



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.661>

## **Зрительные нарушения при лечении злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: обзор литературы и практические рекомендации для онкогинекологов**

Е.А. Чуйкова<sup>1</sup>, О.А. Одинцова<sup>2</sup>, Д.В. Скалозуб<sup>2</sup>, А.Г. Антонюк<sup>2</sup>, А.А. Кабартай<sup>3</sup>,  
А.Н. Нурмаматова<sup>4</sup>, Р.М. Азимов<sup>4</sup>, П.А. Снатенкова<sup>4</sup>, А.А. Силантьев<sup>4</sup>, С.Р. Осина<sup>4</sup>,  
Д.С. Минасян<sup>2</sup>, С.А. Лашевич<sup>2</sup>, И.А. Исаева<sup>2</sup>, Е.А. Рухлядьева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Меир»; Израиль, 44281 Кфар-Саба, ул. Черниховски, д. 59;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова»;

Россия, 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 610027 Киров, ул. Карла Маркса, д. 112

*Для контактов: Елизавета Андреевна Чуйкова, e-mail: [cujkova01@gmail.com](mailto:cujkova01@gmail.com)*

### **Резюме**

С внедрением в клиническую практику новых противоопухолевых агентов – таргетной терапии, иммунотерапии, эндокринных препаратов офтальмологическая токсичность приобретает все большее значение. Женщины с опухолями репродуктивной системы, включая рак яичников, эндометрия и шейки матки, все чаще получают терапию, ассоциированную с потенциальными зрительными нарушениями. В настоящем обзоре систематизированы данные о глазных побочных эффектах, связанных с основными классами противоопухолевых средств, применяемых в онкогинекологии: ингибиторами BRAF (англ. V-Rafproto-oncogene, serine/threoninekinase; прототоонкоген В-раф, серин/треонин-киназа),

---

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

МЕК (англ. mitogen-activated protein kinase kinase; митоген-активируемая протеинкиназа киназа), ингибиторами иммунных контрольных точек (англ. immune check point inhibitors; ICIs), включая PD-1 (англ. programmed cell death protein 1; белок программируемой клеточной гибели 1), PD-L1 (англ. programmed cell death-ligand 1; лиганд программируемой клеточной гибели 1), CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; цитотоксический антиген-4 Т-лимфоцитов), антиангиогенными средствами, воздействующими на VEGF (англ. vascular endothelial growth factor; фактор роста эндотелия сосудов) и VEGFR (англ. vascular endothelial growth factor receptor; рецептор фактора роста эндотелия сосудов), а также с использованием SERM (англ. selective estrogen receptor modulators; селективные модуляторы рецепторов эстрогена), ингибиторов ароматазы и PARP (англ. poly(ADP-ribose) polymerase; поли(АДФ-рибоза)полимераза)-ингибиторов. Особое внимание уделено наиболее распространенным и клинически значимым нарушениям, таким как увеит, кератит, синдром сухого глаза, макулярный отек, ретинопатия, неврит зрительного нерва, а также редким, но тяжелым осложнениям, включая окклюзию вен сетчатки и отслойку сетчатки. Представлены дифференцированные подходы к диагностике и ведению офтальмотоксичности в зависимости от конкретного класса препаратов. Подчеркнута необходимость междисциплинарного взаимодействия между онкологом, акушером-гинекологом и офтальмологом для своевременного выявления и коррекции зрительных нарушений. Предложены практические рекомендации по скринингу, мониторингу и ведению пациенток с риском офтальмологических осложнений. Статья направлена на повышение осведомленности онкогинекологов о значении офтальмотоксичности и оптимизацию клинического маршрута пациенток.

**Ключевые слова:** онкогинекология, таргетная терапия, иммунотерапия, зрительные нарушения, офтальмологические осложнения, злокачественные опухоли репродуктивной системы

**Для цитирования:** Чуйкова Е.А., Одинцова О.А., Скалозуб Д.В., Антонюк А.Г., Кабартай А.А., Нурмаматова А.Н., Азимов Р.М., Снатенкова П.А., Силантьев А.А., Осина С.Р., Минасян Д.С., Лашевич С.А., Исаева И.А., Рухлядьева Е.А. Зрительные нарушения при лечении злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: обзор литературы и практические рекомендации для онкогинекологов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.661>.

# **Visual impairments associated with the treatment of malignant tumors of the female reproductive system: a literature review and practical recommendations for oncogynecologists**

Yelyzaveta A. Chuikova<sup>1</sup>, Olga A. Odintsova<sup>2</sup>, Dmitriy V. Skalozub<sup>2</sup>, Artem G. Antonyuk<sup>2</sup>, Anzor A. Kabartai<sup>3</sup>, Azema N. Nurmatova<sup>4</sup>, Rasim M. Azimov<sup>4</sup>, Polina A. Snatenkova<sup>4</sup>, Aleksey A. Silantyev<sup>4</sup>, Sofya R. Osina<sup>4</sup>, David S. Minasyan<sup>2</sup>, Sofya A. Lashevich<sup>2</sup>, Inna A. Isaeva<sup>2</sup>, Ekaterina A. Rukhlyadyeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Meir Medical Center, Clalit Health Services; 59 Tchernichovsky Str., Kfar Saba 44281, Israel;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

<sup>3</sup>Berbekov Kabardino-Balkarian State University; 173 Chernyshevsky Str., Nalchik 360004, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Uuniversity), Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

<sup>5</sup>Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

112 Karl Marx Str., Kirov 610027, Russia

*Corresponding author: Yelyzaveta A. Chuikova, e-mail: [cujkova01@gmail.com](mailto:cujkova01@gmail.com)*

## **Abstract**

Ophthalmotoxicity has become increasingly relevant upon introduction of novel anticancer agents – targeted therapies, immunotherapies, and endocrine treatments. Women with malignancies of the reproductive system, including ovarian, endometrial, and cervical cancers have been receiving treatments associated with potential visual impairments more frequently. This review consolidates the data on ocular adverse events associated with key drug classes used in gynecologic oncology: BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) inhibitors, MEK inhibitors (mitogen-activated protein kinase kinase) inhibitors, immune checkpoint inhibitors (ICIs), including PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), and CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), antiangiogenic agents targeting VEGF (vascular endothelial growth factor) and VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), as well as selective estrogen receptor modulators (SERMs), aromatase inhibitors, and PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) inhibitors. Particular attention is paid to the most common and clinically significant toxicities, including uveitis, keratitis, dry eye syndrome, macular edema, retinopathy, optic neuritis, and rarer but severe complications such as retinal vein occlusion and retinal detachment. In addition, it also presents differentiated approaches to diagnosing and managing ophthalmic toxicity related to the specific drug class. The importance of multidisciplinary collaboration between oncologists, gynecologists, and ophthalmologists is emphasized to ensure

timely identification and management of visual impairments. Practical recommendations are provided for screening, monitoring, and managing patients at risk of ocular complications, including referral algorithms and treatment modification strategies. The article aims to increase awareness among gynecologic oncologists regarding ocular toxicity and optimize the clinical management of affected patients.

**Keywords:** oncogynecology, targeted therapy, immunotherapy, visual disturbances, ophthalmic complications, malignant tumors of reproductive system

**For citation:** Chuikova Y.A., Odintsova O.A., Skalozub D.V., Antonyuk A.G., Kabartai A.A., Nurmamatova A.N., Azimov R.M., Snatenkova P.A., Silantyev A.A., Osina S.R., Minasyan D.S., Lashevich S.A., Isaeva I.A., Rukhlyadyeva E.A. Visual impairments associated with the treatment of malignant tumors of the female reproductive system: a literature review and practical recommendations for oncogynecologists. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.661>.

