

(07)

Wpływ chemioterapii stosowanej w leczeniu nowotworów złośliwych na stan nabłonka i komórek kubkowych spojówki

Influence of cancer chemotherapy on conjunctival epithelium and goblet cells

Katarzyna Wojciechowska¹, Dorota Jesionek-Kupnicka², Piotr Jurowski³

¹ Klinika Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Goś

² Zakład Patologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek

³ Zakład Diagnostyki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr hab. n. med. Piotr Jurowski, prof. nadzw. UM w Łodzi

Streszczenie:

Cel: ocena wpływu różnych schematów chemioterapii stosowanej w leczeniu nowotworów płuca, piersi i jelita grubego na morfologię nabłonka i komórek kubkowych spojówki.

Material i metody: do badania zakwalifikowano 36 chorych (72 oczu), których w zależności od typu nowotworu leczono wg różnych schematów chemioterapii. Chorych podzielono na 3 grupy: I – chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczeni wg schematu PE (cisplatyna, etopozyd), II – chore na raka piersi leczone wg schematu FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), III – chorzy z rozpoznaniem rakiem jelita grubego leczeni wg schematu FU/LV (fluorouracyl z leukoworyną). Materiał ze spojówki pobierano metodą cytologii złuszczeniowej i barwiono metodą PAS oraz hematoksyliną. Zmiany stanu nabłonka i komórek kubkowych spojówki oceniano wg klasyfikacji Nelsona. Badania okulistyczne wykonywano przed chemioterapią oraz po kolejnych cyklach leczenia: 2., 4., 6.

Wyniki: u chorych ze wszystkich badanych grup wykazano istotne pogorszenie stanu nabłonka i komórek kubkowych na każdym etapie badania ($p < 0,001$), zmiany nasilały się w czasie trwania chemioterapii. Badanie wykonane przed chemioterapią wykazało, że u wszystkich chorych stan nabłonka oraz komórek kubkowych spojówki był prawidłowy (stopień 0 lub 1 wg klasyfikacji Nelsona). Na kolejnych etapach badania stan nabłonka stopniowo ulegał niekorzystnym zmianom morfologicznym. Obserwowano metaplastę nabłonka gruczołowego w kierunku nabłonka płaskiego rogowaciejącego. W późniejszych cyklach leczenia u wszystkich chorych, niezależnie od przyjętego schematu lekowego, morfologia nabłonka i komórek kubkowych spojówki była nieprawidłowa (stopnie 2. i 3. wg Nelsona).

Wnioski: chemioterapia stosowana w leczeniu nowotworów płuca, piersi i jelita grubego indukuje w nabłonku spojówki powstanie zmian o charakterze metaplasty płaskonabłonkowej oraz zanik komórek kubkowych. Nieprawidłowości powierzchni oka nasilają się wraz z czasem trwania leczenia i nie zależą od rodzaju stosowanej chemioterapii: PE, FAC, FU/LV.

Słowa kluczowe:

Summary:

powierzchnia oka, chemioterapia, nabłonek i komórki kubkowe spojówki, metaplasta płaskonabłonkowa.

Purpose: Evaluation of different types of chemotherapy schemes administered in lung, breast and bowel cancer on conjunctival epithelium and goblet cells morphology.

Material and methods: 36 patients (72 eyes) were enrolled to the study. Patients were divided into three groups depending on type of cancer and chemotherapy: group I – patients diagnosed with non- small cells lung cancer treated with PE schema (cisplatin, etoposide), group II – with breast cancer treated with FAC schema (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide), group III – bowel cancer treated with FU/LV schema (fluorouracil, leucovorin). Examinations were performed before chemotherapy and after IIth, IVth, VIth chemotherapy cycle. Conjunctival specimen were obtained with exfoliative cytology, stained with PAS and hematoxyline.

Results: Statistically significant deterioration of conjunctival epithelium and goblet cells in all the groups in each time of examination ($p < 0.001$) was observed. Alterations were aggravated with duration of chemotherapy. Before chemotherapy all the patients had normal epithelium and goblet cells (grade 0 or 1 according to the Nelson's scale). Conjunctival cells status gradually deteriorated and altered from the normal glandular epithelium to the squamous cells epithelium through the process of squamous metaplasia. In further chemotherapy cycles each patient (1,0 fraction) had abnormal morphology of epithelium and goblet cells (grade 2 or 3 of Nelson's scale).

