu silmätippoja. (Seppänen 2021.)

## 2.6 Suonikalvosto ja uveiitti

Uvea eli suonikalvosto on kovakalvon ja verkkokalvon väliin jäävä kerros. Se koostuu kolmesta osasta: iiriksestä, sädekehästä ja suonikalvosta. (Lang & Lang 2016:124.) Iiris koostuu kahdesta kerroksesta anteriorisesta stroomasta ja posteriorisesta epiteeli kerroksesta. Posteriorinen kerros on läpikuultava, ja sen tehtävä on suojata silmää liialliselta valaistukselta. Anteriorinen kerros ja pigmenttikerros ovat lähekkäin toisiaan ja pupillia. Tämän vuoksi tulehdus voi herkästi aiheuttaa kerrosten tarttumista toisiinsa. (Lang & Lang 2016:124–125.)

Sädekehä asettuu iiriksen juuren ja ora serratan (sahalaitaisen rajaviivan) väliin. Ora serratasta sädekehä yhdistyy suonikalvon kanssa. Sädekehän lihasten tärkein tehtävä on akkommodaation mahdollistaminen. Kaksikerroksinen epiteeli peittää sädekehän ja tuottaa suojaavaa kosteuttavaa aineita. (Lang & Lang 2016:125.) Suonikalvo on silmämunan keskimäinen osa. Tämä kerros sisältää paljon verisuonia, jotka ovat suuret verisuonet ja kapilaarikerros. Suonikalvon verivirtaus on koko elimistön suurin. Kerroksen tärkein tehtävä on säädellä verkkokalvon lämpötilaa ja ravita sen ulkokerroksia. (Lang ja Lang 2016:125.)

Uvetiilla tarkoitetaan silmän sisäistä tulehdusta. Tulehduksen aiheuttajan on usein itse elimistö, joka taistelee jotakin infektiota vastaan. Uveiitti jaetaan neljään ryhmään tulehduksen ilmenemispaikan mukaisesti. Näitä ryhmiä ovat etuosauveiitti, väliosauveiitti, takaosauveiitti ja panuveiitti. (National eye institute 2023.) Iriitti on kaikista yleisin uveittin tyyppi. Iriitti ilmenee usein samanaikaisesti väliosauveitin kanssa. Uveiitti aiheuttaa usein tylppää kipua silmässä, päänskipua, näön heikentymistä, valoarkuutta ja voimakasta silmien vuotamista. (Lang & Lang 2016:128–129.)

## 2.7 Verkkokalvo ja retinopatia

Verkkokalvo on silmän sisin kerros, joka sijaitsee suonikalvon ja lasiaisen välissä. Verkkokalvolla sijaitsee makula, joka vastaa tarkasta näöstä ja värinäöstä.

Makula on pyöreänmuotoinen alue, joka sijaitsee verkkokalvon keskellä noin 15 astetta temporaalisesti. Makulan keskeltä löytyy fovea, joka on noin 3 mm leveä. (Remington & Goodwin 2022:111; Lang & Lang 2016: 189; Forrester ym. 2016:39.)

Verkkokalvo koostuu 11 kerroksesta. Nämä kerros ovat sisemmästä uloimpaan: sisempi rajakalvo, hermosyokerros, gangliosolukerros, sisempi hermopunosmainen kerros, sisempi tumakerros, ulompi hermopunosmainen kerros, ulompi tumakerros, ulompi rajakalvo, mullerisolukerros, valoastinsolukerros ja bruchin kalvo. (Lang & Lang 2016: 189.)

Verkkokalvolla sijaitsevia valoastinsoluja on kahta tyyppiä tappi-, ja sauvasolut. Valoastinsolut ovat ensimmäisiä soluja näköreitissä. Solut asettuvat yhteen verkkokalvon uloimmista kerroksista. Sauvoja on noin 115 miljoonaa ja tappeja noin 6.5 miljoonaa. Sauvasolut ovat aktiivisempia himmeässä valaistuksessa. Ne ovat vastuussa kontrastinäöstä, valon kirkkauden ja liikkeen astimisesta. Tappisolut ovat taas aktiivisia kirkkaassa valossa. Ne ovat vastuussa värinäöstä. Tappisoluja on kolmea erityyppistä punaherkät, viherherkät ja siniherkät. Jokainen näköpigmentti vastaa omasta valon aallonpituuden vastaanottamisesta. Sauva solut asettuvat pääosin koko verkkokalvolle, mutta niiden suurin tiheys on makulan ympäriltä. Tappisolut asettuvat taas pääosin makulan alueelle, ja foveassa on pelkästään tappisoluja. (Remington & Goodwin 2022:111–115; Forrester ym. 2016: 41–45.)

Verkkokalvolta löytyy myös bipolaarisolut, gangliosolut, amakriinisolit, horisontaalisolut ja mullerin solut. Bipolaarisolut ovat seuraavia soluja näköreitissä valoastinsolujen jälkeen. Bipolaarisolut yhdistävät tappi-, ja sauva solut gangliosoluihin. Bipolaarisolujen dendriitit eli tuojahaarakkeet ovat yhteydessä astinsoluihin ja horisontaalisoluihin ja aksonit eli viejähaarakkeet ovat yhteydessä gangliosoluihin. Bipolaarisoluja on yli 10 eri tyyppiä. Gangliosolut ovat kolmasia soluja näköreitissä. Gangliosolut vastaanottavat hermoimpulsseja bipolaarisoluita ja lähettävät niitä eteenpäin aivoihin asti. (Remington & Goodwin 2022: 115–118.)

Amakriinisolut muodostavat monimutkaisia synapseja bipolaarisolujen aksonejen ja dendriittien, sekä gangliosolujen soomien eli solukeskuksien kanssa. Horisontaalisolut muodostavat synapseja astinsolujen, bipolaarisolujen, sekä muiden horisontaalisolujen kanssa. Mullerin solut ovat suuria neurologisoluja eli hermotukisoluja. Niiden tehtävä on toimia tukirankankara muille soluille ja säädellä verkkokalvon solunulkoisen tilan kalium-ionipitoisuutta. Mullerin solut myös metaboloivat, syntetisoivat ja varastoivat glykogeenia. (Remington & Goodwin 2022:118.)

Retinopatialla tarkoitetaan verkkokalvosairautta, joka voi heikentää näköä ja aiheuttaa näkökenttäpuutoksia, sekä lasiaisverenvuotoja. Pienemmät verenvuodot voivat aiheuttaa verkkokalvon turvotusta. Potilaat kokevat usein myös viivojen vääristymistä tai värinäön heikentymistä sairauden edetessä. Retinopatian yhteydessä muutokset verkkokalvolla kehittyvät hitaasti, jonka vuoksi sairaus on usein aluksi oireeton. Retinopatia jaetaan kolmeen eri lohkoon silmänpohjan löydöksiensä mukaisesti. Näitä lohkoja ovat taustaretinopatia, makulopatia ja proliferatiivinen retinopatia. (Seppänen 2021.)

### **3 Syöpä ja lääkehoidot**

Väestön vanhenemisen seurauksena syöpien ennustetaan lisääntyvän seuraavien 15 vuoden aikana (Jyrkkiö 2023a). Erilaisista syöpätyypeistä ymmärrystä on tällä hetkellä yli sadasta (Jyrkkiö & Leppä 2023). Syöpätyypeillä on lukuisia alatyyppisiä, joita tunnustetaan nykypäivänä yhä tarkemmin. Onnistunut ja laadukas syövän hoito edellyttää moniammatillista yhteistyötä, syöpäbiologian, patologian, kuvantamisen, kirurgian, sädehoidon ja lääkehoitojen laajaa osaamista sekä ymmärrystä. (Leppä 2023.)

Syöpäsairauden taudinkulku on hyvin yksilöllistä ja näin ollen oireet vaihtelevia. (Jyrkkiö 2023a; Miller 2018: 33–34). Osa syöivistä etenee nopeasti ja saattaa

heikentää potilaan yleiskunnon muutamassa viikossa ja toisten kasvunopeudeltaan hitaampien syöpien etenemiseen voi kulua vuosia. Diagnoosivaiheessa syöpä voi olla pieni ja paikallinen tai hyvinkin laaja-alaisesti levinnyt. (Jyrkkiö 2023a). Sijainti, levinneisyys, tyyppi, koko sekä monet muut seikat vaikuttavat käytettäviin hoitokeinoihin. (Jyrkkiö 2023a; Miller 2018: 33–34; Pandya & Murray & Pollok & Renbarger 2016). Syöpiin käytettävät hoitomuodot aiheuttavat kuitenkin aina haittoja (Jyrkkiö 2023b).

Syövän lääkkeellisen hoidon keskeiset ryhmät ovat solunsalpaajat, hormonaaliset lääkkeet, kohdennetut lääkkeet sekä immunologiset lääkkeet. (Tenhunen & Koivunen & Jukkola 2023). Näistä kohdennetut sekä immunologiset voidaan luetella biologisiksi lääkkeiksi. Biologisten lääkeaineiden vaikutus voi kohdistua yksittäiseen tai useampaan syövän kasvua ylläpitävään mekanismiin tai elimistön puolustusjärjestelmän aktivoimiseen. (Tarkkanen 2023.) Tässä opinnäytetyössä tarkastellaan kahta edellä mainittua syövän biologisten lääkeaineiden ryhmää.

### 3.1 Syövän patogeneesi

Syöpä on sairaus, jossa solut pääsevät jakautumaan holtittomasti. Solun normaalia jakautumista turvaavat tarkistuspisteet, joissa käydään läpi, että virheitä ei ole tapahtunut eri kohdissa solusykliä. Syövän muodostuessa solun jakautuminen on päässyt tapahtumaan virheestä huolimatta. Syöpäsolut ovat saaneet kyvyn jakautua hallitsemattomasti geenimutaation avulla, minkä takia syöpäsolun jakautuessa myös jakautumisen tuloksena saadut solut ovat kykeneviä samaan. Tämä hallitsematon solujen jakautuminen lisää solujen määrää ja siten ne muodostavat kasvaimia, joiden koko voi kasvaa ajan myötä ja uhata siten elinten ja kudosten normaalia toimintaa. (Miller 2018: 13–20.)

Geenit, joiden normaaleihin toimintoihin sisältyy solujen jakautumisen helpottaminen voivat edesauttaa syövän syntymistä. Tässä tapauksessa niitä kutsutaan

esisyöpägeneiksi. Syövän muodostuessa esisyöpägenejä kutsutaan syöpägeneiksi. Solujen kyky hallitsemattomaan jakautumiseen on kuitenkin useamman mutaation seurausta. (Miller 2018: 13–20; Pandya ym. 2016.)

Kasvaimet voivat myös muodostaa etäpesäkkeitä. Etäpesäkkeen muodostuessa syöpä on siis levinnyt alkuperäisen kudoksen ulkopuolelle. Syöpä voi jatkaa kasvuaan uudessa ympäristössään, koska se ei reagoi signaaleihin, jotka normaalisti laukeavat solun altistuessa uudelle ympäristölle. Syöpäsolut voivat välttää apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman, joka normaalisti aktivoituisi, jos solu on väärässä kudoksessa. (Miller 2018: 13–20; Wong 2011.) Etäpesäkkeitä voi muodostua kahdella tavalla. Syöpä voi joko kasvaa niin suureksi, että se valtaa uutta kudosta tai syöpäsoluja voi siirtyä uuteen kudokseen verenkierron tai imujärjestelmän välityksellä. (Miller 2018: 13–20.)