Основные моменты	Highlights
<b>Что уже известно об этой теме?</b>	<b>What is already known about this subject?</b>
Таргетная терапия и иммунотерапия значительно улучшили выживаемость пациенток с гинекологическими злокачественными новообразованиями, но их системная токсичность, включая офтальмологические осложнения, остается недостаточно изученной в клинической практике онкогинекологов.	Targeted therapy and immunotherapy have significantly improved survival rates in patients with gynecologic malignancies; however, their systemic toxicity, including ophthalmologic complications, remains insufficiently studied in clinical gynecologic oncology practice.
Отдельные классы противоопухолевых препаратов, включая ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), митоген-активируемой протеинкиназы (MEK), серин/треонин-протеинкиназы BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) и поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), ассоциированы с риском развития зрительных нарушений: увеита, ретинопатии, сухости глаз и окклюзии сосудов сетчатки.	Certain classes of anticancer agents, including inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF), mitogen-activated protein kinase (MEK), B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase (BRAF), and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), are associated with a risk of visual impairments such as uveitis, retinopathy, dry eye syndrome, and retinal vascular occlusion.
Офтальмотоксичность противоопухолевой терапии чаще изучалась в контексте лечения меланомы и рака легкого, в то время как акушеры-гинекологи редко получают систематизированные рекомендации по диагностике и ведению офтальмологических побочных эффектов.	Ophthalmic toxicity related to anticancer therapy has been more extensively studied in the context of melanoma and lung cancer, whereas gynecologic oncologists rarely receive systematic recommendations on the diagnosis and management of ocular adverse effects.
<b>Что нового дает статья?</b>	<b>What are the new findings?</b>
Определены противоопухолевые препараты, наиболее часто вызывающие офтальмотоксичность у пациенток с гинекологическим раком: ингибиторы иммунных контрольных точек (ICIs), ингибиторы MEK, BRAF, VEGF, а также гормональные и таргетные средства.	The anticancer agents most frequently associated with ophthalmic toxicity in patients with gynecologic cancers have been identified: immune checkpoint inhibitors (ICIs), MEK inhibitors, BRAF inhibitors, VEGF inhibitors, as well as hormonal and targeted therapies.

Систематизированы типы зрительных нарушений, включая увеит, макулярный отек, ретинопатию, окклюзию вен сетчатки, воспаления орбиты и неврит зрительного нерва, возникающие при терапии рака шейки матки, эндометрия и яичников.	The types of visual impairments associated with the treatment of cervical, endometrial, and ovarian cancers have been systematized, including uveitis, macular edema, retinopathy, retinal vein occlusion, orbital inflammation, and optic neuritis.
Выделены офтальмологические симптомы, требующие срочного вмешательства и пересмотра терапии с уточнением, какие препараты подлежат отмене, временной приостановке или могут быть продолжены при развитии офтальмотоксичности.	Ophthalmologic symptoms requiring urgent intervention and treatment modification have been identified, specifying which drugs should be discontinued, temporarily paused, or can be continued in the presence of ocular toxicity.
<b>Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?</b>	<b>How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?</b>
Идентифицированы препараты с наибольшим риском офтальмологической токсичности у пациенток с гинекологическими опухолями, что позволяет онкогинекологам заранее учитывать этот риск при выборе терапии.	Drugs with the highest risk of ophthalmic toxicity in patients with gynecologic malignancies have been identified, enabling gynecologic oncologists to anticipate and account for this risk upon therapy selection.
Сформулированы четкие критерии для отмены, временного прекращения или продолжения лечения при развитии зрительных нарушений, упрощая принятие клинических решений.	Clear criteria have been established for discontinuation, temporary suspension, or continuation of treatment in the event of visual impairments, thereby facilitating clinical decision-making.

## Введение / Introduction

За последние годы парадигма системного лечения злокачественных новообразований (ЗНО) существенно изменилась. Традиционно химиотерапия являлась основой онкологической терапии, однако внедрение таргетных молекул и иммунотерапевтических агентов обозначило наступление новой эпохи в онкогинекологии. Эти инновационные подходы, одобренные для лечения опухолей шейки матки, яичников и эндометрия [1–3], обеспечили значимое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Вместе с тем, несмотря на предполагаемую селективность действия и более благоприятный профиль системной токсичности по сравнению с классической химиотерапией [4, 5], новые препараты демонстрируют широкий спектр нецелевых эффектов, нередко вовлекающих зрительный анализатор.

Актуальность проблемы офтальмологической токсичности на фоне онкотерапии подчеркивается современными клиническими рекомендациями, разработанными Американским обществом клинической онкологии (англ. American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Национальной комплексной онкологической сетью (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в которых представлены алгоритмы ведения таких осложнений [6, 7]. Препараты, модулирующие иммунный ответ и сигнальные пути опухолевого роста, способны индуцировать офтальмопатии различной степени тяжести – от обратимых функциональных нарушений до стойких структурных изменений, требующих специализированного вмешательства.

Особую настороженность должны вызывать случаи токсического поражения глаз у пациенток, получающих таргетную или иммунную терапию в рамках лечения ЗНО женской репродуктивной системы [8]. Для практикующего акушера-гинеколога знание спектра офтальмологической токсичности становится клинически значимым, поскольку именно этот специалист нередко первым сталкивается с жалобами пациенток, проходящих системную терапию. Игнорирование офтальмологических симптомов либо несвоевременное распознавание их связи с онкотерапией может привести к утрате зрения и снижению качества жизни на фоне успешно контролируемого основного заболевания.

Кроме того, в реальной клинической практике, особенно в регионах с ограниченным доступом к офтальмологической помощи, акушеры-гинекологи несут ответственность за комплексное ведение пациенток, включая оценку и направление при подозрении на осложнения со стороны глаз. Таким образом, повышение информированности акушеров-гинекологов о возможных офтальмологических побочных эффектах новых противоопухолевых препаратов является не только вопросом междисциплинарного взаимодействия, но и важным компонентом обеспечения безопасности и эффективности проводимой терапии.

Настоящий обзор посвящен анализу офтальмологической токсичности, возникающей при применении современных противоопухолевых препаратов, используемых в лечении ЗНО женской репродуктивной системы. В нем рассматриваются наиболее частые офтальмологические проявления, возможные механизмы их развития, методы профилактики и лечения, а также показания к неотложному направлению пациенток на консультацию офтальмолога.

## **Конъюгаты антитело-лекарственное средство / Antibody-drug conjugates**

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (англ. antibody-drug conjugates, ADCs) представляют собой инновационную форму противоопухолевой терапии, включающую специфически направленное моноклональное антитело, химически связанное с высокоэффективным цитотоксическим агентом [9]. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило 11 ADC для лечения различных злокачественных опухолей, включая 3 препарата, зарегистрированных для лечения ЗНО женской репродуктивной системы (тизотумаб ведотин, мирветуксимаб соравтанзин, фам-трастузумаб дерукстекан), а также 2 препарата, изначально разработанных для других целей, но прошедших клинические испытания при ЗНО женской репродуктивной системы (адо-

трастузумаб эмтанзин и сакитузумаб говитекан). Токсичность со стороны органов зрения при применении ADC варьирует в зависимости от молекулярных характеристик препарата, включая специфичность мишени, тип антитела, структуру химической связи и свойства цитотоксической нагрузки [10–12].