Conclusions: Chemotherapy induces squamous metaplasia of epithelium and the reduction of number of conjunctival goblet cells. This abnormalities were time dependent and increased with duration of chemotherapy and were not depended on type of chemotherapy scheme.

Key words:

ocular surface, chemotherapy, conjunctival epithelium and goblet cells, plano-epithelial metaplasia.

Wstęp

W krajach rozwiniętych choroby nowotworowe są drugą co do częstości przyczyną zgonów ludności i stanowią 20% wszystkich zgonów. (1).

Do współczesnych metod leczenia nowotworów należą: postępowanie chirurgiczne, chemioterapia systemowa i miejscowa, hormonoterapia, radioterapia i/lub immunoterapia (1). Współczesna chemioterapia ma dopiero około 60 lat, choć sama nazwa została użyta po raz pierwszy przez Ehrlicha około 1900 roku (1). Metoda ta rozwija się dynamicznie – o tym świadczy fakt, że obecnie na świecie jest zarejestrowanych ponad 80 cytostatyków (1).

W terapii większości nowotworów stosuje się schematy wielolekowe, tzw. polichemioterapie. Udowodniono, że jest ona skuteczniejsza niż monoterapia i po jej zastosowaniu zmniejsza się liczba komórek nowotworowych opornych na cytostatyki. W stosowanych schematach leczenia kojarzy się aktywne leki o różnych mechanizmach działania, odmiennym punkcie uchwytu oraz – co ważne – niesumującej się toksyczności. Taki dobór leków poprawia efektywność leczenia i obniża jego toksyczność. Cytostatyki podaje się w określonym cyklicznym rytmie, zazwyczaj co 3–4 tygodnie. Pozwala to na częściową odnowę uszkodzonych w trakcie leczenia prawidłowych tkanek nienowotworowych (1, 2). Pomimo stosowanych działań prewencyjnych objawy uboczne chemioterapii są jednak częste, uciążliwe dla pacjentów i mogą dotyczyć prawie wszystkich narządów i układów. Chociaż powikłaniom chemioterapii poświęcono do tej pory wiele opracowań, zaledwie znikoma ich liczba w dostępnym piśmiennictwie porusza problem zmian na powierzchni oka, w tym w szczególności morfologii komórek nabłonka.

Cel

Celem pracy jest ocena wpływu różnych schematów chemioterapii stosowanej w leczeniu nowotworów płuca, piersi i jelita grubego na stan nabłonka i komórek kubkowych spojówki.

Materiał i metody

Materiał cytologiczny ze spojówki uzyskano od 36 chorych (72 oczu) leczonych w Klinice Chemioterapii Nowotworów Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi.

Na przeprowadzenie badań okulistycznych uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – zezwolenie nr RNN/32/05/KB.

Badanych chorych podzielono na trzy grupy: I – 12 chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczonych cytostatykami wg schematu chemioterapii PE (cisplatyna 100 mg/m² powierzchni ciała, etopozyd 120 mg/m² powierzchni ciała), II – 12 chorych z rozpoznaniem rakiem piersi, leczonych cytostatykami wg schematu chemioterapii FAC (5-fluorouracyl 500 mg/m² powierzchni ciała, doksorubicyna 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m² powierzchni ciała), III – 12 chorych z rozpoznaniem nowotworem jelita grubego, leczonych cytostatykami wg schematu chemioterapii FU, LV (5-fluorouracyl 370 mg/m², folinia wapnia 20 mg/m² powierzchni ciała). Wszystkie cytostatyki podawane były w dożylnym wlewie kroplowym.

Wstępne badania okulistyczne przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia chemioterapią oznaczono jako B-0. Badania kontrolne, przeprowadzono po 2. cyklu chemioterapii (B-2), po 4. cyklu chemioterapii (B-4) oraz po 6. cyklu chemioterapii (B-6). Materiał cytologiczny w grupach I i II pobierano po zakończonych kolejnych cyklach chemioterapii co 21 dni, a w grupie III co 28 dni. W onkologii dla każdego schematu chemioterapii odstęp między cyklami jest określony i niezmienny, dany schemat wdraża się zawsze w takim samym odstępie czasu, gdyż jest on uwarunkowany czasem rozpadu poszczególnych cytostatyków we krwi.