### 3.2 Kohdennetut syöpälääkkeet

Kohdennetut syöpälääkkeet, joita kutsutaan myös täsmälääkkeiksi, ovat syövän kasvun ja selviämisen kannalta keskeisiin tekijöihin sitoutuvia lääkeaineita. Lääkeaineiden vaikutusmekanismi perustuu signaalireittien estoon, immuunipuolustuksen aktivaation käynnistämiseen syöpäsoluja vastaan, sytotoksisen aineen kuljettamiseen syöpäsoluun tai kaikkiin edellä mainittuihin. Sillä kohdennetut syöpälääkkeet vaikuttavat täsmällisemmin syöpäsoluihin kuin kehon omiin kudoksiin, voi teho olla parempi ja haittavaikutukset lievemmat kuin perinteisillä syöpälääkkeillä. (Koivunen & Tenhunen 2023a.) Työssä käsitellään neljä silmien signaalireitteihin vaikuttavaa kohdennettujen lääkeaineiden ryhmää.

Epidermaalisen kasvutekijän reseptori (EGFR) on keskeinen tekijä kehon normaaleissa epiteelikudoksissa. Se säätelee lähes kaikkien epiteelisolujen selviämistä ja jakautumista. Useissa syöpäkasvaimissa todetaan EGFR-geenin yliaktiivisuutta. EGF-reseptoriin kohdennettuja lääkkeitä, joita ovat EGFR-tyroosi-



kinaasin estäjät (TKE) sekä EGFR- vasta-aineet, käytetään riippuen syöpätyypistä. Näistä EGFR-vasta-aineita käytetään laaja-alaisemmin eri syöpätyyppeihin. (Koivunen & Tenhunen 2023a.) EGFR liittyy silmän alueella muun muassa sarveiskalvon paranemiseen, meibominrauhasten epiteelikudoksen sekä silmäripsien ja kulmakarvojen normaaliin toimintaan ja kasvuun (Bhatti & Salama 2017).

B-Raf/MEK-estäjät vaikuttavat Ras-Raf-MEK-ERK-signaalinvälitysketjuun. B-Raf on keskeinen kasvusignaalin välittäjä kyseisessä ketjussa. Eräissä syövissä on todettu B-Raf V600E/K-mutaatio, johon suurin osa potilaista saa B-Raf-estäjillä hoitovasteen. Hoitovaste on kuitenkin yleensä lyhyt. (Koivunen & Tenhunen 2023a; Kakadia ym. 2018; Eroglu & Ribas 2016.) MEK on B-Raf proteiinista seuraava signaalivälittäjä samassa ketjussa. MEK-estäjien on huomattu parantaneen B-Raf-estäjien hoidon tehoa ja vähentäneen mahdollisia haitallisia vaikutuksia yhdistettynä B-Raf-estäjiin. (Koivunen & Tenhunen 2023a; Eroglu & Ribas 2016.) Eroglun ja Ribasin mukaan MEK-estäjien on huomattu myös pidentävän B-Raf-estäjien hoitovasteen pituutta (Eroglu & Ribas 2016).

Verisuonikasvutekijään (VEGF) tai sen reseptoreihin (VEGFR) vaikuttavat lääkkeet perustuvat syövän verisuonituksen säätelyyn ja pyrkivät näin vaikuttamaan kasvaimen kokoon. Syövän verisuonituksen säätely on kuitenkin monimutkaista ja yhteen tekijään kohdistuvalla lääkkeellä on todettu vain rajallinen teho. Tästä syystä VEGF/VEGFR- lääkkeitä käytetään usein yhdistelmähoitona solunsalpaajien kanssa, mutta joissakin tapauksissa myös yksin. (Koivunen & Tenhunen 2023a; Duffy & Bouchier-Hayes & Harmey.) VEGF-järjestelmään kohdennettujen lääkkeaineiden haittavaikutukset kohdistuvat sydän ja verenkiertoelimistöön (Koivunen & Tenhunen 2023a).

### 3.3 Immunologiset syöpälääkkeet

Immunologiset lääkehoidot hyödyntävät ihmisen omaa immuunipuolustusjärjestelmää taistelussa syöpäsoluja vastaan (Koivunen & Tenhunen 2023b). Ihmisen

spesifi immuunipuolustusjärjestelmä valmistaa vasta-aineita ja käyttää niitä hyökätäkseen taudinaiheuttajaa vastaan. Spesifiseen immunitettiin kuuluvat muun muassa B- ja T-lymfosyytit. Näistä T-solut ovat immunologisten syöpähoitojen kannalta tärkein immuunipuolustuksen solu. (Parkin 2001.)

Moderneja immunoterapeuttisia lääkkeitä ovat immunologisten tarkistuspisteiden estäjät, CAR-T-soluterapia sekä onkolyttiset virukset. Näistä työssä käsitellään tarkemmin tarkistuspisteiden estäjiin kuuluvat PD-1- , PD-L1- ja CTLA-4-vasta-aineet, jotka vaikuttavat eri tavoin T-solujen aktivaatioon. Immuuniaktivaatiota estävät signaalireitit ehkäisevät luonnollisesti kehon liian voimakasta immuunireaktiota sekä autoimmunitettia ja näin ollen T-solujen aktivaatiota. Edellä mainitut tarkistuspisteiden estäjät perustuvatkin immuuniaktivaatiota estävien signaalireittien estoon eli immuunivasteen vapauttamiseen. (Koivunen & Tenhunen 2023b.)

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet estävät interaktion kasvainsolujen pinnalla olevan PD-L1-reseptorin sekä T-lymfosyytin pinnalla ilmenevän PD-1- reseptorin välillä ja näin lisäävät T-lymfosyyttien kasvainsolujen tappoa (Koivunen & Tenhunen 2023b; Pandya ym. 2016). PD-1 ja PD-L1 tekijöihin vaikuttavien lääkkeiden haittavaikutukset muistuttavat autoimmuunisairauksia johtuen T-lymfosyyttien aktivoitumisesta ja hyökkäämisestä myös elimistön terveitä kudoksia kohtaan (Koivunen & Tenhunen 2023b; Liu ym. 2021). Hoidon vasta-aiheena onkin potilaan aiempi vakava autoimmuunisairaus. PD-1 ja PD-L1-vasta-aineita käytetään myös monesti yhdistettynä solunsalpaajiin (Koivunen & Tenhunen 2023b). CTLA-4-vasta-aineet toimivat immunologisina tarkistuspisteen estäjinä, mutta T-lymfosyyttien elinkaaren aikaisemmassa vaiheessa kuin PD-1 ja PD-L1-vasta-aineet. CTLA-4-vasta-aine estää CTLA-4 reseptorin interaktion ja T-solut pääsevät aktivoitumaan. (Koivunen & Tenhunen 2023b; Pandya 2016; Tarhini 2013.)

## 4 Kirjallisuuskatsauksen toteutus

Tutkimusmenetelmänä kirjallisuuskatsaukset on yleisesti jaettu kolmeen tyyppiin: kuvaileva ja systemaattinen kirjallisuuskatsaus sekä meta-analyysi. Näistä kuvaileva kirjallisuuskatsaus on käytössä yleisimmin. (Salminen 2011: 6–7.) Kirjallisuuskatsauksen tärkeänä tehtävänä on kehittää tieteenalan teoriaa tai arvioida jo olemassa olevaa teoriaa. Sen avulla on mahdollista muodostaa laaja kuva asiakokonaisuudesta ja tunnistaa sekä tuoda esiin ristiriitaisuuksia tai ongelmia valitusta kohdeilmioistä. (Suhonen & Axelin & Stolt 2015: 7; Kangasniemi ym. 2013: 294.)

### 4.1 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä

Tämä opinnäytetyö toteutetaan kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Narratiivinen yleiskatsaus luo kattava suomenkielisen kokonaisuuden aikaisemmin tehdyistä tutkimuksista kokoamalla niitä. Kirjallisuuskatsaus analysoidaan kuvailevana synteessinä ja tieto on saatavilla ytimekkäässä muodossa. Käytettävät tutkimukset eivät käy läpi systemaattista seulaa, mutta ne valitaan tiettyjen asetettujen kriteerien avulla. (Salminen 2011: 6–7.) Kirjallisuuskatsaus pyrkii vastaamaan tutkimuskysymyksiin hankitun aineiston laadullisella kuvailulla ja tutkijoiden johtopäätösten avulla (Kangasniemi ym. 2013: 296).

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus kokoaa ajantasaisen tutkimustiedon aiheeseen liittyen ja näin ollen soveltuu hyvin tuottamaan ajankohtaista tietoa aiheesta. Tutkittavaa ilmiötä pystytään kuvaamaan laaja-alaisesti ja tutkimuskysymykset voivat myös olla laajempia, kuin muissa kirjallisuuskatsauksen menetelmissä. Kuvailevaa kirjallisuuskatsausta ei rajaa tiukat tai tarkat säännöt ja sitä voidaan luonnehtia yleiskatsaukseksi tutkittavasta ilmiöstä. (Salminen 2011: 6–7.)

Prosessi alkaa koko työtä ohjaavien tutkimuskysymysten asettamisella. Tutkimuskysymysten pohjalta muodostetaan sopivat hakusanat, joilla valitaan työn

kannalta relevantti aineisto. Aineisto kuvaillaan ja linkitetään teoreettiseen viitekehykseen. Valittujen aineistojen tulokset analysoidaan teoreettiseen viitepohjaan peilaamalla. Lopuksi tarkastellaan työn sisältö sekä menetelmä ja arvioidaan tutkimuksen etiikkaa ja luotettavuutta. (Kangasniemi ym. 2013: 294–298.)

## 4.2 Tutkimuksen tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset

Opinnäytetyön tarkoituksena on tuottaa kuvaileva kirjallisuuskatsaus syövän hoidossa käytettävien biologisten lääkkeiden silmiin kohdistuvista haittavaikutuksista. Tavoitteena on tuottaa helppolukuinen suomenkielinen yleiskatsaus kahteen syövän biologisten lääkehoitojen alaryhmään sekä niiden yleisimpiin mahdollisiin silmille haitallisiin vaikutuksiin käsittelemällä tuoreita tieteellisistä tutkimuksista. Tämänhetkinen aiheesta löytyvä suomenkielinen tieto on rajallista ja löytyy hajautetusti.

Opinnäytetyön aihe on merkityksellinen optometrian alan kliinistymisen, biologisten lääkeaineiden yleistymisen sekä väestön elinajanodotteen nousun myötä (Dede & Tumer & Kan & Yucel 2023; Jyrkkiö 2023a). Työn tavoitteena on lisätä optometristien sekä muiden näkemisen ammattilaisten ymmärrystä ja tietoutta syövän biologisten lääkehoitojen haitallisista vaikutuksista silmiin sekä selkeyttää mahdollisia syitä asiakkaan silmien oireilulle. Yleisten mahdollisten haittavaikutuksien mukaan optometristin on mahdollista tehdä päätös tarpeellisista lisätutkimuksista, suositella asiakkaalle tarpeenmukaisesti silmälääkärin tutkimusta ja joissakin tapauksissa auttaa asiakkaan tilaa.