Несмотря на то что офтальмологические побочные эффекты встречаются часто, в большинстве случаев они имеют легкое течение и хорошо поддаются коррекции. Однако и врачи и пациенты должны осознавать необходимость немедленного обращения за офтальмологической помощью при появлении новых симптомов со стороны глаз, поскольку это может потребовать снижения дозы, временной отмены или полного прекращения терапии ADC. Ранняя диагностика и начало поддерживающего лечения существенно снижают риск серьезных осложнений.

Тизотумаб ведотин – ADC, нацеленное на тканевой фактор, после связывания с которым происходит интернализация и высвобождение монометилауристатина E, нарушающего динамику микротрубочек, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [11]. Препарат получил полное одобрение FDA в апреле 2024 г. для лечения рецидивирующего или персистирующего рака шейки матки, прогрессирующего на фоне или после химиотерапии [11]. В исследовании innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 офтальмологическая токсичность была зарегистрирована примерно у 50 % пациентов, преимущественно в виде конъюнктивита (26 %), сухости глаз (23 %) и кератита (11 %) [11]. Все участники получали стандартную офтальмологическую профилактику: стероидные капли до и после инфузии, сосудосуживающие средства перед введением препарата, безконсервантные слезозаменители и отказ от контактных линз. Несмотря на это, у 2 (2 %) пациентов развились офтальмологические осложнения III степени тяжести, включая язвенный кератит, и одному из них потребовалась кератопластика. Среднее время до появления первых симптомов составило 1,4 месяца (межквартильный размах (англ. interquartile range, IQR) = 0,7–2,0), а разрешение симптомов наступало в среднем через 0,7 месяца (IQR = 0,3–1,6) [11].

В III фазе рандомизированного исследования, сравнивающего тизотумаб ведотин с химиотерапией по выбору врача, офтальмологическая токсичность отмечалась у 50,4 % пациенток, при этом у 3,2 % она достигала  $\geq$  III степени тяжести. Наиболее частыми симптомами были конъюнктивит (30,4 %), кератит (15,6 %) и сухость глаз (13,2 %); 5,6 % больных прекратили лечение из-за офтальмологических осложнений [13]. Во II фазе комбинированного применения тизотумаба ведотина с карбоплатином, пембролизумабом или бевацизумабом офтальмологические побочные эффекты  $\geq$  III степени встречались редко (у 6,1 %), причем язвенный кератит развивался только в группе, в которой больные

принимали тизотумаб ведотин + карбоплатин [14]. В суммарном анализе клинических исследований тяжелые глазные осложнения III степени наблюдались у 3,8 % пациентов, включая язвенный кератит (у 3,2 %), что обосновывает включение обязательного офтальмологического мониторинга в протоколы лечения данным ADC [15].

Мирветуксимаб соравтанзин – ADC, нацеленное на фолатный рецептор  $\alpha$ , содержит майтанзиноид 4, нарушающий полимеризацию тубулина [16, 17]. В марте 2024 г. препарат был одобрен FDA для терапии резистентного рака яичников с высокой экспрессией фолатного рецептора  $\alpha$  у пациенток, ранее получавших до трех линий лечения [12]. В исследовании SORAYA офтальмологические осложнения включали снижение остроты зрения (41 % всех степеней, 6 % – III степень), кератопатию (29 % – все степени, 8 % – III степень) и сухость глаз (25 %) [12]. Среднее время до появления симптомов составило 1,3 месяца для снижения зрения и 1,5 месяца для кератопатии. Несмотря на необходимость снижения дозы у 11 % пациенток, лечение было прекращено по причине офтальмологических осложнений менее чем в 1 % случаев. Язв роговицы, перфораций или стойких нарушений зрения не наблюдалось.

Сходные данные были получены в исследовании FORWARD 1 (III фаза), где помутнение зрения (42 %, 2,5 %  $\geq$  III степень) и кератопатия (32,5 %, 1,2 %  $\geq$  III степень) приводили к задержке или снижению дозы у 19,8 % пациенток [18]. В исследовании MIRASOL сообщалось о 56 % офтальмологических побочных эффектах, 14 % из которых были III степени тяжести [16].

До 40 % пациентов, получающих ADC, демонстрируют микроцистообразные изменения эпителия роговицы (англ. microcystic epithelial changes, MECs), характеризующиеся образованием сферических включений в эпителии, не окрашивающихся флуоресцеином. Эти изменения выявляются при обследовании с помощью щелевой лампы и сопровождаются сухостью глаз и изменениями рефракции. На ранних этапах терапии возможно развитие гиперметропии, позднее – миопии [8]. После прекращения лечения зрение, как правило, восстанавливается. Механизмы MECs до конца не изучены, но предполагается, что они связаны с апоптозом эпителиальных клеток под действием ADC с последующей регенерацией [19].

Специфического лечения MECs не существует; в большинстве случаев они регрессируют в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Тем не менее симптомы могут быть выраженными и вызывать значительный дискомфорт, требуя консультации офтальмолога. Синдром сухого глаза лечат слезозаменителями без консервантов (не менее 3 раз в сутки), при необходимости – офтальмологическими растворами циклоспорина, лифитграста или их эмульсиями. Блефарит корректируют с

помощью теплых компрессов и гигиены век. При увеите или конъюнктивите назначают кортикостероидные глазные капли. Контактные линзы не рекомендуются из-за риска адсорбции препарата на их поверхности, что может усугублять кератопатию; однако в отдельных случаях они могут использоваться под контролем офтальмолога. При выраженной кератопатии или значительном ухудшении зрения лечение ADC должно быть временно приостановлено или скорректировано по усмотрению онколога.

Базовое офтальмологическое обследование необходимо перед началом терапии для исключения исходной патологии роговицы. Пациенты должны быть информированы о возможных побочных эффектах, включая нарушения зрения и выраженную сухость глаз. Хотя большинство офтальмологических осложнений являются обратимыми, систематический мониторинг обязателен. FDA предписывает офтальмологическое обследование перед каждым циклом тизотумаба ведотина в течение первых 9 циклов и перед каждым вторым циклом терапии мирветуксимабом соравтанзином в течение первых 8 циклов, а также по клиническим показаниям [15, 20].

Для пациенток, получающих тизотумаб ведотин, необходимо закапывание сосудосуживающих капель непосредственно перед инфузией и кортикостероидных капель в течение 1–3 дней, начиная с момента введения препарата [15]. При лечении мирветуксимабом соравтанзином-гинкс рекомендованы стероидные глазные капли с 1-го по 8-й день каждого цикла: по одной капле в каждый глаз 6 раз в сутки в течение 5 дней (начиная за сутки до инфузии), затем 4 раза в день в течение следующих 4 дней [20]. В обоих случаях целесообразно применять слезозаменители без консервантов. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости выждать не менее 10 минут между применением лекарственных и увлажняющих капель.

Следует помнить, что местные стероидные препараты, применяемые для профилактики глазной токсичности (в частности, кортикостероидные глазные капли), могут индуцировать побочные эффекты, включая повышение внутриглазного давления (вплоть до развития стероидной глаукомы, угрожающей зрению у ~5 % пациенток при отсутствии своевременной коррекции) и катаракту. Поэтому рационально включать врача-офтальмолога в мультидисциплинарную команду, особенно при длительном лечении, распространенной опухоли или наличии предшествующей глазной патологии. Это особенно актуально в региональных учреждениях и онкогинекологических диспансерах, где организация офтальмологического сопровождения затруднена.