Technika pobierania materiału cytologicznego i barwienia preparatu

Po znieczuleniu worka spojówkowego kroplami roztworu proksymetacainy (Alcaine, Alcon-Couvreur, Belgia) szczoteczką cytologiczną Endobrush (S.A.M., Polska) pobierano materiał ze spojówek gałkowej i powiekowej. Rozmazy wykonywano na szkiełku podstawowym przeznaczonym do badań cytologicznych – Superfrost Plus (Menzel-Glaser, Niemcy). Tak pobrany materiał utrwalano w roztworze 96% etanolu, a następnie barwiono metodą PAS oraz hematoksyliną za pomocą zestawu do barwienia: „P.A.S. Periodic Acid Schiff Hotchkiss Mc Manus” (Bio-Optica, Włochy). Na szkiełka podstawowe z utrwalonym materiałem nakrapiano na 10 minut roztwór kwasu nadjodowego,

Stopień/ Degree	Opis zmian morfologicznych/ Morphological status
0	jedna lub dwie warstwy małych, okrągłych, ściśle do siebie przylegających komórek nabłonka gruczołowego o równych kształtach i wymiarach oraz dużych jądrach (stosunek jądra do cytoplazmy 1: 2). Między komórkami nabłonka liczne owalne komórki kubkowe z intensywnie wybarwiająca się metodą PAS cytoplazmą i zepchniętym na obwód komórki jądrem/ one or two layers round tightly juncted glandular epithelium cells with equal shape and size with large nuclei (nucleus to cytoplasm ratio 1: 2). Between epithelial cells numerous goblet cells with intensively PAS stained cytoplasm and periphery moved nucleus
1	niewielko powiększone komórki nabłonka gruczołowego z mniejszymi jądrami komórkowymi (stosunek jądra do cytoplazmy 1: 3) i nieliczne komórki kubkowe/ enlarged glandular epithelial cells with small nucleus (nucleus to cytoplasm ratio 1: 3), some goblet cells
2	oprócz komórek nabłonka gruczołowego obecne są pojedyncze komórki nabłonka płaskiego – duże, wielokątne, z małym, a niekiedy podwójnym jądrem (stosunek jądra do cytoplazmy 1: 4 – 1: 5), oraz pojedyncze komórki kubkowe lub brak komórek kubkowych/ despite glandular epithelium cells, single planum epithelium cells are present – large, polygonal, with small and sometimes double nucleus (nucleus to cytoplasm ratio 1: 4 – 1: 5) and single or even lack of goblet cells
3	dominujące komórki nabłonka płaskiego – duże, wielokątne, z małym jądrem (stosunek jądra do cytoplazmy 1: 6), w niektórych komórkach brak jądra komórkowego. Brak komórek kubkowych/ planum epithelium cells are dominant in smear – large, polygonal with small nucleus (nucleus to cytoplasm ratio 1: 6), in some cells lack of nucleus. Lack of goblet cells

Tab. I. Klasyfikacja Nelsona.
Tab. I. Nelson's classification.

który następnie splukiwano wodą destylowaną. Następnie na 15 minut nakładano odczynnik Schiffa, który splukiwano wodą destylowaną. W dalszej kolejności na 2 minuty nakrapiano roztwór pirosiarczynu potasu, utrwalano i przez 5 minut barwiono hematoksyliną Meyera. Tak uzyskany preparat odwadniano w alkoholu i acetonie, prześwietlano w ksylenie, zaklejano szkiełkiem nakrywkowym oraz oceniano w mikroskopie świetlnym. Preparaty klasyfikowano wg skali Nelsona (tab. I) (3). Za prawidłowy obraz cytologii złuszczeniowej spojówki uznawano stopnie 0 lub 1.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej uzyskanych wyników użyto nieparametrycznego testu Friedmana, a jako testu post-hoc testu kolejności par Wilcozona – w celu porównania wyników badań w czasie chemioterapii – oraz nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa, a jako testu post-hoc testu Manna-Whitney’a – w celu porównania między sobą poszczególnych schematów leczenia.