Biologisista lääkeaineista seuraavat mahdolliset silmille haitalliset vaikutukset eivät ole onkologioiden ja näin ollen potilaidenkaan keskuudessa hyvin tunnettuja ja tunnistettuja (Agustoni ym. 2013). Sillä syöpiin käytettävillä hoitomenetelmillä on laaja-alaisesti voimakkaita haittavaikutuksia, syrjäyttävät ne helposti silmiin kohdistuvat lievemmat vaikutukset (Agustoni ym. 2013; Bhatti & Salama 2017).

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus vastaa tutkimuskysymyksiin biologisten lääkehoitojen vaikutuksista silmiin sekä biologisten lääkehoitojen yleisimmistä silmiin kohdistuvista haittavaikutuksista.

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymykset olivat:

- Miten biologiset lääkehoidot vaikuttavat silmiin?
- Mitkä ovat biologisten lääkehoitojen yleisimmät silmiin kohdistuvat haittavaikutukset?

Kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin alun perin kolmea eri biologista syövän hoitomenetelmää. Hormonaalisia lääkeaineita käsittelevät kohdat päädyttiin poistamaan työn selkeyden sekä sopivan laajuuden kannalta. Ajatus aiheen rajaamisesta heräsi lopullisten tutkimusten haun aikana joulukuussa 2023 ja päätös tehtiin tammikuussa 2024. Päätöstä puolsi vahvasti hormonaalisten syöpälääkkeiden vaikutusmekanismien eroavaisuus kohdennetuista sekä immunologisista lääkeshoidoista. Hormonaaliset syöpälääkkeet eroteltaisiin työssä biologisista lääkeaineista omaksi lääkeaineryhmäkseen. Aiheen rajauksen myötä opinnäytetyöstä on poistettu maininnat hormonaalisista syöpälääkkeistä.

### 4.3 Aineistonkeruu, hakusanat ja tietokannat

Kirjallisuuskatsauksen aineisto kerättiin kahdesta eri tietokannasta. Valitut tietokannat olivat englanninkielisiä ja laajasti lääketieteeseen sekä terveydenhuoltoon keskittyviä julkaisualustoja PubMed sekä ScienceDirect. Tieteellisiä tutkimuksia sekä artikkeleita voidaan etsiä tietokannasta erilaisia hakulausekkeita käyttämällä. Hakulausekkeita voidaan muodostaa muun muassa Boolean operaattorien sekä sitaattien avulla, jolloin aihe saadaan rajattua hyvinkin tarkasti. (Lehtiö & Johansson 2015: 39–43.) Tuloksia voidaan rajata myös erilaisilla ehdoilla, jotka mahdollistavat tiedon tehokkaan ja relevantin löytymisen. Tällaisia ehtoja ovat esimerkiksi tekstin saatavuus sekä julkaisuvuosi.

Työn tarkoituksena oli luoda suomenkielinen kuvaileva kirjallisuuskatsaus biologisten lääkeaineiden haitallisista silmiin kohdistuvista vaikutuksista hyödyntäen uusinta tutkimustietoa. Tämän perusteella tutkimuksista valittiin ne, joiden julkaisuajankohta oli vuosina 2013–2023. Hakulausekkeet muodostettiin englanniksi sillä aiheesta tehdyt tutkimukset ovat pääasiassa englanninkielisiä. Tutkimusten julkaisukieleksi valittiin suomi tai englanti ja muilla kielillä julkaistut aineistot poissuljettiin.

Analysoitavien tutkimusten tuli käsitellä syövän hoidossa käytettäviä biologisia lääkkeitä ihmisillä. Muita sisäänotto- ja poissulkukriteereitä olivat koko tekstin saatavuus sekä aineiston maksullisuus. Kriteerit selkeyttävät tutkimusten valinnassa ja tekevät tutkimuksesta toistettavamman. Opinnäytetyössä käytetyt sisäänotto- ja poissulkukriteerit on käsitelty tarkemmin taulukossa 1.

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksessa käytettyjen tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Tutkimus on julkaistu suomeksi tai englanniksi.	Tutkimuksen julkaisukieli on muu kuin suomi tai englanti.
Tutkimus on julkaistu aikavälillä 2013–2023.	Tutkimus on julkaistu ennen vuotta 2013.
Tutkimuksessa käsitellään syöpiin käytettäviä biologisia lääkehoitoja ja niiden silmätoksisuutta.	Tutkimus ei käsittele syöpiin käytettäviä biologisia lääkehoitoja ja niiden silmätoksisuudesta ei ole mainintaa.
Koko teksti on saatavilla verkossa.	Vain osa tekstistä tai pelkkä tiivistelmä on luettavissa.
Aineisto on saatavilla veloitusetta tai Metropolian lisenssillä	Maksulliset aineistot, joihin tarvitaan erillinen lisenssi.
Tutkimus käsittelee hoitojen vaikutuksia ihmiskeholle.	Tutkimus ei käsittele hoitojen vaikutuksia ihmiskeholle.
Käytetyt hakusanat esiintyvät otsikossa tai tiivistelmässä.	Käytetyt hakusanat puuttuvat otsikosta eikä niistä ole mainintaa tiivistelmässä.

Lokakuussa 2023 valituista tietokannoista tehtiin koehakuja. Alustavien hakujen perusteella löydettiin sopivat hakulausekkeet sekä hakuedot, joiden mukaan valittiin kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa käsiteltävät tutkimukset. Haku päädyttiin suorittamaan biologisten lääkeaineiden kahdesta alaryhmästä erikseen. Tällöin kukin alaryhmä mainittiin hakusannoissa yksi kerrallaan. Hakusana yhdistettiin hakulausekkeeksi “ocular toxi\*” tai “ocular toxicity” sanaparilla, sillä tarkoituksena oli analysoida lääkeaineiden silmätoksisuutta.

Kirjallisuuskatsauksessa käytettävien aineistojen lopullinen haku tehtiin marras-joulukuussa 2023. Valikoitujen tutkimusten tulosten selkeytys sekä analysointi aloitettiin joulukuussa 2023 ja työstettiin loppuun tammi- helmikuussa 2024. Tutkimuksista analysoitiin tarkemmin ne, joissa käytetyt hakusanat löytyivät joko otsikosta tai esiintyivät tiivistelmässä ja vastasivat sisäänottokriteerejä sekä sisälsivät aiheen kannalta merkittäviä tuloksia. Tietokannoissa käytetyt hakulausekkeet on käsitelty tarkemmin taulukoissa 2.

Taulukko 2. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt hakulausekkeet tietokannoittain.

Tietokanta	Hakulauseke
PubMed	“Ocular toxi*” and “targeted therapy” “Ocular toxi*” and “immunotherapy”
ScienceDirect	“Ocular toxicity” and “targeted therapy” “Ocular toxicity” and “immunotherapy”

Hakutulosten määrä väheni merkittävimmin, kun koko tekstin ilmainen saatavuus verkossa asetettiin sisäänottokriteeriksi. Tutkimusten julkaisuveden rajaamisella oli oletettua vähäisempi merkitys tulosten määrään. Sillä biologiset

lääkehoidot ovat suhteellisen uusi syöpiin käytettävä hoitomuoto, suurin osa tutkimuksista asetui vuosille 2013–2023. ScienceDirect-tietokannassa haettuja tutkimuksia rajattiin koskemaan lääke- ja hammaslääketiedettä mahdollisimman relevanttien tulosten löytymiseksi. Taulukossa 3. on havainnollistettu hakulausekkeilla eri tietokannoista löytyneiden tutkimusten määrät sekä rajausten vaikutus hakutuloksiin. Taulukosta löytyy myös lopullisesti hyväksytyjen tutkimusten lukumäärä tietokannoittain.

Taulukko 3. Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusten karsiutuminen

Tietokanta	hakulause	Tulokset ilman rajoituksia	rajaukset	Tulokset rajoituksilla	Hyväksytty otsikon/tiivistelmän perusteella	Lopullisesti hyväksytty
PubMed	“Ocular toxi*” and “targeted therapy”	32	2013–2023, koko teksti saatavilla englanniksi tai suomeksi, kohteena ihmiset	9	8	5, joissa 1 tupla
	“Ocular toxi*” and “immunotherapy”	22		6	5	4
Tietokanta	hakulause	Tulokset ilman rajoituksia	rajaukset	Tulokset rajoituksilla	Hyväksytty otsikon/tiivistelmän perusteella	Lopullisesti hyväksytty
ScienceDirect	“Ocular toxicity” and “targeted therapy”	368	2013–2023, koko teksti saatavilla englanniksi tai suomeksi, Lääketiede ja hammaslääketiede, katsausartikkeli	26	1	1
	“Ocular toxicity” and “immunotherapy”	359		21	2	1 tupla



Tehdyt rajaukset tutkimusten julkaisuvuoteen, saatavuuteen sekä julkaisukieleen helpottivat huomattavasti tutkimustulosten lopullista karsintaa. Hakutuloksia ei päädytty rajaamaan tiettyyn tutkimustyyppiin. Rajatut tulokset käytiin läpi niin, että tutkimukset sisälsivät maininnan kyseisen syöpään käytettävän biologisen lääkeaineen silmätoksisuudesta otsikossa tai tiivistelmässä. Jäljelle jääneet aineistot luettiin läpi ja lopulliset tutkimukset valittiin sisäänotto ja poissulkukriteerien sekä aiheen relevanttiuden mukaan.

Lopullisesti hyväksytyjä tutkimuksia valittiin kirjallisuuskatsaukseen yhdeksän PubMed:stä ja kaksi ScienceDirect:stä. Tietokannoista valituista tutkimuksista yksi löytyi molemmista. Yleiskatsauksessa esiteltiin ja analysoitiin yhteensä näin ollen 10 tutkimusta. Valituista tutkimuksista kolme käsitteli yksinomaan kohdennettuja ja kolme immunologisia lääkeaineita. Tutkimuksia, joissa käsiteltiin kumpaakin lääkeaineryhmää, löytyy neljä. Taulukkoon 4 on avattu valittujen tutkimusten oleelliset tiedot kuten tutkimusten tekijät, tarkoitus, menetelmä sekä oleelliset tulokset.

Taulukko 4. Tietokannoista valitut tarkemmin analysoidut tutkimukset (10 kpl).

Tutkimuksen tekijä/t, nimi, julkaisuvuosi ja käytetty tietokanta	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Oleelliset tulokset
Liu ym. 2020. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. PubMed	Tarkoitus oli koota eräiden kohdennettujen sekä immunologisten syöpälääkkeiden immuunivälitteisiin haittoihin liittyviä silmätoksisuuksia sekä neuvoa niiden diagnosoinnissa ja hoidossa.	Katsausartikkeli	Hoitojen yleistyessä myös immuunivälitteiset haittavaikutukset tulevat yleistymään. Silmätoksisuudet: Epätarkka näkö, kiuvasilmäisyys kipu silmässä, blefariitti, konjunktiviitti, uveiitti, scleriitti.