Некоторые другие ADC, используемые в терапии опухолей женской репродуктивной системы, реже вызывают офтальмологические осложнения и, как правило, не требуют систематического офтальмологического наблюдения. Так, адо-трастузумаб эмтанзин,

сочетающий трастузумаб и производное майтансина 1, соединенные нерасщепляемой тиозфирной связью, зарегистрирован FDA для лечения HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа)-позитивного метастатического рака молочной железы у ранее леченных пациенток [21]. Кроме того, была продемонстрирована стабилизация заболевания у 8 из 10 пациенток с раком яичников или эндометрия [21]. При этом офтальмологические побочные эффекты (усиленное слезотечение, сухость глаз, снижение зрения и конъюнктивит) возникали лишь в 3,9–4,5 % случаев [22].

Фам-трастузумаб дерукстекан, еще один HER2-направленный ADC, содержит гуманизированное антитело, конъюгированное с ингибитором топоизомеразы I (дерукстеканом) через расщепляемую тетрапептидную связь. Изначально одобренный для HER2-позитивного метастатического рака молочной железы [23], он получил расширенные показания после доказанной эффективности в рамках исследования DESTINY при опухолях с низким уровнем HER2-экспрессии, включая опухоли репродуктивного тракта. Исследование DESTINY-PanTumor02 (фаза II) включало пациенток с HER2-позитивным раком шейки матки, эндометрия и яичников, что открыло возможности применения препарата в онкогинекологической практике [24]. В апреле 2024 г. FDA выдало ускоренное одобрение фам-трастузумабу дерукстекан-nxki для терапии неоперабельных или метастатических HER2-позитивных солидных опухолей вне зависимости от органа происхождения. На фоне терапии офтальмологические побочные эффекты (сухость глаз, затуманенное зрение, снижение остроты зрения) наблюдались у 11 % пациентов, причем осложнения  $\geq$  III степени встречались у 0,4 % [25].

Сакитузумаб-говитекан, направленный против Trop-2 (англ. tumor-associated calcium signal transducer 2; трансдуктор кальциевого сигнала, ассоциированный с опухолью 2-го типа), гиперэкспрессируемого при многих ЗНО женской репродуктивной системы, представляет собой ADC, содержащий SN-38 – активный метаболит иринотекана, ингибирующий топоизомеразу I, связанный с гуманизированным антителом через расщепляемую связь [26]. Одобренный для терапии трижды негативного рака молочной железы и уротелиальной карциномы, данный препарат проходит клиническую валидацию и при рецидивирующем раке эндометрия с высокой экспрессией Trop-2 [26]. В рамках III фазы исследований (ASCENT и TROPHY-U-01) глазные побочные эффекты отмечались у 4–5 % пациенток [27, 28]. Учитывая увеличение доли Trop-2-позитивных форм эндометриоидной и серозной карциномы, внедрение сакитузумаба в практику онкогинекологов требует оценки офтальмологического профиля безопасности в реальной клинической практике.

**Таблица 1.** Частота офтальмологических осложнений при применении ADC у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы и практические рекомендации для акушеро-гинекологов.

**Table 1.** Incidence of ophthalmological complications associated with ADC use in patients with malignancies of the female reproductive system and practical recommendations for obstetrician-gynecologists.

Препарат (ADC) Drug (ADC)	Мишень Target	Показания (FDA/исследования) Indications (FDA/studies)	Офтальмотоксичность (основные проявления) Ocular toxicity (main manifestations)	Рекомендации для акушеро-гинекологов Recommendations for obstetrician-gynecologists
Тизотумаб ведотин Tisotumab vedotin	Тканевой фактор Tissue factor	Рецидив/персистенция рака шейки матки [11] Recurrent/persistent cervical cancer [11]	Конъюнктивит (30,4 %), кератит (15,6 %), сухость глаз (13,2 %) [13] Conjunctivitis (30.4 %), keratitis (15.6 %), dry eye (13.2 %) [13]	Обязательный осмотр перед каждым циклом (первые 9); профилактика каплями и охлаждением [15] Mandatory eye exam before each (first 9) cycle; prophylactic eye drops and cooling [15]
Мирветуксимаб соравтанзин Mirvetuximab soravtansine	Фолатный рецептор $\alpha$ Folate receptor $\alpha$	Платинорезистентный рак яичников [12] Platinum-resistant ovarian cancer [12]	Кератопатия (32,5 %), снижение зрения (42 %) [12, 18] Keratopathy (32.5 %), vision loss (42 %) [12, 18]	Осмотр перед каждым вторым циклом (первые 8); стероидные капли и слезозаменители [20] Eye exam before every second (first 8) cycle; steroid drops and preservative-free lubricants [20]
Фам-трастузумаб дерукстекан Fam-trastuzumab deruxtecan	HER2	HER2 + опухоли любой локализации [24] HER2 + solid tumors [24]	Сухость глаз (11 %), снижение зрения (4,9 %) [25] Dry eye (11 %), decreased visual acuity (4.9 %) [25]	Информировать пациенток; наблюдение при появлении симптомов [25] Patient education; monitor if symptoms develop [25]
Адо-трастузумаб	HER2	HER2 + рак молочной	Слезотечение, сухость	Мониторинг при

ЭМТАНЗИН  Ado-trastuzumab emtansine		железы; испытания при раке яичников/эндометрия [21] HER2 + breast cancer; investigated in ovarian/endometrial cancer [21]	глаз, конъюнктивит (до 4,5 %) [22]  Tearing, dry eye, conjunctivitis (up to 4.5 %) [22]	наличии жалоб; глазные симптомы редки [22] Monitor if complaints arise; ocular symptoms are rare [22]
Сацитузумаб-говитекан  Sacituzumab-govitecan	Trop-2	TNBC, уротелиальная карцинома; испытания при раке эндометрия [26]  TNBC, urothelial carcinoma; trials in endometrial cancer [26]	Офтальмотоксичность в 4–5 % [27, 28]  Ocular toxicity in 4–5 % [27, 28]	При длительном применении – офтальмолог по показаниям [27, 28] Long-term use: ophthalmologic evaluation as needed [27, 28]

**Примечание:** ADC – конъюгат антитело-лекарственное средство; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; FR $\alpha$  – фолатный рецептор  $\alpha$ ; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; Trop-2 – трофобласт-антиген 2; TNBC – трижды негативный рак молочной железы.

**Note:** ADC – antibody-drug conjugate; FDA – US Food and Drug Administration; FR $\alpha$  – folate receptor alpha; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; Trop-2 – trophoblast cell-surface antigen 2; TNBC – triple-negative breast cancer.

### **Ингибиторы HER2: офтальмологические риски в практике онкогинеколога / HER2 inhibitors: ophthalmological risks in oncogynecologist's practice**

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (англ. human epidermal growth factor receptor 2; HER2), принадлежащий к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor HER/EGFR), включает 4 ключевых трансмембранных протеинкиназы: HER1/EGFR, HER2, HER3 и HER4 [29]. Эти молекулы играют центральную роль в регуляции пролиферации, выживания, дифференцировки и миграционной активности опухолевых клеток. Усиление экспрессии HER2 наблюдается приблизительно у 17–33 % пациенток с карциносаркомами, серозной карциномой эндометрия и эндометриоидным раком высокой степени злокачественности [30], что делает HER2 значимой терапевтической мишенью в онкогинекологии.