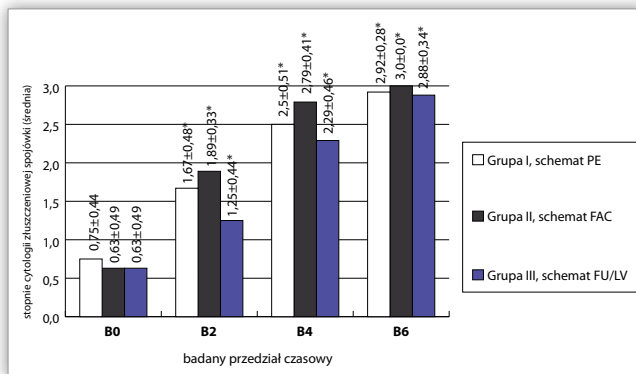
Za istotne statystycznie uznano te wyniki, dla których $p < 0,05$. Ze względu na małe liczebności grup wskaźników nie podawano w procentach, lecz pozostawiono w postaci frakcji (frakcja 1,0 odpowiada 100%).

Wyniki

Średni wiek badanych chorych nie różnił się istotnie i wynosił: w grupie I – $58,7 \pm 8,83$ roku, w grupie II – $54,8 \pm 7,70$ roku, w grupie III – $59,6 \pm 7,74$ roku; $p > 0,05$.

Biorąc pod uwagę średnie wartości uzyskanych wyników cytologii spojówki, ocenianych wg skali Nelsona, stwierdzono istotne zmiany stanu nabłonka i komórek kubkowych we wszystkich badanych grupach na każdym etapie badania w porównaniu z okresem przed chemioterapią ($p < 0,001$) (ryc. 1.).

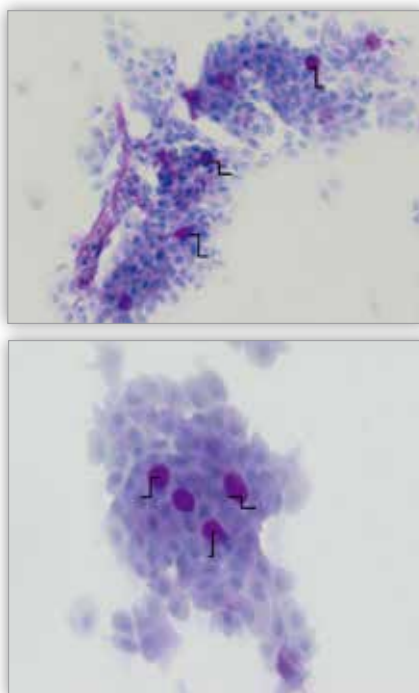
W badaniu wstępnym wykonanym przed chemioterapią (B0) u wszystkich chorych obserwowano prawidłowy stan nabłonka oraz komórek kubkowych spojówki (odpowiadający stopniom 0 lub 1 wg Nelsona) (tab. II, ryc. 2a., b.). Kolejne badania uwiarykowały, że stan nabłonka stopniowo ulegał niekorzystnym zmianom morfologicznym. Nabłonek gruczołowy ulegał metaplastyce w kierunku nabłonka płaskiego rogowaciejącego. Prawidłowe i układające się w pokłady komórki nabłonka gruczołowego przeobrażały się z małych, okrągłych, ściśle do siebie przylegających, z dużym jądrem i stosunkiem jądra do cytoplazmy – 1: 2 (ryc. 2a., b.) w duże, wielokątne z małym jądrem i stosunkiem jądra do cytoplazmy – 1: 6 (ryc. 2c., d.).



* różnica istotna statystycznie w badanej grupie/ statistically significant differences in examined group

Ryc. 1. Zmiany stanu nabłonka i komórek kubkowych spojówki u chorych leczonych wg różnych schematów chemioterapii (oceniane wg klasyfikacji Nelsona).

Fig. 1. Alterations of conjunctival epithelium and goblet cells in patients treated with different chemotherapy scheme classified with Nelson's scale.



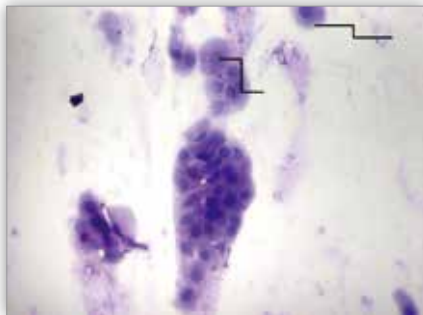
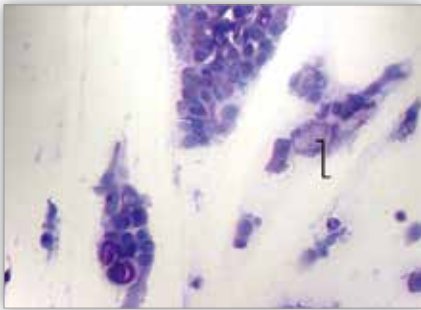
Ryc. 2a. Cytologia złuszczeniowa spojówki u badanych chorych oceniana wg klasyfikacji Nelsona, barwienie: H+PAS – stopień 0, powiększenie 100x i 200x.