Tutkimuksen tekijä/t, nimi, julkaisuvuosi ja käytetty tietokanta	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Oleelliset tulokset
Tyagi, Pallavi & Santiago, Cynthia 2018. New features in MEK retinopathy. PubMed	Tarkoitus oli raportoida kohdennettujen lääkeaineiden MEK -estäjien aiheuttaman MEK retinopatiaan liittyvät uudet löydökset erään melanoomaa sairastavan potilaan kohdalla.	Tapausraportti	B-Raf-estäjien haittatapahtumat ovat yleisesti uveitteja ja MEK-estäjät taas vaikuttavat haitallisesti verkkokalvoon riippuen lääkannoksesta sekä käytetystä ajasta.
Ho, L Wing & Wong, Hilda & Yau, Thomas 2013.  The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? PubMed	Tarkoitus oli kerätä laillistettujen kohdennettujen lääkeaineiden silmille haitallisia vaikutuksia ja auttaa silmälääkäreitä niiden diagnosoinnissa sekä nopeassa hoidossa.	Katsausartikkeli	Kyynelehtiminen, sarveiskalvon vauriot, meibomin rauhasen häiriöt, luomitulehdukset, keratiitti, silmänsisäisen normaalin verenkierron häiriöt ja niistä johtuvat haittatapahtumat
Emens ym. 2019 Association of Cancer Immunotherapy With Acute Macular Neuroretinopathy and Diffuse Retinal Venulitis. PubMed	Tarkoitus oli selvittää syövän erään immunoterapialääkkeen ja akuutin makulaarisen neuroretinopatian ja retinaalisen venuliitin yhteyttä ja kuvailla kahden potilaan oftalmologiset löydökset.	Retrospektiivinen tutkimus.	Potilaita tulisi seurata silmien ja näkemisen oireiden varalta ja päästä nopeasti sekä pienellä kynnyksellä silmälääkärin arvioitavaksi. Yhteys haittavaikutuksiin on havaittu.

Tutkimuksen tekijä/t, nimi, julkaisuvuosi ja käytetty tietokanta	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Oleelliset tulokset
Dimitriou ym. 2020. The association between immune check-point or BRAF/MEK inhibitor therapy and uveitis in patients with advanced cutaneous melanoma. ScienceDirect	Tutkimuksen tarkoitus oli vertailla uveitiin yleisyyttä ihmisten, joiden elimistö on altistettu immuunivasteen vapauttajille tai B-Raf/MEK inhibiittoreille verrattuna valtaväestöön.	Kohortti tutkimus.	Uveittien todettiin olevan yleisempiä lääkkeitä saaneilla ihmisillä. Etenkin B-Raf/MEK-estäjille altistetuilla potilailla.
Stjepanovic ym. 2016. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. PubMed	Tutkimuksen tarkoitus oli käsitellä MEK estäjien ja muiden kohdennettujen & immunologisten syöpähoitojen aiheuttamia sivuvaikutuksia silmiin.	Katsausartikkeli	Yleisempiä silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia olivat keskeisen retinan retinopatia ja priorbitaalinen turvotus. Verkkokalvo muutokset oli havaittu kaikissa kliinisesti käytössä olevissa MEK estäjissä.
Aditya ym. 2022. Cancer immunotherapy and uveitis: Balancing anti-tumor immunity and ocular autoimmunity. PubMed	Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, miten kohdennetut syöpähoitot ja immunologiset hoidot vaikuttavat ihmisen immunologiaan, ja miten ne voivat aiheuttaa sekundaarisen uveitin.	Katsausartikkeli	Syöpähoitot voivat aiheuttaa potilaalle kaiken tyyppisiä uveitti muotoja. Artikkelissa otetaan myös kantaa siihen, mikä hoitomuoto on tehokkain, ja mikä taas toimii heikointen syöpähoitossa.

Tutkimuksen tekijä/t, nimi, julkaisuvuosi ja käytetty tietokanta	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Oleelliset tulokset
Young ym.2021. Ocular adverse events in PD-1 and PD-L1 inhibitors. PubMed	Tutkimuksen tarkoitus oli käsitellä PD-1/PD-L1 estäjien eli immunologisen syöpähoidon vaikutuksia silmiin. Tutkijoilla on käytössä kaksi tietokantaa, josta he hakivat informaatiota. Tutkimukseen oli otettu mukaan kaikki potilaat, joilla oli hoitojen aikana todettu silmän toksisuuksia.	Katsausartikkeli	Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia PD-1/PD-L1 hoitojen aikana, eikä silmäspesialisti pysty tutkimaan kaikkia niistä. Yleisin silmiin kohdistuva toksisuus oli uveiitti.
Shragai ym. 2022. Real-world experience with belantamab mafodotin therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter retrospective study. PubMed.	Tutkimuksen tarkoitus oli arvioida belantamabi-mafodotiinin eli immunoterapian turvallisuutta ja tehokkuutta syöpää vastaan.	Retrospektiivinen tutkimus	Yhteensä silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia oli todettu 89,6 % potilaista. Yleisin havaittu haittavaikutus oli keratopatia, joka oli todettu 68,4 % potilaista.
Han ym. 2023. Ocular toxicities of MEK inhibitors in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. PubMed.	Käsitellä silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia MEK estäjien hoidon yhdistelmässä muiden kohdennettujen hoitojen tai kemoterapian yhteydessä.	Systemaattinen meta-analyysi	Yleisemmät haittavaikutukset, jotka kohdistuvat silmiin olivat sumentunut näkö, Nesteinen suoni- ja verkkokalvosairaus ja muut verkkokalvo muutokset.

Kirjallisuuskatsaukseen valitut tekstit olivat menetelmältään erilaisia tieteellisiä tutkimuksia. Osa valituista tutkimuksista oli katsausartikkeleita, joihin sisällytetyt tutkimukset käsittelivät monia eri lääkeaineita. Näin saatiin kattava optometris-teille hyödyllinen yleiskatsaus immunologisiin ja kohdennettuihin lääkeaineisiin ja niiden eri alaryhmien silmille haitallisiin vaikutuksiin. Päätöstä puolsi työn laajuuden rajoitteet sekä tavoite. Kumpikin lääkeaineiden pääryhmä sisältää monia eri mekanismein toimivia lääkeaineryhmiä, joiden silmille haitallisia vaikutuksia ei ole tuotu juurikaan esille suomenkielisessä kirjallisuudessa.

## 5 Tutkimusten tulokset ja analyysi

### 5.1 Kohdennetut lääkehoidot

Tyagi ja Santiago (2018) toivat esille tapausraportissa MEK -estäjien aiheuttaman MEK retinopatiaan liittyvät uudet löydökset erään melanoomaa sairastavan 71-vuotiaan miehen kohdalla. MEK retinopatia terminä kattaa verkkokalvoon kohdistuvat toksisuudet, jotka seuraavat MEK-estäjille altistumisesta. Molekyy-leihin kohdennetut lääkeaineet kuten B-Raf-estäjiin lukeutuva Dabrafenib sekä MEK-estäjiin lukeutuva Trametinib ovat eräät tällä hetkellä hyväksytyistä kohdennetuista biologisista lääkehoidoista pitkälle edenneisiin ja leikkauskelvottomiin melanoomiin. (Tyagi & Santiago 2018.)

Näiden kahden estäjän yhdistelmähoitoa käytetään tapauksen tyyllisissä pitkälle edenneissä melanoomissa. Yleisesti B-Raf- estäjien haittatapahtumat ovat uveitteja ja MEK-estäjät taas vaikuttavat haitallisesti verkkokalvoon riippuen lääkeannoksesta sekä lääkehoidon kestosta. MEK-inhibiittoreiden kliinisissä ko-keissa silmätoksisuuksia oli raportoitu ilmenevän 5-38%:lla potilaista. (Tyagi & Santiago 2018.)

Tapausraportin potilas hakeutui vastaanotolle 2-3 viikkoa kestäneen näkemisen epätasaisuuden sekä keskeisessä näkökentässä olevien vihreiden pyöreiden pisteiden takia. Potilaan lääke sekä hoitohistoria oli pitkä, mutta silmänpohjalla ei tapausta aikaisemmin ollut poikkeavuuksia. OCT-kuvissa näkyi selkeää turvotusta makulalla ja kystamaisia muutoksia sen lähetyvillä. Uudet raportoivat MEK-retinopatia löydökset olivat erään verkkokalvon kerroksen paksuuntuminen sekä rakeiset kertymät. (Tyagi & Santiago 2018.)

Ho & Wong & Yau (2013) käsittelivät katsausartikkelissaan eräiden yleisesti käytettyjen kohdennettujen syöpälääkkeiden silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Tarkoituksena oli tuoda tietouteen lääkeaineiden yleisiä, mutta aliraportoituja sekä kirjallisuudessa puutteellisesti käsiteltyjä silmätoksisuuksia. Kohdennetut lääkkeet nimensä mukaisesti vaikuttavat kohdistetusti syöpäkasvaimeen. Lääkeaineiden teho on mahdollisesti suurempi ja haitalliset vaikutukset kehon normaaleihin soluihin pienempiä, kuin perinteisissä syöpähoidoissa. Kaikki tutkimukseen kootut kohdennetut lääkeaineet vaikuttavat silmän eri signaalireitteihin. (Ho & Wong & Yau 2013.)

Tutkimuksessa käsitellyillä MEK-estäjillä silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten halo-efektiä sekä värillisiä pisteitä näkökentässä, on esiintynyt 34%:lla potilaista käytettäessä inhibiittoria PD0325901. Verkkokalvon laskimotukoksia (RVO) havaittiin kolmella potilaalla käytettäessä PD0325901- inhibiittoria. Selumetinibin sekä eräiden muiden MEK-estäjien on raportoitu aiheuttavan näön sumentumista, joka on riippuvaista käytetyn lääkeaineen määrästä. Tutkimuksessa c-KIT –tyrosiinikinaasin estäjien ryhmään kuuluvalla, Imatinib:llä, yleisin haittavaikutus oli periorbitaalinen oedema noin 70%:lla ja toiseksi yleisimmin kyynelehtiminen noin 20%:lla potilaista. ALK-estäjä Crizonibinin puolestaan on huomattu aiheuttavan häiriöitä silmän adaptaatiokyvyssä. (Ho & Wong & Yau 2013.)

Epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR) vaikuttavien kohdennettujen lääkeaineiden, kuten Cetuximabin, on huomattu vaikuttavat silmäripsien kas-

vuun, meibomin rauhasten toimintaan sekä silmän pinnan epiteelikudosten uusiutumiseen. Lääkeaineen tiedetään aiheuttavan blefariittia, konjunktiviittia ja silmän alueen dermatiittia. EGFR tyrosiinikinaasin estäjä (EGFR-TKE) Erlotinib vaikutti haitallisesti silmän pintaan hidastamalla sarveiskalvon epiteelin normaalia uusiutumista ja näin mahdollisesti edistää keratiitin esiintymistä. Lääkeaineen haittavaikutuksena on havaittu myös luomien sisäänpäin kiertymistä sekä sekundääristä konjunktiviittia. Gefitinib EGFR-estäjän haittavaikutuksia olivat keratopatia, kuivasilmäisyys, blefariitti ja konjunktiviitti. (Ho & Wong & Yau 2013.)