В настоящее время FDA одобрило ряд препаратов, нацеленных на HER2, преимущественно в контексте лечения HER2-положительного рака молочной железы. Среди них лапатиниб, трастузумаб, пертузумаб, нератиниб, маргетуксимаб, тукатиниб и фам-трастузумаб дерукстекан. В онкогинекологической практике комбинация карбоплатина, паклитаксела и трастузумаба рекомендована в качестве схемы первой линии для лечения HER2-положительной серозной карциномы тела матки стадий III–IV и HER2-положительной

карциносаркомы [31]. Таким образом, знание спектра возможной офтальмологической токсичности HER2-направленной терапии становится клинически значимым для акушера-гинеколога, особенно при длительном курсе системного лечения.

Среди препаратов с зарегистрированными офтальмологическими побочными эффектами – трастузумаб, пертузумаб и фам-трастузумаб дерукстекан. Напротив, лапатиниб, нератиниб, маргетуксимаб и тукатиниб в настоящий момент не ассоциированы с токсичностью для глаз ни в регистрационных исследованиях, ни в сообщениях FDA [32].

Трастузумаб, являющийся краеугольным камнем HER2-таргетной терапии, может вызывать офтальмологические побочные эффекты, включая сухость глаз, слезотечение (до 21 %), конъюнктивит (2,5 %), нечеткость зрения, кристаллическую кератопатию и даже изъязвления роговицы [9, 32, 33]. Кроме того, в систематическом обзоре O. Huillard с соавт. были выявлены редкие, но тяжелые поражения глазного дна, включая макулярную ишемию, отслойку сетчатки, внутрисетчаточные кровоизлияния, окклюзию вен и артерий сетчатки [9, 33–35].

Пертузумаб, другой ингибитор HER2, применяемый в комбинации с трастузумабом, также демонстрировал зрительную токсичность: в клинических испытаниях зафиксировано 14 % случаев повышенного слезотечения [36]. В литературе описаны как минимум 2 случая ухудшения зрения у пациенток китайского происхождения после терапии пертузумабом [37].

Крайне важно, чтобы онкогинекологи, назначающие HER2-направленную терапию, знали о возможных офтальмологических рисках и необходимости информирования пациенток. Особенно это касается ситуаций длительной терапии у пациенток с сохранным репродуктивным потенциалом, у которых ухудшение зрения может негативно сказаться не только на качестве жизни, но и на психоэмоциональном статусе и приверженности лечению. В ряде клинических случаев применялась терапия аутологичной сывороткой при трастузумаб-индуцированных изъязвлениях роговицы, что демонстрирует потенциал персонализированных лечебных стратегий при офтальмотоксичности [33].

В условиях, когда препараты HER2-направленного действия все чаще используются в терапии опухолей репродуктивной системы, а HER2-позитивные подтипы рака эндометрия и шейки матки выходят на передний план в онкогинекологической практике, офтальмологический мониторинг становится важным элементом комплексного подхода к лечению таких пациенток.

**Таблица 2.** Частота офтальмологических осложнений при применении ингибиторов HER2 и практические рекомендации для акушеров-гинекологов.

**Table 2.** Incidence of ophthalmological complications associated with HER2 inhibitors and practical recommendations for obstetrician-gynecologists.

<b>Препарат (ингибитор HER2) Drug (HER2 inhibitor)</b>	<b>Одобрение FDA / Применение в онкогинекологии FDA approval / Use in oncogynecology</b>	<b>Офтальмотоксичность (основные проявления) / Ocular toxicity (main manifestations)</b>	<b>Рекомендации для акушеров- гинекологов Recommendations for obstetrician- gynecologists</b>
Трастузумаб  Trastuzumab	HER2+ рак молочной железы; в онкогинекологии – серозная карцинома, карциносаркома [31]  HER2 + breast cancer; in gynecologic oncology – serous carcinoma, carcinosarcoma [31]	Сухость глаз, слезотечение (до 21 %), конъюнктивит (2,5 %), язвы роговицы, макулярная ишемия, отслойка сетчатки [9, 32–35]  Dry eye, tearing (up to 21 %), conjunctivitis (2.5 %), corneal ulcers, macular ischemia, retinal detachment [9, 32–35]	Информировать пациенток; при появлении симптомов направлять к офтальмологу  Inform patients; refer to ophthalmologist upon symptoms
Пертузумаб  Pertuzumab	HER2 + рак молочной железы; комбинированная терапия в онкогинекологии [31]  HER2 + breast cancer; combined therapy in gynecologic oncology [31]	Слезотечение (14 %), случаи ухудшения зрения [36, 37]  Tearing (14 %), reported cases of vision impairment [36, 37]	Учитывать возможные этнические различия; при длительной терапии – контроль офтальмолога Consider ethnic differences; monitor ophthalmologically during prolonged therapy
Фам-трастузумаб дерукстекан  Fam-trastuzumab deruxtecan	HER2 + солидные опухоли; исследуется при раке шейки матки, эндометрия и яичников [24]  HER2 + solid tumors; studied in cervical, endometrial, and ovarian cancer [24]	Сухость глаз (11 %), снижение остроты зрения (до 4,9 %) [25]  Dry eye (11 %), reduced visual acuity (up to 4.9 %) [25]	Проводить оценку зрения на старте и при жалобах  Vision assessment at baseline and upon complaints
Лапатиниб  Lapatinib	HER2 + рак молочной железы; офтальмотоксичность не зарегистрирована [31]  HER2 + breast cancer; no reported ocular toxicity [31]	Не зарегистрировано [31]  None reported [31]	Наблюдение по показаниям; не требует рутинного офтальмоконтроля  Monitor as needed; no routine ophthalmologic follow-up required
Нератиниб	HER2 + рак молочной	Не зарегистрировано	Наблюдение по

Neratinib	железы; офтальмотоксичность не зарегистрирована [31] HER2 + breast cancer; no reported ocular toxicity [31]	[31]  None reported [31]	показаниям; не требует рутинного офтальмоконтроля  Monitor as needed; no routine ophthalmologic follow-up required
Маргетуксимаб  Margetuximab	HER2 + рак молочной железы; офтальмотоксичность не зарегистрирована [31] HER2+ breast cancer; no reported ocular toxicity [31]	Не зарегистрировано [31]  None reported [31]	Наблюдение по показаниям; не требует рутинного офтальмоконтроля  Monitor as needed; no routine ophthalmologic follow-up required
Тукатиниб  Tucatinib	HER2 + рак молочной железы; офтальмотоксичность не зарегистрирована [31] HER2 + breast cancer; no reported ocular toxicity [31]	Не зарегистрировано [31]  None reported [31]	Наблюдение по показаниям; не требует рутинного офтальмоконтроля  Monitor as needed; no routine ophthalmologic follow-up required

**Примечание:** HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; FDA – Управление по контролю за качеством продуктов и лекарств США.