Fig. 2a. Conjunctival exfoliative cytology from examined patients classified with Nelson's classification, stained with H+ PAS – 0-degree, magnification 100x and 200x.

Badane grupy/ Treated groups	Częstość występowania nieprawidłowych wartości cytologii złuszczeniowej spojówki w trakcie chemioterapii (liczba oczu n = 24 i frakcja*)/ Abnormal results of exfoliative conjunctival cytology during chemotherapy (eyes n = 24 and fraction*)			
	Terminy badań/ Examinations			
	B0	B2	B4	B6
Grupa I/ Group I	0	16 (0,66)	24 (1,00)	24 (1,00)
Grupa II/ Group II	0	21 (0,87)	24 (1,00)	24 (1,00)
Grupa III/ Group III	0	6 (0,25)	24 (1,00)	24 (1,00)

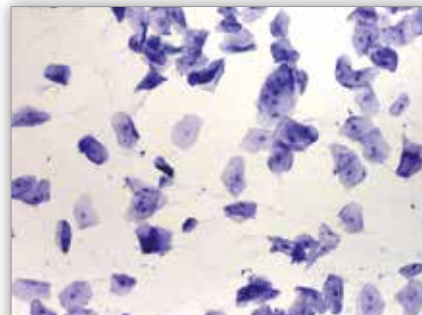
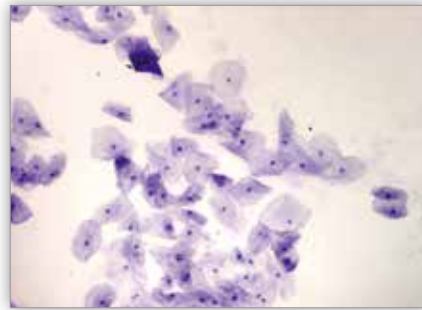
* Ze względu na małe liczebności grup wskaźników nie podawano w %, lecz pozostawiono w postaci frakcji (frakcja 1,0 odpowiada 100%)/ Because of small number of patients in groups results are in fraction, not in %. (fraction 1,0 is equal with 100%)

Tab. II. Częstość występowania zaburzeń morfologii nabłonka i komórek kubkowych spojówki przed chemioterapią i w trakcie chemioterapii.
Tab. II. Incidence of conjunctival epithelium and goblet cells alterations before and during chemotherapy.



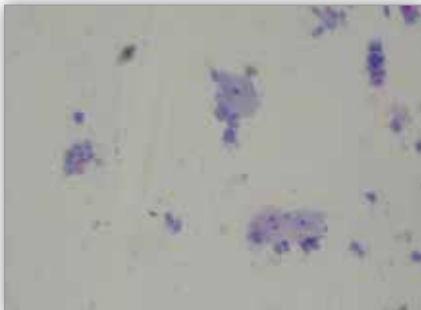
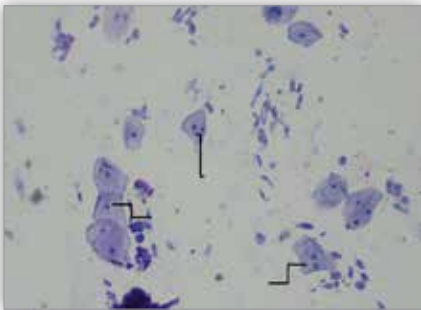
Ryc. 2b. Cytologia złuszczeniowa spojówki u badanych chorych oceniana wg klasyfikacji Nelsona, barwienie: H+PAS – stopień 1., powiększenie 200x.

Fig. 2b. Conjunctival exfoliative cytology from examined patients classified with Nelson's classification, stained with H+ PAS – degree 1, magnification 200x.



Ryc. 2d. Cytologia złuszczeniowa spojówki u badanych chorych oceniana wg klasyfikacji Nelsona, barwienie: H+PAS – stopień 3., powiększenie 200x.