VEGF/VEGFR-lääkkeet kuten VEGFR-estäjä Sunitinib sekä VEGFR1-vastaaine Bevasitsumabi olivat yhteydessä kardiovaskulaarisiin häiriöihin. Perfosine, joka luetellaan m-TOR-estäjiin, huomattiin aiheuttavan silmille vaikeita haittatapahtumia. Lääkeaineen aiheuttama haavainen keratiitti mukailee oireiltaan immuunivälitteistä keratiittia. Vaikka raportoituja tapauksia on kirjallisuudessa, ei yhteyttä ole vielä julkaisuvuonna pystytty todistamaan. (Ho & Wong & Yau 2013.)

## 5.2 Immunologiset lääkehoidot

Emens ym. (2019) kuvailivat retrospektiivisessä tutkimuksessaan kahden immunologiin lääkeaineisiin, PD-L1 vasta-aineiden ryhmään kuuluvaa Atesolitsumabia, saaneen syöpäpotilaan oftalmologiset tapahtumat. Tutkijat selvittivät, onko tällä immunoterapian muodolla yhteyttä verkkokalvon verisuonistollisiin muutoksiin. Immuunivasteen vapauttajilla haittavaikutuksiksi on raportoitu uveitteja, retiniittia eli verkkokalvon tulehdusta, verkkokalvon irtaamaa, silmän keskiosan tulehdusta ja suonikalvoston muutoksia. (Emens ym. 2019.)

Tutkimuksessa kuvailtiin kaksi akuuttia makulaarista neuroretinopatia (AMN) ja retinaalinen venuliitti -tapausta potilailla, jotka olivat mukana yli 6000 potilaan ryhmässä 2016 alkaneissa satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa. Noin 30-vuotias nais- sekä miespotilas sairastivat etäpesäkkeistä syöpää ja olivat kokeneet

vilustumisen tapaisia oireita noin kahden viikon kuluttua biologisen syöpälääkkeen annostelun aloituksesta. He saivat antibiootteja eriäviin oireisiin ja kokivat silmäoireiluna erilaisia näkökenttäpuutoksia sekä visuksen laskua. OCT-kuvantamisen perusteella potilaille asetettiin AMN diagnoosi, johon liittyi retinaalista venuliittia. (Emens ym. 2019.)

Kummankin potilaan immunologiset hoidot lopetettiin löydösten jälkeen ja silmien epänormaalitilat hälväivät ajan kuluttua. Tutkijat epäilevät PD-L1-estäjien verenkierröllisten haittavaikutuksien olevan mahdollisia myös raportoitua laajalaisemmin. Vaikka tutkimus käsitteli vain kahta akuuttia tapausta, löydökset osoittivat tarpeen päästä nopeasti silmälääkärin arvioon, mikäli lääkettä saanut potilas kokee näkemisen oireita. (Emens ym. 2019.)

Young ym. (2021) Katsausartikkelissa käsitellään PD-1/PD-L1 estäjien eli immunologisen syöpähoidon vaikutuksia silmiin. Tutkijoilla on käytössä kaksi tietokantaa, josta he hakivat informaatiota. Tutkimukseen oli otettu mukaan kaikki potilaat, joilla oli hoitojen aikana todettu silmän toksisuuksia. Tietokannoista haettiin tietoa 19.5.2020 asti. (Young ym 2021.)

Tutkijoiden mukaan silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia PD-1/PD-L1 aikana, eikä silmäspesialisti pysty tutkimaan kaikkia niistä. He olivat myös todenneet, että silmiin kohdistuvan toksisuuden arvioinnin kannalta tarvitaan standardoituja suunnitelmia PD-1/PD-L1 estäjien hoidettujen potilaiden kohdalla. (Young ym 2021.)

Tutkittavilla oli käytössä nivolumabi, pembrolizumabi, atezolizumabi tai durvalumabi yksinään tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Näistä nivolumabin oli todettu aiheuttavan suurimpia haittavaikutuksia silmiin, joista yleisin oli uveitti. Myös muiden lääkeaineiden oli todettu aiheuttavan uveittia, skleratiittia ja kuivasilmäisyyttä. Joiden potilaiden kohdalla oli myös todettua näköä uhkaavia haittavaikutuksia kuten optinen neuropatia ja orbitaalinen myopia. (Young ym 2021.)



Shragai ym. (2022) Retrospektiivinen tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida belantamabi- mafodotiinin eli immunoterapian turvallisuutta ja tehokkuutta syöpää vastaan. 106 syöpäpotilasta oli saanut kyseisen hoidon väliltä heinäkuu 2019 ja maaliskuu 2021. Potilaiden keski-ikä oli noin 65 vuotta. (Shragai ym 2022.)

Todellisessa ympäristössä belantamab-mafodotiinin monoterapiat osoittivat tehokkuuttaan, joka oli verrattavissa tuleviin kliinisiin tutkimuksiin. Tutkijoiden mukaan muiden toksisuuksien lisäksi monilla potilailla on todettu silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Yhteensä silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia oli todettu 89,6 % potilaalla. (Shragai ym 2022.)

Yleisin haittavaikutus oli tutkijoiden mukaisesti keratopatia, joka oli todettu 68,4 % potilaalla. Yleisin havaittu keratopatian aste oli 3, joka oli havaittu 38,9 %. Yhdelläkään potilaalla ei ollut todettu keratopatian vakavin aste, eli 4 aste. Toiseksi yleisin todettu haittavaikutus oli sumea näkö, joka oli todettu 36,8 %. Yleisin todettu aste oli 2, joka oli todettu 16,9 % potilaista. (Shragai ym 2022.)

### 5.3 Kohdennetut sekä immunologiset lääkehoidot

Liu ym. (2020) raportoivat ja tarkastelivat tieteellisessä artikkelissa eräiden kohdennettujen sekä immunologisten syöpälääkkeiden immuunivälitteisiin haittoihin liittyviä silmätoksisuuksia. Tutkimuksessa koottiin näille silmien haittatapahtumille ominaisia piirteitä sekä neuvoja niiden mahdollisessa diagnosoinnissa ja hoidossa. Silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia esiintyi biologisilla lääkehoidoilla harvoin, mutta esiintyessään ne uhkasivat potilaan näkökykyä ja vähensivät elämänlaatua. Haittavaikutukset myös vähensivät potilaiden myönteisyyttä hoidon jatkolle. (Liu ym. 2020.)

Liu ym. (2020) tieteellisessä artikkelissa selvisi, että immunologisten syöpälääkkeiden kliinisten kokeiden myötä niiden haittavaikutuksia on raportoitu ene-

nevästi. Immunologisiin lääkeaineisiin kuuluvien CTLA-4-vasta-aineiden silmätoksisuuksia olivat eri uveiitit, näköhermonpään surkastuma, kuivasilmäisyys, skleriitti sekä episkleriitti, konjunktiviitti, blefariitti, Gravesin syndrooman sekä Vogt-Koyanagi Haradan -syndrooman tyyliä oireyhtymiä. PD-1 vasta-aineilla mahdollisten haittavaikutusten lista näyttäisi vastaavan CTLA-4 –vasta-aineiden silmätoksisuuksia mukaan lukematta eri skleriittejä ja näköhermonpään surkastumaa. Tutkimusartikkelissa mainittiin kuitenkin kahden sisällytetyn tutkimuksen raportoineen PD-1-vasta-aineiden haittavaikutusten koostuvan lähinnä epätarkasta näöstä sekä kyynelehtimisestä. (Liu ym. 2020.)

Syövän kohdennettuihin lääkeaineisiin kuuluvalla B-RAF-estäjällä Vemurafenib:llä silmien haittavaikutukset koostuivat suurimmaksi osaksi uveiteista. EGFR eli Epidermaalisen kasvutekijän reseptoreja on lähes jokaisessa silmän kudoksessa, kyseinen reseptori myös yleensä ohjaa syövän kasvua. Tästä syystä EGFR reseptoriin kodennetuilla lääkeaineilla hoidettavien syöpäpotilaiden haittatapahtumat ovat laaja-alaisia. Haittavaikutuksia olivat muun muassa silmäluomen dermatiitti, silmäripsien ja kulmakarvojen liikakasvu, luomien sisäänkiertymä, blefariitti, konjunktiviitti, keratiitti sekä kuivasilmäisyys. (Liu ym. 2020.)

Dimitriou ym. (2020) vertailivat tutkimuksessaan uveittien yleisyyttä syöpäpotilailla, joiden elimistö on altistettu immuunivasteen vapauttajille tai BRAF/MEK-estäjille verrattuna valtaväestöön. Kohorttitutkimus suoritettiin Sveitsin Zürichin yliopistollisen sairaalan datalla tammikuusta 2008 joulukuuhun 2018. Mukaan otettiin kaikki aikuiset potilaat, jotka olivat saaneet immuunivasteen vapauttajan CTLA-4- tai PD-1 tai kohdennettuja BRAF/MEK-estäjiä edenneen ihomelanooman hoitona. Tutkimuksesta poissuljettiin näiden kahden biologisten lääkkeiden ryhmän yhdistelmällä hoidetut potilaat. (Dimitriou ym. 2020.)

Tutkimuksessa oli mukana 490 potilasta, joista 304 sai immuunivasteen vapauttajan ja 186 BRAF/MEK-estäjiä. Heistä yhdeksän kärsi uveitista tutkimuksen aikana. Valtaväestöllä uveitin vuosittaisen todennäköisyyden arvioitiin laskennal-

lisesti olevan 0.05 %. Hoidettujen syöpäpotilaiden vastaava laskettu todennäköisyys oli tutkimuksen mukaan immuunivasteen vapauttajilla 3.48 % ja BRAF/MEK-estäjillä 5.04 %. (Dimitriou ym. 2020.)

Syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet näitä biologisia lääkehoitoja, on huomattavasti suurentunut riski uveittien kehittymiselle. Kliiniset kokeet ovat osoittaneet monia erilaisia autoimmuuni sekä tulehduksellisia haittavaikutuksia immuunivasteen vapauttajilla sekä BRAF/MEK-estäjillä. Näihin haittavaikutuksiin luokituu erilaisia hoidolla lähes normaaliksi palautuvia silmien haittavaikutuksia. Lääkkeiden tehokkuuteen keskittyvien kliinisten kokeiden kyky huomata ja tunnistaa harvinaisia silmätoksisuuksia, kuten uveitteja, on kuitenkin rajallinen ja näin ollen tapauksien määrät ovat järjestelmällisesti aliraportoituja. (Dimitriou ym. 2020.)

Stjepanovic ym. (2016) katsausartikkelissa käsitellään MEK estäjien ja muiden kohdennettujen & immunologisten syöpähoitojen aiheuttamia sivuvaikutuksia silmiin. Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset voivat olla katsausartikkelin mukaan lievistä vakavin. Artikkelin pääpainostus oli kohdistettu MEK estäjien aiheuttamaan retinopatiaan. Immunologisten syöpähoitojen haittavaikutukset oli jaettu kahteen eri kategoriaan, sen mukaisesti miten ne vaikuttavat silmän solujen toimintaan. (Stjepanovic ym 2016.)