**Note:** HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; FDA – US Food and Drug Administration.

### **Ингибиторы тирозинкиназы при ALK-положительных опухолях: офтальмологические риски в клинической практике онкогинеколога / Tyrosine kinase inhibitors in ALK-positive tumors: ophthalmological risks in oncogynecological practice**

Ингибиторы киназы анапластической лимфомы (англ. anaplastic lymphoma kinase, ALK) представляют собой таргетные препараты, блокирующие активность тирозинкиназы, кодируемой химерными онкогенами с транслокацией ALK. Наиболее широко они применяются в терапии ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого [38], однако растет интерес к их использованию при других солидных опухолях, включая редкие случаи воспалительных миофибробластических опухолей матки, ассоциированных с ALK-перестройками [39]. Это делает ALK-ингибиторы потенциальным компонентом системного лечения у отдельных онкогинекологических пациенток.

К препаратам, одобренным FDA, относятся кризотиниб, алектиниб, бригаиниб, церитиниб и лорлатиниб [31]. Наиболее детально офтальмологическая токсичность описана

для кризотиниба, при применении которого зрительные расстройства отмечаются более чем у 60 % пациентов [40].

Клинически зрительная токсичность кризотиниба проявляется в виде фотофобии, световых вспышек, псевдоауры, кратковременного «послеизображения» (персистенции световых объектов), чаще всего возникающих в течение первой недели терапии. Визуальные феномены носят преходящий характер и длятся, как правило, менее одной минуты. Несмотря на доброкачественное течение у большинства больных, симптоматика может имитировать офтальмологические неотложные состояния, такие как разрывы или отслойка сетчатки. В связи с этим при появлении жалоб пациенты должны быть направлены на офтальмологическое обследование с обязательной оценкой состояния сетчатки и зрительного нерва.

Для онкогинеколога важно своевременно дифференцировать функциональные зрительные расстройства, связанные с приемом ALK-ингибитора, от жизнеугрожающих патологий глазного дна, особенно у пациенток с отягощенным офтальмологическим анамнезом. Наличие ALK-позитивных редких опухолей матки или яичников требует четкого взаимодействия между онкологом, офтальмологом и акушером-гинекологом, участвующим в подборе схем лечения и контроле их переносимости.

Терапевтических средств, направленных на купирование зрительных симптомов при приеме кризотиниба, в настоящее время не существует. Однако в большинстве случаев клинические проявления не требуют отмены препарата. При этом при развитии выраженного ухудшения зрения следует рассматривать вопрос о временной приостановке терапии и консультации мультидисциплинарной команды.

В отношении бригатиниба, другого ALK-ингибитора, актуальными являются критерии оценки токсичности согласно Общим критериям терминологии для нежелательных явлений (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0, где офтальмологические нарушения II–III степени требуют временной отмены препарата до регресса симптомов до степени I. В случае развития офтальмологической токсичности IV степени (например, стойкая потеря зрения), терапия должна быть полностью прекращена [41].

**Таблица 3.** Частота офтальмологических осложнений при применении ALK-ингибиторов и рекомендации для акушеров-гинекологов.

**Table 3.** Incidence of ophthalmological complications associated with ALK inhibitors and recommendations for obstetrician-gynecologists.

<b>Препарат (ALK-ингибитор)</b>	<b>Одобрение FDA / Потенциал в онкогинекологии</b>	<b>Офтальмотоксичность (основные проявления)</b>	<b>Рекомендации для акушеров-гинекологов /</b>
---------------------------------	--	--	--

Drug (ALK inhibitor)	FDA approval / Potential use in oncogynecology	Ocular toxicity (main manifestations)	Recommendations for obstetrician-gynecologists
Кризотиниб Crizotinib	ALK + НМРЛ; воспалительные миофибробластические опухоли матки (off- label) [38, 39] ALK + NSCLC; inflammatory myofibroblastic uterine tumors (off-label) [38, 39]	Фотофобия, вспышки, послеизображения (> 60 %) [40]  Photophobia, flashes, afterimages (> 60 %) [40]	Информировать пациентку; при появлении симптомов направить к офтальмологу, исключить отслойку сетчатки Inform patient; refer to ophthalmologist if symptoms occur; rule out retinal detachment
Бригатиниб Brigatinib	ALK + НМРЛ; возможно применение при редких ALK+ опухолях [31]  ALK + NSCLC; potential use in rare ALK+ tumors [31]	Рекомендации по СТСАЕ: при токсичности II–III ст. временная отмена, при IV ст. прекращение терапии [41] Follow CTCAE: grade II–III toxicity – temporary discontinuation; grade IV – permanent discontinuation [41]	Следовать СТСАЕ v5.0; отмена до регресса симптомов при II–III степени, прекращение при IV  Adhere to CTCAE v5.0; interrupt until symptoms regress (grade I), discontinue if grade IV
Алектиниб Alectinib	ALK + НМРЛ; офтальмологическая токсичность не описана подробно ALK + NSCLC; ocular toxicity not well described	Не зарегистрирована  No registered events	Наблюдение по показаниям  Monitor as needed
Церитиниб Ceritinib	ALK + НМРЛ; глазные побочные эффекты редки ALK + NSCLC; rare ocular side effects reported	Редкие случаи; данных недостаточно  Rare cases; insufficient data	Клинико- офтальмологическое наблюдение при жалобах Clinical-ophthalmologic follow-up if complaints arise
Лорлатиниб Lorlatinib	ALK + НМРЛ; профиль офтальмотоксичности ограничен  ALK + NSCLC; limited ocular safety data	Недостаточно данных  Insufficient data	Принцип индивидуального подхода; привлекать офтальмолога при подозрении на осложнения  Apply individualized approach; involve ophthalmologist if complications suspected

**Примечание:** ALK – киназа анапластической лимфомы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; СТСАЕ – Общие критерии терминологии для нежелательных явлений.

**Note:** ALK – anaplastic lymphoma kinase; NSCLC – non-small cell lung cancer; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

## **Ингибиторы BRAF: офтальмологическая токсичность в контексте онкогинекологической терапии / BRAF inhibitors: ophthalmic toxicity in the context of oncogynecological therapy**

Ингибиторы BRAF (англ. B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; В-изоформа гена быстро прогрессирующей фибросаркомы) представляют собой таргетные препараты, направленные на селективное блокирование мутантной формы серин-треониновой киназы BRAF, преимущественно с мутацией *V600E*. Эти препараты нарушают функцию сигнального каскада MAPK/ERK (англ. mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kKinase; митоген-активируемая протеинкиназа/киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), контролирующего пролиферацию, дифференцировку и выживание опухолевых клеток [42]. Изначально разработанные и одобренные для терапии меланомы ингибиторы BRAF в настоящее время находят все более широкое применение при других ЗНО, включая редкие формы BRAF-положительных опухолей женской репродуктивной системы.

Примеры одобренных FDA препаратов этой группы включают вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб, часто применяемые в комбинации с ингибиторами MEK (англ. mitogen-activated protein kinase kinase; киназа, активирующая митоген-активируемую протеинкиназу) (например, траметинибом), что значительно увеличивает риск офтальмологических осложнений [43–45]. Наибольший клинический интерес в онкогинекологии представляют низкодифференцированные серозные опухоли яичников, при которых мутация *BRAF V600E* может быть обнаружена у 30–50 % пациенток. Комбинация дабрафениба с траметинибом в таких случаях демонстрирует клиническую эффективность и включена в терапевтические рекомендации при рецидивирующих формах заболевания [41, 46].

Кроме того, ингибиторы BRAF рассматриваются как потенциальный вариант лечения BRAF-положительной меланомы вульвы и влагалища, где возможности терапии традиционно ограничены, а наличие таргетируемой мутации позволяет реализовать принципы персонализированной медицины [47].