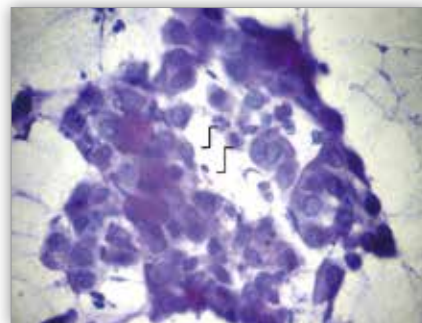
Fig. 2d. Conjunctival exfoliative cytology from examined patients classified with Nelson's classification, stained with H+ PAS – degree 3, magnification 200x.



Ryc. 2c. Cytologia złuszczeniowa spojówki u badanych chorych oceniana wg klasyfikacji Nelsona, barwienie: H+PAS – stopień 2., powiększenie 200x.

Fig. 2c. Conjunctival exfoliative cytology from examined patients classified with Nelson's classification, stained with H+ PAS – degree 2, magnification 200x.

Obserwowano także rozluźnienie układu komórek i stopniowe zmniejszanie się liczby komórek kubkowych (ryc. 2c., d.). Po ostatnim – 6. – cyklu chemioterapii obserwowano już w większości preparatów cytologicznych tylko nabłonek płaski, nie stwierdzono obecności komórek kubkowych (stopień 3. wg Nelsona) (ryc. 2d.). Ponadto w niektórych preparatach wykazano



Ryc. 2e. Cytologia złuszczeniowa spojówki u badanych chorych oceniana wg klasyfikacji Nelsona, barwienie: H+PAS – obecność granulocytów obojętnochłonnych w preparacie (strzałki), powiększenie 200x.

Fig. 2e. Conjunctival exfoliative cytology from examined patients classified with Nelson's classification, stained with H+ PAS – in the smear neutrophils are present (arrows), magnification 200x.

obecność komórek napływowych, w tym głównie granulocytów obojętnochłonnych (ryc. 2e.).

Stwierdzono, że w późniejszych cyklach leczenia (od 4. cyklu) niezależnie od przyjętego schematu u wszystkich chorych (frakcja 1,00) morfologia nabłonka i komórek kubkowych spojówki była nieprawidłowa (stopnie 2. i 3. wg Nelsona) (tab. II).

Porównując schematy chemioterapii, wykazano, że w późniejszych cyklach leczenia wszystkie wpłynęły na występowanie metaplastji płaskonabłonkowej spojówki w podobny sposób.

Omówienie

Wiadomo, że mechanizm działania chemioterapeutyków jest wielokierunkowy. Opiera się on na hamowaniu podziałów

komórkowych na drodze uszkodzenia DNA jądra i apoptozy komórki nowotworowej (2). Z uwagi na antyproliferacyjny charakter cytostatyków powikłania po ich przyjmowaniu dotyczą w głównej mierze tkanek składających się z komórek, które szybko się dzielą. W wielu pracach udowodniono, że im podziały komórki są częstsze, tym tkanka jest bardziej wrażliwa na chemioterapię oraz na jej działania uboczne (1, 2). Istnieje wiele powikłań leczenia cytostatykami i – w zależności od zastosowanego schematu – mogą one dotyczyć większości narządów lub układów, a w szczególności przewodu pokarmowego, układu nerwowego czy szpiku kostnego (1, 2). Niektórzy autorzy uważają, że niewystępowanie powikłań po chemioterapii może sugerować nieskuteczność leczenia i/lub wskazywać, że użyto zbyt niskich dawek leków (4).

W piśmiennictwie podnoszony jest problem niekorzystnego oddziaływania terapii przeciwnowotworowej na narząd wzroku, chociaż – jak się często podkreśla – objawy te nie są wiodącymi powikłaniami chemioterapii (5, 6).

Spośród najczęściej występujących powikłań ocznych opisyje się występowanie: przejściowych zaburzeń ostrości wzroku, zespołu suchego oka, wzmożonej skłonności do miejscowych infekcji, zaćmy polekowej, odkładania się złogów leków w siatkówce, neuropatii nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia barw, zawężenia pola widzenia (5–8).

Ze względu na szczególnie intensywne działanie cytostatyków na populację szybko dzielących się komórek można oczekiwać, że w narządzie wzroku to komórki nabłonka powierzchni oka (spojówki, rogówki), gruczołu łzowego i dróg odprowadzających łzy będą w głównej mierze narażone na szkodliwe działanie chemioterapii. Tę zależność w pełni potwierdziły nasze badania.