Ensimmäisessä kategoriassa käsiteltiin, miten hoidot vaikuttavat solujen normaaliin lisääntymiseen. Näiden hoitojen yhteydessä potilailla oli havaittu sarveiskalvon eroosiota, konjunktiviitti, blefariitti ja harvoin myös episkleriitin. Hoidossa oli käytössä EGFR monoklonaaliset vasta-aineet ja EGFR tyroksiiniknasi estoaineet. Toisessa kategoriassa käsiteltiin, miten hoidot vaikuttavat silmän sisäiseen immunologiaan. Näiden hoitojen yhteydessä potilailla oli havaittu uveitti, skleratiitti, silmien kuivuminen ja konjunktiviitti. Kaikista yleisin havaittu haittavaikutus on valoherkkyys, joka johtuu usein silmien sisäisestä tulehduksilasta. Hoidossa oli käytössä CTLA-4 monoklonaaliset vasta-aineet, BRAF-estäjät, sekä PD-1/PD-L1 monoklonaaliset vasta-aineet. (Stjepanovic ym 2016.)

MEK estäjien eli kohdennettujen syöpähoitojen yhteydessä potilailla on todettu erilaisia silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Yleisempiä näistä olivat keskeisen retinan retinopatia ja priorbitaalinen turvotus. Verkkokalvo muutokset oli havaittu kaikissa kliinisesti käytössä olevissa MEK estäjissä. MEK retinopatiaa käydetään artikkelissa pääotsikkona kaikille verkkokalvossa tapahtuneille muutoksille MEK estäjähoitojen aikana. (Stjepanovic ym 2016.)

Aditya ym. (2022) katsausartikkelissa käsitellään miten kohdennetut syöpähoitot ja immunologiset hoidot vaikuttavat ihmisen immunologiaan, ja miten ne voivat aiheuttaa sekundaarisen uveiitin. Artikkelin mukaan immunologiset ja kohdennetut syöpähoitot voivat aiheuttaa potilaalle kaiken tyyppisiä uveiitti muotoja. Artikkelissa otetaan myös kantaa siihen, mikä hoitomuoto on tehokkain, ja mikä taas toimii heikointen. (Aditya ym 2022.)

Immunologisten lääkehoidoista Nivolumabinin on havaittu aiheuttavan eniten silmään kohdistuvia haittavaikutuksia ajalta 2003–2018. Yleisin havaittu oire on ollut Myasthenia gravis, mutta myös anteriorisesta uveitista on ollut monta havaintoa. CLTA4 terapia muodossa yleisin silmiin kohdistuva haittavaikutus on ollut anteriorinen uveiitti, mutta on ollut myös havaintoja panuveiitista näköhermon tulehduksesta. Anti- PDL1 terapia muodon yhteydessä 1% potilaista oli todettu VKH- syndrooman tyyppiset oireet bilateraallisen uveiitin kanssa. (Aditya ym 2022.)

Kohdennettujen lääkehoidojen kohdalla 2 % potilaista, joilla oli käytössä MEK estäjien hoitomuoto oli todettu verkkokalvon keskeinen nesteirtauma. Monilla hoitoa saaneilla potilailla on myös todettu VKH:N oireyhtymän kaltaisia oireita, joihin liittyi myös granulomatoottinen anteriorinen uveiitti. BRAF estäjien kohdalla potilailla 2.1 %, joilla oli käytössä vemurafenibi oli todettu uveiitti. (Aditya ym 2022.)

Han ym. (2023) Systemaattinen meta-analyysi käsittelee silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia MEK estäjien hoidon yhdistelmässä muiden kohdennettujen

hoitojen tai kemoterapian yhteydessä. Yleisimmät haittavaikutukset, jotka tutkijoiden mukaan kohdistuvat silmiin ovat sumentunut näkö, Nesteinen suoni- ja verkkokalvosairaus ja muut verkkokalvo muutokset. Analyysissa oli mukana 17 satunnaista tapausta. (Han ym 2023.)

Tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka olivat saaneet erilaisia MEK estäjiä kombinaatiossa muiden kohdennettujen hoitojen, kuten esimerkiksi BRAF estäjien kanssa. Tutkijoiden mukaisesti MEK estäjien käyttö syöpähoitojen yhteydessä kasvattaa riskejä silmiin kohdistuviin haittavaikutuksiin, sillä ne ovat tavallinen niiden aiheuttaman haittavaikutus tapausta. (Han ym 2023.)

Tutkijoiden mukaan MEK estäjien käyttö syöpähoitojen aikana, joka kombinaatiossa muiden kohdennettujen hoitojen kanssa, kemoterapian yhteydessä tai pelkälleen kasvattaa riskiä silmiin kohdistuviin toksisuuksiin noin 7,3 %. Prekliinisten tutkimustulosten perustella tämä voi johtua siitä, että MEK estäjillä on kriittinen rooli verkkokalvon pigmenttiepiteelin eheyden kannalta. (Han ym 2023.)

## 6 Tutkimusten analyysin yhteenveto

Kirjallisuuskatsaus koostuu kymmenestä tieteellisestä tutkimuksesta, jotka käsittelevät syövän hoidossa käytettäviä biologisia lääkkeitä ja niiden silmille haitallisia vaikutuksia. Tutkimuksista kolme keskittyy immunologisiin, kolme kohdennettuihin ja neljä pitää sisällään molempien ryhmien lääkkeellisiä hoitoja. Kumpikin biologisten lääkeaineiden ryhmä on edustettuina yhteensä seitsemässä tutkimuksessa.

Valtaosa kohdennettujen lääkeaineita käsittelevistä tutkimuksista painottuu B-Raf/MEK-estäjien silmille haitallisiin vaikutuksiin. Tutkimusten perusteella MEK-estäjien silmiin kohdistuvat haitalliset vaikutukset ovat yleisimmin eriäviä potilaan verkkokalvoon kohdistuvia muutoksia (Tyagi & Santiago 2018; Ho & Wong & Yau 2013; Stjepanovic ym. 2016; Han ym. 2023; Aditya ym. 2022). Muita havaittuja silmäoireita olivat potilaan näkökentässä esiintyvät värilliset pisteet sekä

halo efekti. MEK-estäjien silmille haitalliset vaikutukset näyttävät olevan osittain riippuvaisia käytetyn lääkeaineen määrästä ja ajasta (Ho & Wong & Yau 2013; Tyagi & Santiago 2018). Han ym. (2023) mukaan MEK-estäjien käyttö yhdessä B-Raf estäjien kanssa kasvattaa silmille haitallisia vaikutuksia (Han ym. 2023).

B-Raf -estäjien käytön on havaittu aiheuttavan potilaille eri uveitteja. (Tyagi & Santiago 2018; Liu ym. 2020; Stepanovic ym. 2016; Han ym. 2023; Aditya ym. 2022; Dimitriou ym. 2020). Tutkimusten mukaan uveiitti on yleisin B-Raf -estäjien silmiin kohdistuva haittavaikutus ja lääkkeitä saaneilla on huomattavasti suurentunut riski sairastua siihen. Dimitrioun ym. (2020) tutkimuksessa selvisi, että vuosittaisen uveitin laskennallinen yleisyys B-Raf-/MEK-estäjiä saaneilla potilailla olevan 5.04 % verrattuna valtaväestön laskennalliseen lukuun 0.05 % (Dimitriou ym. 2020). Yksi tutkimus kertoo yleisimmäksi haittavaikutukseksi valoherkkyyden, joka yleensä johtuu silmän sisäisestä tulehdustilasta. Kliiniset kokeet ovat osoittaneet B-Raf/MEK-estäjien haittavaikutuksiksi monia eri autoimmuuni sekä tulehduksellisia haittavaikutuksia kuten edellä mainitut verkkokalvomutokset, uveiitti, skleriitti, silmien kuivuminen, konjunktiviitti sekä joissakin tapauksissa VKH- sekä Gravesin syndrooman tapaisia oireyhtymiä.

Kolme tutkimusta ottaa kantaa epidermaalisen kasvutekijään (EGF) tai sen reseptoriin (EGFR) kohdennettujen lääkeaineiden silmille haitallisiin vaikutuksiin. Tutkimuksista selvisi lääkeaineiden vaikuttavan haitallisesti sarveiskalvon epiteelin normaaliin toimintaan ja uusiutumiseen. (Ho & Wong & Yau 2013; Stepanovic ym. 2016; Liu ym. 2020.) Koska EGF on keskeinen tekijä kehon normaaleissa epiteelikudoksissa, on siihen vaikuttavilla kohdennetuilla lääkkeillä laajalaisia haitallisia vaikutuksia myös silmien alueella. Tutkimuksista selvisi lääkkeiden aiheuttavan sarveiskalvon eroosion lisäksi yleisesti, meibomin rauhasen toiminnan häiriötä, kuivasilmäisyyttä, blefariittia, keratiittia, konjunktiviittiä ja silmäluomien sisäänpäin kiertymistä. Muut kohdennetut lääkeaineet ovat edustettuina tutkimuksissa vähäisesti. Yhden tutkimuksen perusteella eri VEGF/VEGFR lääkkeiden haittavaikutuksiksi huomataan erilaisia silmien verenkierrollisia häiriötä (Ho, Wong ja Yau 2013).

Valtaosa immunologisia lääkkeitä käsitteleviä tutkimuksia nosti esille belantamab-mafodotiinin, PD-L1-, ja PD-1 vasta-aineiden, sekä CTLA-4 vasta-aineiden aiheuttamia haittavaikutuksia silmiin. PD-L1 vasta-aineiden kohdalla ryhmään kuuluva Atesolitsumabianin tutkijat olivat huomanneet aiheuttavan paljon erilaisia muutoksia verkkokalvolla sekä suonikalvostolla. Myös kahden akuutin makulaarisen neuropatia tapausten perusteelta tutkijat epäilivät, että PD-L1 vasta-aineet voivat aiheuttaa verenkierröllisiä haittavaikutuksia. Nivolumabin kohdalla taas tutkijat ovat huomanneet sen aiheuttavan enemmän haittavaikutuksia kuin muut PD-L1 tai PD-1 vasta-aineet. Yleisin nivolumabin aiheuttama haittavaikutus on uveiitti. Tutkijat olivat kuitenkin todenneet PD-L1 ja PD-1 vasta-aineiden aiheuttamia haittavaikutuksia silmiin olevan harvinaisia. (Emens ym. 2019; Young ym 2021.)

Belantamab-mafodotiinin kohdalla tutkijat olivat havainneet sen aiheuttavan keratopatian 3 asteen ja sumean näön. CTLA-4 vasta-aineiden kohdalla tutkijat olivat huomanneet tämän aiheuttavan paljon erityyppisiä silmän toksisuuksia. Sen on havaittu aiheuttavan muu muassa uveittin, blefariitin ja kuivasilmäisyyden. Yleisin CTLA-4 vasta-aineen aiheuttama silmän toksisuus oli anteriorinen uveiitti. (Liu ym. 2020; Aditya ym 2022; Shragai ym 2022.)