С клинической точки зрения офтальмологическая токсичность при применении ингибиторов BRAF не является редкостью и требует настороженности со стороны лечащего врача. В ретроспективном обзоре, посвященном оценке безопасности вемурафениба, зрительные побочные эффекты были зафиксированы у 22 % пациентов [48]. Наиболее частыми проявлениями были увеит (в том числе как передний, так и задний), сухость глаз и конъюнктивит, зарегистрированные у 4–9 % и около 2 % пациентов соответственно [48, 49]. Хотя большинство этих состояний хорошо поддаются медикаментозной коррекции, в отдельных случаях они могут прогрессировать.

Так, в описанных клинических наблюдениях при терапии вемурафенибом были зафиксированы следующие офтальмологические события, потребовавшие отмены терапии: односторонняя ишемическая окклюзия центральной вены сетчатки; выраженная диплопия (двоение в глазах); стойкая гиперемия конъюнктивы и воспаление, сохранявшиеся после прекращения приема препарата [48].

Также описано развитие кожных новообразований доброкачественного и злокачественного характера (включая плоскоклеточный рак века, кератоакантомы и бородавки), что требует дерматоонкологического наблюдения, особенно в аногенитальной области у онкогинекологических пациенток [50].

**Таблица 4.** Ингибиторы BRAF: офтальмологическая токсичность в практике онкогинеколога.

**Table 4.** BRAF inhibitors: ophthalmological toxicity in gynecologic oncology practice.

<b>Препарат</b>  <b>Drug</b>	<b>Показания в онкогинекологии</b>  <b>Indications in oncogynecology</b>	<b>Основные офтальмологические побочные эффекты</b>  <b>Main ocular adverse effects</b>	<b>Клинические рекомендации для акушеров-гинекологов</b>  <b>Clinical recommendations for obstetrician-gynecologists</b>	<b>Источник</b>  <b>Reference</b>
Вемурафениб  Vemurafenib	BRAF V600E-положительная серозная карцинома яичников низкой степени злокачественности; меланома вульвы/влагалища  BRAF V600E-positive low-grade serous ovarian carcinoma; vulvar/vaginal melanoma	Увеит (4–9 %), сухость глаз, конъюнктивит (~2 %), ишемия ЦВС, диплопия, стойкий конъюнктивит  Uveitis (4–9 %), dry eye, conjunctivitis (~2 %), CRVO, diplopia, persistent conjunctivitis	Проводить офтальмологический осмотр при жалобах; при ишемии сетчатки — немедленная отмена; консультация офтальмолога при любом ухудшении зрения  Ophthalmologic exam if symptoms arise; immediate discontinuation in retinal ischemia; refer to ophthalmologist for any visual deterioration	[48, 49]
Дабрафениб + траметиниб	Рецидивирующая серозная карцинома яичников с мутацией BRAF V600E; меланома вульвы/влагалища	Сухость глаз, увеит, возможные офтальмологические осложнения, ассоциированные с ингибиторами MEK	Информировать пациентку о рисках; при применении в комбинации с MEK-ингибиторами обязательна офтальмологическая оценка на старте и	[41, 46, 47]

Dabrafenib + Trametinib	Recurrent serous ovarian carcinoma with BRAF V600E mutation; vulvar/vaginal melanoma	Dry eye, uveitis, MEK inhibitor-associated ocular complications	при развитии симптомов Educate patients on risks; baseline and symptom-triggered ophthalmologic evaluation mandatory during combination therapy	
Энкорафениб  Encorafenib	Потенциальное использование в составе комбинированных схем при BRAF-положительных опухолях  Potential use in combination regimens for BRAF-positive tumors	Недостаточно данных; потенциальный профиль токсичности схож с другими BRAF-ингибиторами  BRAF-positive tumors Limited data; toxicity profile likely similar to other BRAF inhibitors	Оценка офтальмологического статуса при комбинированной терапии с ингибиторами MEK; мониторинг при жалобах  Ophthalmologic assessment during combination therapy with MEK inhibitors; monitor if complaints occur	[45]

**Примечание:** ЦВС – центральная вена сетчатки; MEK – митоген-активируемая киназа; BRAF – серин/треонин-протеинкиназа семейства RAF.

**Note:** CRVO – central retinal vein occlusion; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase; BRAF – serine/threonine protein kinase of the RAF family.

Особую настороженность должны вызывать жалобы пациенток на покраснение глаз, светобоязнь, болевой синдром, снижение или искажение зрения; все эти симптомы являются потенциальными признаками увеита, макулярного отека или сосудистых осложнений (в частности, окклюзии вен сетчатки). Своевременное выявление и лечение критически важны для предотвращения необратимых изменений зрительной функции. На фоне комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом описаны случаи увеита, макулярного отека и тромбозов сосудов сетчатки [51–53].

Согласно официальной инструкции по применению энкорафениба, препарат подлежит отмене при увеите I–II степени, не поддающемся терапии, или при развитии осложнений III степени. Производитель также рекомендует проведение регулярных офтальмологических осмотров, особенно при появлении новых симптомов или их прогрессировании. Крайне важно, чтобы лечащий онкогинеколог получал информацию о результатах офтальмологического мониторинга, так как это может повлиять на схему дозирования и стратегию лечения.

## **Ингибиторы VEGF-сигнального пути: офтальмологические риски в терапии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы / VEGF pathway inhibitors: ophthalmological risks in the treatment of malignant neoplasms of the female reproductive system**

Фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) играет ключевую роль в ангиогенезе, обеспечивая рост, инвазию и метастазирование злокачественных опухолей. В контексте онкогинекологической практики наибольшее клиническое значение имеет использование анти-VEGF-агентов при терапии распространенного или рецидивирующего рака яичников и шейки матки.

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1 (англ. immunoglobulin G1; иммуноглобулин G1) против изоформ VEGF-A в настоящее время широко применяется в комбинации с платинсодержащей химиотерапией в схемах первой линии и при рецидивах серозных карцином [54, 55].

В крупных клинических исследованиях III фазы с участием пациенток с опухолями репродуктивной системы офтальмологическая токсичность не регистрировалась как клинически значимая. Однако в постмаркетинговых сообщениях встречаются редкие, но потенциально тяжелые офтальмологические осложнения, включая иридоциклит, витрит, повышение внутриглазного давления, отслойку сетчатки и эндофтальмит [56]. Следует учитывать, что данные случаи преимущественно ассоциированы с интравитреальным введением бевацизумаба в офтальмологической практике, а не с системным применением в онкогинекологии.

В связи с этим пациентки, получающие бевацизумаб системно, не нуждаются в рутинном офтальмологическом скрининге. Однако любые жалобы на ухудшение зрения, светобоязнь, плавающие помутнения, боли в глазах или резкое снижение остроты зрения требуют незамедлительной консультации офтальмолога. Особенно это актуально у пациенток пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями глаз (например, глаукомой, диабетической ретинопатией), либо при длительном курсе ангиогенной терапии.

Дополнительно следует учитывать потенциальную офтальмологическую токсичность ингибиторов тирозинкиназных рецепторов VEGFR (англ. vascular endothelial growth factor receptor; рецептор фактора роста эндотелия сосудов), таких как пазопаниб, используемых при лечении сарком мягких тканей, включая редкие формы сарком матки. Описан единичный случай отслойки сетчатки, ассоциированной с приемом пазопаниба [57]. В подобных ситуациях рекомендуется проведение базового офтальмологического обследования до начала терапии и информирование пациентки о возможности зрительных нарушений.