Stwierdzono, że po kolejnych cyklach chemioterapii stan nabłonka spojówki stopniowo ulegał niekorzystnym zmianom metaplastycznym – z typowego nabłonka gruczołowego do nabłonka płaskiego rogowaciejącego. Proces ten określa się mianem metaplastacji płaskonabłonkowej, zgodnie z definicją oznacza to, że pojawiły się komórki odmienne czynnościowo i anatomicznie od tych, które występują fizjologicznie w danej tkance. Jest to stan, w którym komórki zmieniły swój pierwotny, dojrzały typ zróżnicowania (w badanym materiale nabłonek gruczołowy spojówki) na inny, również dojrzały (w badanym materiale nabłonek płaski) w odpowiedzi adaptacyjnej na długotrwałe podrażnienie, patogen lub karcynogen.

Chociaż powszechnie wiadomo, że cytostatyki niekorzystnie oddziałują na nabłonek wielu narządów, w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat ich wpływu na stan nabłonka spojówki. Turacli i Arici opisywali, że w wyniku stosowania kropli przeciwjaskrowych dochodzi do powstania metaplastacji płaskonabłonkowej spojówki (9, 10). Także inni badacze wykazali, że u chorych przyjmujących doustnie karbamazepinę występuje metaplastacja komórek nabłonka spojówki oraz zmniejszenie liczby komórek kubkowych (11). W jeszcze innych doniesieniach udowodniono, że po zabiegach przeciwjaskrowych połączonych z podspojówkowym podaniem fluorouracylu dochodziło do powstania metaplastacji komórek nabłonka i ich atypii (12, 13).

Spostrzeżenia te przemawiają za teorią, że zmiany w nabłonku spojówki w trakcie chemioterapii wynikają z bezpośred-

niego toksycznego działania cytostatyków przenikających do filmu łzowego. Fakt ten dodatkowo tłumaczy nasilanie się zmian w spojówce wraz z czasem trwania leczenia przeciwnowotworowego. W efekcie tak znaczne uszkodzenie morfologiczne nabłonka i komórek kubkowych prowadzi do upośledzenia funkcji wydzielniczej nabłonków oraz do zmniejszenia wydzielania fazy wodnej i mucynowej płynu łzowego. Konsekwencją ww. zmian jest powstanie zespołu suchego oka (ZSO).

Powszechnie wiadomo, że metaplastacja płaskonabłonkowa spojówki, zmniejszenie się liczby komórek kubkowych oraz obecność granulocytów obojętnochłonnych są opisywane jako typowy obraz towarzyszący ZSO w przebiegu chorób o podłożu zapalnym, np. zespołu Sjögrena, twardziny układowej czy reumatoidalnego zapalenia stawów (10–12, 14). Udowodniono, że w tych przypadkach obecność komórek napływowych jest czułym markerem aktywności procesu zapalnego (12).

Należy zwrócić uwagę, że w badanym przez nas materiale w wielu preparatach cytologii złuszczeniowej również pojawiały się elementy napływowe, głównie granulocyty obojętnochłonne. Co ciekawe, ich obecność nie jest uwzględniana w powszechnie stosowanej klasyfikacji Nelsona. Można sądzić, że wzrost liczby neutrofilii, które są markerami zapalenia, może mieć związek z obniżeniem aktywności przeciwdrobnoustrojowej łez w trakcie chemioterapii. Jak wykazano w innej naszej pracy, w trakcie leczenia cytostatykami dochodzi do znacznego obniżenia aktywności lizozymu we łzach, może się to wiązać z występowaniem częstych infekcji powierzchni oka (15).

Podsumowując, z uwagi na to, że wykazane zmiany, które zachodzą na powierzchni oka podczas chemioterapii, mają niekorzystny wpływ na narząd wzroku, pacjenci leczeni cytostatykami powinni podlegać stałej kontroli okulistycznej.

Wnioski

1. Chemioterapia indukuje powstanie w nabłonku spojówki zmian o charakterze metaplastacji płaskonabłonkowej oraz zanik komórek kubkowych.
2. Wykazane nieprawidłowości powierzchni oka nasilają się wraz z czasem trwania leczenia i nie zależą od rodzaju stosowanej chemioterapii.
3. Zmiany w morfologii powierzchni oka sugerują konieczność stałych konsultacji okulistycznych pacjentów poddanych chemioterapii.