## **7 Kirjallisuuskatsauksen eettisyys ja luotettavuus**

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen eettisyys ja luotettavuus tulee arvioida. Työn etiikka ja luotettavuus ovat tiivisti sidonnaisia keskenään, ja niihin voidaan vaikuttaa tutkijoiden toimesta prosessin aikana monin eri tavoin joko lisäävästi tai heikentävästi. Kirjallisuuskatsauksessa käytetty aineisto tulee käsitellä hyvän tutkimusetiikan mukaisesti ja raportointi tehdä oikeudenmukaisesti, tasavertaisesti sekä rehellisesti. (Kangasniemi ym. 2013: 297–298.)

Tutkimus menetelmän selkeä määrittäminen, metodin kuvaus ja sen johdonmukainen eteneminen alusta loppuun lisäävät työn eettisyyttä ja luotettavuutta. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on menetelmältään väljä ilman tarkkoja sääntöjä tutkijoiden valintojen ja raportoinnin eettisyys korostuu. (Kangasniemi 2013: 297–

298.; Salminen 2011: 6–7.) Opinnäytetyössä pyrittiin huolelliseen raportointiin työn jokaisessa vaiheessa ja matkan varrella tapahtuneet muutokset kirjoitettiin auki läpinäkyvästi perusteluineen. Myös tiedonhankintamenetelmät, aineiston karsituminen ja valinta pyrittiin kuvaamaan mahdollisimman tarkasti, jotta työn toistettavuus nousee.

Tutkimuskysymykset muodostettiin mahdollisimman objektiiviksi ja ne tuodaan työssä selkeästi esille. Opinnäytetyöhön valikoituneet kymmenen tutkimusta etsittiin kahdesta laajasti lääketieteeseen keskittyvästä tietokannasta tarkkaan määriteltyjen hakulausekkeiden avulla. Käytetyt tietokannat olivat lääketieteeseen keskittyviä sekä vertaisarvioituja tutkimuksia julkaisevat PubMed ja ScienceDirect. Työhön lopullisesti valittuja tutkimuksia löytyi huomattavasti enemmän toisesta käytetystä tietokannasta. Yleisesti kirjallisuuskatsauksissa olisi hyvä käyttää useampaa tietokantaa luotettavuuden lisäämiseksi (Kangasniemi 2013: 297–298). Luotettavuutta voisi siis kehittää lisäämällä työhön kolmannen tietokannan.

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen laatuun vaikuttaa ovatko tutkimukset alkuperäislähteitä (Aveyard 2010: 60–61). Työhön valittiin mukaan myös tieteellisiä katsausartikkeleita, jotka kokosivat monen eri lääkeaineen eriäviä haittavaikutuksia yhtä lääkeainetta tutkineista tutkimuksista. Näin saatiin selkeä kuva kohdennettujen sekä immunologisten lääkehoitojen eriävistä silmille haitallisista vaikutuksista, joista sitten koottiin yleisimmät haitalliset vaikutukset kirjallisuuskatsaukseen tämän opinnäytetyön resurssien puitteissa. Sekundäärilähteissä asiasvirheiden todennäköisyys on kuitenkin suurempi. Koska teksti on tällaisissa lähteissä toisen ihmisen kirjoittamaa, vaikuttavat mahdolliset virheet suoraan kirjallisuuskatsauksen tuloksiin ja luotettavuuteen. (Aveyard 2010: 60–61.)



## 8 Lopuksi

Opinnäytetyön tarkoituksena oli kerätä tietoa biologisista lääkeaineista ja kartoittaa niiden yleisimmät silmiin kohdistuvat haitalliset vaikutukset. Aihe valittiin, koska biologiset lääkeaineet ovat melko tuntematon lääkeaineiden ryhmä, tietoa löytyy aiheesta suomen kielellä hajautetusti. Käsiteltyjen lääkeaineiden silmille haitalliset vaikutukset eivät ole kirjallisuudessa usein edustettuina. Tavoitteena oli koota ajantasainen tuotos, jonka tietoa optometristit voivat hyödyntää kohdatessaan vastaanotolla biologisia lääkehoitoja saaneen asiakkaan ja hänen silmiinsä kohdistuvan mahdollisen haittavaikutuksen. Opinnäytetyö hyödyttää aiheesta kiinnostuneita ja sitä voidaan käyttää itseopiskelumateriaalina optometrian alan ammattihenkilöiden toimesta.

Opinnäytetyö toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena, sillä aiheesta haluttiin luoda kattava yleiskuva. Kuvaileva yleiskatsaus koettiin sopivimmaksi tutkimusmenetelmäksi tarkoitukseen ja tavoitteeseen nähden. Opinnäytetyöprosessi alkoi tutkimuskysymyksien ja teoreettisen viitekehyksen laatimisella, johon teoria kerättiin sähköisiä ja painetuista materiaaleista. Tutkimukset kirjallisuuskatsaukseen valittiin tiettyjen opinnäytetyössä esiteltyjen kriteerien avulla.

Tutkimusten etsiminen, valinta ja analysointi olivat työn vaativimmat osuudet. Biologisten lääkeaineiden silmille haitallisista vaikutuksista haluttiin luotettava ja kattava kokonaisuus. Jotta saatiin kartoitettua lääkeaineiden yleisimmät silmille haitalliset vaikutukset resurssien puitteissa, valittiin työhön myös tieteellisiä katsausartikkeleita, vaikka toisen käden lähteiden mahdolliset asiavirheet heikentävätkin tutkimuksen luotettavuutta. Biologisten lääkeaineiden kaksi ryhmää, kohdennetut ja immunologiset lääkehoidot, olivat edustettuina valituissa tutkimuksissa tasavertaisesti.

Kohdennettujen lääkeaineiden kohdalla suurin osa tutkimuksista käsittelee B-Raf/MEK-estäjien haitallisia silmävaikutuksia. Tutkimusten mukaan tähän signaalivälitysketjuun vaikuttavien MEK-estäjien haitalliset vaikutukset ovat eriäviä

potilaan verkkokalvoon kohdistuvia muutoksia. Mahdollisia silmäoireita ovat erilaiset näköhäiriöt ja halo efekti. B-Raf-estäjillä haitalliset vaikutukset ovat eri uveitteja. Tätä tukee myös osalla huomattu oire, silmien valonarkuus, joka yleensä liittyy silmän sisäiseen tulehdukselliseen tilaan. Epidermaaliseen kasvutekijään (EGF) kohdennetut lääkeaineiden haitalliset vaikutukset ovat odotusten mukaisesti silmän eri epiteelikudosten toiminnan häiriöistä säteileviä. Muita kohdennettuja lääkeaineita käsitteli vähäinen määrä tutkimuksia, joten tulosten luotettavuus on alhainen. Tuloksissa on kuitenkin odotettavia haitallisia vaikutuksia esimerkiksi VEGF-järjestelmään kohdennettujen lääkeaineiden kohdalla, jotka koostuivat eriävistä silmien verenkierröllisistä häiriöistä.

Kohdennettujen lääkeaineiden haitallisten silmävaikutuksien huomataan olevan yleisesti riippuvaisia käytetystä lääkeaineiden ryhmästä sekä myös yksittäisistä lääkeaineista. Joissakin tapauksissa haittatapahtumat ovat riippuvaisia myös lääkeaineen käyttöajasta sekä käytetystä annoksesta sekä siitä käytetäänkö hoitoa yhdistelmässä jonkin muun lääkeaineen kanssa. Moni kohdennettu lääkeaine vaikuttaa silmien eri signaalireitteihin, joten silmän rakenteisiin kohdistuvat haitalliset vaikutukset eivät ole harvinaisia.

Biologisilla lääkeaineilla on myös muita yleisiä haitallisia vaikutuksia kuten keraatiitti, konjunktiviitti, meibomin rauhasen toiminnan häiriöt, kuivasilmäisyys sekä blefariitti. Moni edellä mainituista jää kuitenkin huomaamatta eikä niitä aina mahdollisesti osata liittää syöpähoitoihin ammattilaisen tai asiakkaan toimesta. Käsitellyistä biologisista lääkeaineista johtuvat silmiin kohdistuvat haitalliset vaikutukset palaavat usein normaaliin tai lähes normaaliin tilaan osaavalla hoidolla. Joissakin tapauksissa lääkeaineiden annostelu joudutaan lopettamaan, jotta silmän epänormaalitilat saadaan hoidettua. Silmille haitallisten vaikutuksien kohdalla potilaan nopea ja oikeaan hoitoon pääseminen vaikuttavat kuitenkin monessa tapauksessa suoraan potilaan näkökykyyn ja sen tulevaisuuteen. Tästä syystä on tärkeä seurata biologisia lääkeaineita saavia sekä saaneita potilaita eriävien silmäoireiden varalta ja osata reagoida mahdollisiin haitallisiin vaikutuksiin.

Opinnäytetyön perusteella huomataan selkeä tarve moniammatilliselle yhteistyölle ja hyvälle kommunikaatiolle ammattikuntien välillä. Voidaan myös päätellä silmien haitallisten vaikutuksien vähentävän myöntyvyyttä syöpähoidon jatkolle, mikäli kiusallisia oireita ei hoideta asianmukaisesti. Suureen osaan tutkimuksissa ilmi tulleisiin haitallisiin silmävaikutuksiin on kuitenkin kehitetty monia eri ratkaisuja ja hoitokeinoja. Tärkeää onkin potilaan sekä hoitavan tahon tietoisuus mahdollisista oireista, potilaan hoitoon hakeutuminen ja hoitavan tahon osaava tutkiminen.

Optometrian alan kliinistymisen ja biologisten syöpälääkkeiden yleistymisen myötä on mahdollista, ja hyvin todennäköistä, että tulevaisuudessa optometristit työskentelevät tiiviissä yhteistyössä silmälääkärin sekä onkologien kanssa liittyen syövän biologisia lääkkeitä saaneiden asiakkaiden seurantaan ja hoitoon. Väestön elinajan odotteen noustessa kysyntä silmälääkäreiden sekä onkologien tärkeälle osaamiselle kasvaa entisestään. On välttämätöntä jakaa vastuuta osaavalle taholle. Optometristeillä onkin jo tällä hetkellä valmistuessaan lähes kaikki tarvittava tieto ja taito tutkia biologisiin syöpälääkkeisiin yhdistettyjä silmille haitallisia vaikutuksia ja suositella asiakkaalle silmälääkärin tutkimusta tarpeen vaatiessa.

Työ on ensimmäinen opinnäytetyö aiheeseen liittyen optometrian tutkinto-ohjelmassa. Valittuun aiheeseen liittyviä jatkotutkimusaiheita voisi olla esimerkiksi kuvaileva kirjallisuuskatsaus biologisten lääkeaineiden vaikutuksista näkemiseen tai katsaus biologisten lääkeaineiden silmille haitallisten vaikutusten kannalta optometristeille tärkeisiin tutkimuksiin ja testeihin. Jatkotutkimuksena voisi olla myös tästä opinnäytetyöstä pois rajattu syövän hormonaalinen lääkehoito ja sen vaikutus silmiin ja näkemiseen tai saman tyylinen katsaus muihin syövän lääkkeellisiin hoitoihin.