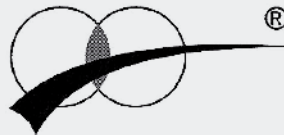
Piśmiennictwo:

1. Krzakowski M.: *Onkologia kliniczna*. Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2006: 164–178.
2. Kordek R., Jassem J., Krzakowski M.: *Onkologia*. Via Medica, Gdańsk 2006: 60–68, 72–79.
3. Nelson J., Wright J.: *Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease*. Arch. Ophthalmol. 1984; 102: 1049–1055.
4. Peters B.: *An overview of chemotherapy toxicities*. Top. Hosp. Pharm. Manage. 1994; 14 (2): 59–88.
5. Al-Tweigeri T., Nabholtz J., Mackey J.: *Ocular toxicity and cancer chemotherapy – a review*. Cancer 1996; 78(7): 1359–1373.
6. Imperia P., Lazarus H., Lass J.: *Ocular complications of systemic cancer chemotherapy*. Surv. Ophthalmol. 1989; 34: 209–230.
7. Fraunfelder F., Meyer S.: *Ocular toxicity of antineoplastic agents*. Am. Acad. Ophthalmol. 1983; 90(1): 1–3.

8. Albert D., Wong V., Henderson E.: *Ocular complications of vincristine therapy*. Arch. Ophthalmol. 1967; 78: 709–713.
9. Turacli E., Budak K., Kaur A., Mizrak B., Ekinci C.: *The effect of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology*. Int. Ophthalmol. 1997, 21: 27–33.
10. Arici M., Arici D., Topalkara A.: *Adverse effects of topical anti-glaucoma drugs on the ocular surface*. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2000; 28: 113–117.
11. Singh R., Joseph A., Umapathy T.: *Impression cytology of the ocular surface*. Brit. J. Ophthalmol. 1989; 12: 1655–1661.
12. Marner K.: *Snake-like appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratoconjunctivitis sicca*. Acta Ophthalmol. Copen. 1980; 58: 849–853.
13. Wojtulewicz M., Rękas M., Wierzbowska J.: *Podspojówkowe podanie 5-fluorouracylu po sklerectomii głębokiej – wskazania, powikłania i ocena skuteczności*. Klin. Oczna 2005; 107(4-6): 232–235.
14. Oziębło-Kupczyk M., Średzińska-Kita D., Kita K. i wsp.: *Cytologia impresyjna w zespole suchego oka w przebiegu wybranych chorób reumatologicznych*. Klin. Oczna 2006; 10(12): 420–425.
15. Wojciechowska K., Jurowski P., Więckowska-Szakiel M., Różalska B.: *Ocena wpływu systemowej chemioterapii stosowanej w leczeniu raka sutki na aktywność lizozymu zawartego we łzach – doniesienie wstępne*. Klin. Oczna 2012; 114(1): 33–37.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2012 r. (1429)
Zakwalifikowano do druku 10.03.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Katarzyna Wojciechowska
ul. Janosika 79
92-102 Łódź
e-mail: kasia2w@poczta.onet.pl



OCU SERVICE

4. KURS „ELEKTROFIZJOLOGIA PRAKTYCZNA NARZĄDU WZROKU” POZNAŃ, 22–23 LISTOPADA 2013

**PATRONAT NAUKOWY – SEKCJA ELEKTROFIZJOLOGII I NEUROOKULISTYKI
POLSKIEGO TOWARZYSTWA OKULISTYCZNEGO**

**Kierownik naukowy
dr med. Jadwiga Bernardczyk-Meller**

**Wykładowcy
prof. dr hab. W. Lubiński,
prof. dr hab. M. Krawczyński,
dr hab. D. Pojda-Wilczek,
dr med. I. Kulińska-Niedziela,
dr med. M. Pawlak,
dr inż. M. Ludwiczak**

**NOWOŚĆ – ZAJĘCIA PRAKTYCZNE – WYKONYWANIE BADAŃ
ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH**

Uczestnicy kursu otrzymają punkty edukacyjne.
Ze względu na część warsztatową kursu liczba miejsc jest ograniczona.

Rejestracja on-line i informacje: www.ocuservice.com