## Lähteet

Agustoni, Francesco & Platania, Marco & Vitali, Milena & Zilembo, Nicoletta & Haspinger, Eva & Sinno, Valentina & Gallucci, Rosaria & de Braud, Filippo & Garassino, Marina Chiara 2014. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: Ocular disorders. *Cancer treatments reviews* 40 (1). 197-203. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737213000972>>. Viitattu 25.3.2024.

Aveyard, Helen 2010. *Doing a literature review in health and social care : a paractical guide*. Second edition. Berkshire: Open University Press. 60-61.

Bhatti, M. T. & Salama, A. K. S. 2017. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer. *Eye* 32 (2). 287–301. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29052609/>>. Viitattu 19.3.2024.

Dede, Zeynep & Tumer, Kader & Kan, Tugce & Yucel, Burcu 2023. Current advances and future prospects in cancer immunotherapeutics. *Medeniyet Medical Journal* 38 (1). 88-94. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC36974661/>>. Viitattu 20.3.2024.

Dua, H S & Said, D G 2016. Clinical Evidence of the pre-Descemet's layer (Dua's layer) in corneal Pathology. PubMed <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985675/>> Viitattu: 23.2.2024.

Duffy, Angela M. & Bouchier-Hayes, David J. & Harmey, Judith H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF. *Angiogenesis*. Madame Curie Bioscience database. Landes bioscience 2000-2013 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>>. Viitattu 20.3.2024.

Eroglu, Zeynep & Ribas, Antoni 2016. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Therapeutic advances in medical oncology* 8 (1). 28-56. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699264/>>. Viitattu 15.3.2024.

Forrester, John V, Dick, Andrew D, Mcmenamin, Paul G, Roberts, Fiona & Pearlman Eric 2016 *The eye basic sciences in practice*. (toim.). 2016 ELSEVIER. 4. painos. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, ST Louis, Sydney & Toronto. 14–82.

Jyrkkiö Sirkku 2023a. Syöpäsairauksien monimuotoisuus. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). *Syöpäsairaudet*. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Jyrkkiö Sirkku 2023b. Syövän hyvän hoidon periaatteet. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Jyrkkiö Sirkku & Leppä Sirpa 2023. Mitä syöpäsairauksien hoito on? Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Kakadia, Sunilkumar & Yarlagadda, Naveen & Awad, Ramez & Kundranda, Madappa & Niu, Jiaxin & Naraev, Boris & Mina, Lida & Dragovich, Tomislav & Gimbel, Mark & Mahmoud, Fade 2018. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco targets and therapy* 11. 7095-7107. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30410366/>>. Viitattu 22.3.2024.

Kangasniemi, Mari & Utriainen, Kati & Ahonen, Sanna-Mari & Pietilä, Anna-Maija & Jääskeläinen, Petri & Liikanen, Eeva 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatso: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsenettyyn tietoon. *Hoitotiede* 25 (4). 291–301. <<https://journal.fi/hoitotiede/article/view/128286/77409>>. Viitattu 25.2.2024.

Koivunen, Jussi & Tenhunen, Olli 2023a. Kohdennetut syöpälääkkeet. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Koivunen, Jussi & Tenhunen, Olli 2023b. Syövän immunologiset lääkkeet. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Lang, Gerhard K 2016 *Ophthalmology*. Teoksessa Lang, E Gabriel, Wagner, Peter, Gareis, Oskar, W.Spraul Christoph, Esser, Joachim, Recker, Doris, Lang Stefan. (toim.). 2016 Georg Thieme Verlag KG. 3 painos. New York, Delhi & Rio de Janeiro. 12–189.

Lehtiö, Leni & Johansson, Elise 2015. Järjestelmällinen haku hoitotieteessä. Teoksessa Suhonen, Riitta & Axelin, Anna & Stolt, Minna (toim.). Kirjallisuuskatso hoitotieteessä. Turun yliopisto. Hoitotieteenlaitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. Sarja A73. 37–57.

Leppä, Sirpa 2023. Syöpätaudit erikoisalana. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Liu, Jinhua & Chen, Zichao & Li, Yaqun & Zhao, Wenjie & Wu, JiBiao & Zhang, Zhen 2021. PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Tumor Immunotherapy. *Frontiers in pharmacology* 12. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34539412/>>. Viitattu 25.3.2024.

Miller, Mary E. 2018. Cancer. Teoksessa Campbell, Malcom A. (toim.). *Human diseases and conditions collection*. E-kirja. New York: Momentum Press. 13-20, 33-34.

National eye institute. 2023. Uveitis. < Uveitis | National Eye Institute (nih.gov) > Viitattu 10.12.2023

Osmo, Kari. 2009. Kuivasilmäisyys-Lisääntyvä vaiva. *Duodecim*. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo97991>> Viitattu: 12.3.2024

Pandya, Pankita H. & Murray, Mary E. & Pollok, Karen E. & Renbarger, Jamie L. 2016. The immune system in cancer pathogenesis: potential therapeutic approaches. *Journal of immunology research* 2016 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28116316/>>. Viitattu 20.3.2024.

Parkin, Jacqueline & Cohen, Bryony 2001. An overview of the immune system. *The lancet. Immunology* 357 (9270). 1777-1789.

Perry, Henry D & Donnenfeld, Eric D. 2004. Dry Eye diagnosis and management in 2004. *PubMed. National library of medicine*. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15232468/>> Viitattu 16.5.2023

Remington, Lee Ann & Goodwin, Denis 2022. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. (toim.) 2022 ELSEVIER. 4 painos. St. Louis, Missouri 10–54.

Saarelma, Osmo 2022. Sarveiskalvotulehdus. *Duodecim terveyskirjasto*. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00325>> Viitattu 19.5.2023.

Salminen, Ari 2023. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja joihinkin hallintotieteen sovelluksiin. 2. tarkistettu painos. Vaasan yliopisto. *Vaasan yliopiston raportteja* 40. 6-7. <<https://osuva.uwasa.fi/bitstream/handle/10024/15470/978-952-395-081-8%20%28PDF%29.pdf?sequence=2&isAllowed=y>>. Viitattu 20.2.2024.

Seppänen, Matti 2021. Silmän sidekalvotulehdus (konjunktiviitti) *Duodecim terveyskirjasto*. < <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01069>>. Viitattu 19.5.2023.

Seppänen, Matti 2021. Silmän kovakalvon pintaosan tulehdus (episkelriitti). *Duodecim Terveyskirjasto*. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00926>> Viitattu: 25.2.2024.

Seppänen, Matti.2021. Silmän värikalvontulehdus (iriitti). *Duodecim Terveyskirjasto*. < <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01063> >Viitattu: 29.2.2024.

Seppänen, Matti. 2021. Diabeteksen silmäsairaus (diabeettinen retinopatia). Duodecim Terveyskirjasto. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00826>> Viitattu: 6.3.2024.

Seppänen, Matti. 2021. Silmätulehdus. Duodecim Terveyskirjasto. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01062#s6>> Viitattu: 10.2023

Suhonen, Riitta & Axelin, Anna & Stolt, Minna 2015. Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Suhonen, Riitta & Axelin, Anna & Stolt, Minna (toim.). Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Hoitotieteenlaitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. 7–22.

Tarhini, Ahmad 2013. Immune-Mediated Adverse Events Associated with Ipilimumab CTLA-4 Blockade Therapy: The Underlying Mechanisms and Clinical Management. Scientifica 2013. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820355/>>. viitattu 26.5.2023.

Tarkkanen, Maija 2023. Syövän yleisimmät hoitomuodot. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Tenhunen, Olli & Koivunen, Jussi & Jukkola, Arja 2023. Lääkehoito, ydinasiat. Teoksessa Leppä, Sirpa & Jyrkkiö, Sirkku & Pasanen, Annika & Pitkäniemi, Janne & Puolakkainen, Pauli & Tenhunen, Olli & Vaalavirta, Leila (toim.). Syöpäsairaudet. E-kirja. Helsinki: Kustannus Helsinki: Oy Duodecim.

Wong, Rebecca S. Y. 2011. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. Journal of experimental & clinical cancer research 30 (1). 87. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21943236/>>. Viitattu 15.3.2024.

## Liitteet

### Kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen valitut tutkimukset

Dimitriou, Florentia & Urner-Bloch, Ursula & Eggenschwiler, Corinne & Mitsakakis, Nicholas & Mangana, Joanna & Dummer, Reinhard & Urner, Martin 2020. The association between immune checkpoint or BRAF/MEK inhibitor therapy and uveitis in patients with advanced cutaneous melanoma. ScienceDirect <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920313642>>

Emens, Leisha, A. & Davis, Lindsey, S. & Oliver, Scott, N., C. & Lieu, Christopher, H. & Reddy, Ashvini & Solomon, Sharon & He, Lingmin & Morley, Ronald & Fassò, Marcella & Pirzkall, Andrea & Patel, Hinata & O'Hear, Carol & Ferrara Daniela 2019. Association of Cancer Immunotherapy With Acute Macular Neuroretinopathy and Diffuse Retinal Venulitis. PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383154/>>

Han Jing, Chen Juejing, Zhou Hanqiong, Hao Lidan & Wang Qiming 2023, Ocular toxicities of MEK inhibitors in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. PubMed <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3696195>>



Ho, Wing L & Wong, Hilda & Yau, Thomas 2013. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970709/>>

Liu, Xiaowei & Wang, Zheng & Zhao, Chan & Wang, Hanping & Guo, Xiaoxiao & Zhou, Jiaxin & Duan, Lian & Si, Xiaoyan & Zhang, Li & Li, Yue & Wang, Mengzhao & Zhang, Meifen & Zhang, Li 2020. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. PubMed <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017399/>>

Rali Aditya, Huang Ye & Yeh Steven 2022. Cancer immunotherapy and uveitis: balancing anti-tumor immunity and ocular autoimmunity. PubMed <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9245155/>>

Shragai Tamir, Magen Hila, Lavi Noa, Gatt Moshe, Trestman Svetalana, Zektser Miri, Ganzel Chezi, Jarchowsky Osnat, Berger Tamar, Tadmor Tamar, Leiba Merav, Hertzog-Tzarfaty Katrin, Horowitz Netanel, Shapira Michael, Varssano David, Berger Yoav, Frenkel Shahar, Krauthammer Mark, Avivi Irit, Luttwak Efrat, Cohen Yael C & Israeli myeloma study group 2022. Real-World experience with belantamab mafobotin therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: A multicenter retrospective study. PubMed <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36205375/>>

Stjepanovic.N, Velazquez-Martin. J.P & Bedard P L 2016. Ocular toxicities of MEK inhibitor and other targeted therapies. PubMed <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951625/>>

Tyagi, Pallavi & Santiago, Cynthia 2018. New features in MEK retinopathy. PubMed. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30255823/>>

Young LeAnne, Finnigan Shanda, Streicher Howard, Chen Helen X, Murray James, Sen H Nida & Sharon Elad 2021. Ocular adverse events in PD-1 and PD-L1 inhibitors. PubMed <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8258670/>>