## **Офтальмологическая токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении злокачественных новообразований женской репродуктивной системы / Ophthalmological toxicity of immune checkpoint inhibitors in the treatment of malignant neoplasms of the female reproductive system**

За последние годы ингибиторы иммунных контрольных точек (англ. immune checkpoint inhibitors, ICIs) заняли центральное место в лечении ряда ЗНО, включая опухоли репродуктивной системы. Их механизм действия основан на разблокировании противоопухолевого ответа Т-лимфоцитов, что достигается путем торможения иммунных ингибиторных молекул, таких как CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; цитотоксический антиген Т-лимфоцитов 4 типа), PD-1 (англ. programmed cell death protein 1; белок программируемой клеточной гибели 1) и PD-L1 (англ. programmed cell death-L1ligand 1; лиганд программируемой клеточной гибели 1). Наиболее клинически значимыми в онкогинекологии являются препараты, одобренные FDA: пембролизумаб, достарлимаб, джемплимаб, ниволумаб и авелумаб [58].

Имуноопосредованные офтальмологические побочные эффекты, хотя и встречаются реже по сравнению с кожными или гастроинтестинальными, могут быть клинически значимыми и требуют своевременной диагностики. Офтальмологическая токсичность ICI наблюдается приблизительно у 1 % пациентов [58, 59], но ее спектр весьма широк – от блефарита, конъюнктивита и кератита до переднего и заднего увеита, ретинита, неврита зрительного нерва и воспалительных поражений орбиты, включая миозит и краниальные невропатии.

Пембролизумаб (ингибитор PD-1), получивший широкое распространение в терапии карциномы эндометрия и шейки матки, связан с такими осложнениями, как передний и задний увеит, конъюнктивит, ретинопатия, миастения гравис и орбитопатия Грейвса [60–64]. В июне 2024 г. он был одобрен в качестве препарата первой линии в комбинации с паклитакселом и карбоплатином при рецидивирующем и/или метастатическом раке эндометрия, а также в качестве второй линии терапии у пациенток с дефицитом репарации ДНК (англ. deficient mismatch repair, dMMR) в комбинации с ленватинибом – ингибитором VEGFR1–3 [61, 62]. Также пембролизумаб применяется при PD-L1-позитивной карциноме шейки матки в комбинации с платинсодержащей химиотерапией и недавно – с химиолучевой терапией при стадиях III–IV заболевания [63].

Достарлимаб, еще один ингибитор PD-1, также показал эффективность у пациенток с dMMR и микросателлитной нестабильностью (англ. microsatellite instability-high, MSI-H) в карциномах эндометрия и яичников [6]. Хотя в крупных исследованиях достоверных

офтальмологических осложнений не зафиксировано, FDA указывает в маркировке возможные явления увеита, ирита и других воспалительных состояний глаз [65, 66].

Ниволумаб и авелумаб также ассоциированы с увеитом, сухостью глаз и невритом зрительного нерва [32, 64]. Джемиплимаб, зарегистрированный для терапии рака шейки матки второй линии, несмотря на предупреждения FDA о возможности офтальмологической токсичности (увеит, ирит, отслойка сетчатки), в исследовании III фазы (604 пациентки) не продемонстрировал клинически значимых зрительных нарушений [67].

**Ингибиторы MEK: офтальмологические осложнения у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы / MEK inhibitors: ophthalmological complications in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system**

MEK-ингибиторы являются важным компонентом современной таргетной терапии, направленной на блокирование MAPK/ERK-сигнального пути, который часто активируется при опухолях с мутацией *BRAF*, включая меланому, нейрофиброматоз 1-го типа и гистиоцитарные новообразования. В онкогинекологической практике MEK-ингибиторы нашли применение прежде всего в терапии низкодифференцированного серозного рака яичников с мутацией *BRAF V600E*, как в монотерапии, так и в комбинации с BRAF-ингибиторами [68].

Примеры одобренных FDA препаратов данной группы включают траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб и биниметиниб. Их применение сопряжено с риском развития специфического офтальмологического осложнения – ретинопатии, ассоциированной с применением ингибиторов MEK (англ. MEK inhibitor-associated retinopathy, MEKAR), которая, по данным литературы, может возникать уже в первую неделю терапии [68].

MEKAR характеризуется появлением двусторонних куполообразных субретинальных серовато-желтых возвышений, выявляемых при офтальмоскопии и подтверждаемых при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ). При этом жидкость скапливается между нейросенсорной сетчаткой и пигментным эпителием в различных конфигурациях без признаков воспаления или экссудативной отслойки [68]. До 48 % пациенток с MEKAR сообщают о нарушениях зрения, включая метаморфопсию, «плавание» объектов и ощущение «пузыря» в поле зрения.

Редко может возникать окклюзия вен сетчатки (примерно в 0,2 % случаев), особенно при наличии фоновых факторов риска: глаукомы, гипертонии, сахарного диабета и генетических полиморфизмов, например, метилентетрагидрофолатредуктазы [68, 69].

Для онкогинекологов важно понимать алгоритмы ведения пациенток с офтальмологической токсичностью на фоне MEK-ингибиторов:

- при развитии МЕКАР на фоне терапии траметинибом или кобиметинибом рекомендуется временная отмена препарата; при регрессе субретинальной жидкости в течение 3–4 недель возможно возобновление терапии [68];
- в случае приема биниметиниба, отмена препарата требуется лишь при выраженных нарушениях зрения; при отсутствии клинически значимой симптоматики возможен продолженный прием под офтальмологическим контролем каждые 2–3 недели;
- при окклюзии вен сетчатки рекомендуется немедленная отмена терапии и проведение интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов при участии офтальмолога.

Ретинопатия, как правило, обратима, даже при продолжении терапии, однако требует обязательного наблюдения. При любых изменениях зрения пациентка должна быть незамедлительно осмотрена офтальмологом с проведением ОКТ и осмотра глазного дна. Онкологу необходимо документировать офтальмологические заключения, так как они могут повлиять на схему лечения, дозировку или тактику ведения системной терапии.

Таким образом, ранняя диагностика и междисциплинарное взаимодействие являются ключевыми компонентами безопасного использования МЕК-ингибиторов у пациенток с гинекологическими ЗНО.

### **SERM: офтальмологические риски в онкогинекологической практике / SERMs: ophthalmological risks in oncogynecological practice**

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (англ. selective estrogen receptor modulator, SERM) представляют собой синтетические соединения, способные избирательно взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), проявляя агонистическую или антагонистическую активность в зависимости от типа ткани. Наиболее широкое применение они находят в терапии ЭР-позитивного рака молочной железы и его метастатических форм [70]. К препаратам, одобренным FDA, относятся тамоксифен и торемифен.

В онкогинекологии тамоксифен также рассматривается как терапевтическая опция при некоторых формах рака яичников, в частности при гормонально-чувствительных опухолях [71–73]. Несмотря на известное пролиферативное действие на эндометрий и связанный с этим повышенный риск гиперплазии и карциномы [74], SERM могут быть полезны при лечении рецидивирующих или метастатических стромальных сарком и низкодифференцированных форм эндометриоидного рака [75–77].

С офтальмологической точки зрения препараты данного класса обладают низкой, но клинически значимой токсичностью. Наиболее часто описываются бессимптомные кристаллические отложения на роговице, наблюдаемые менее чем у 0,7 % пациенток [78]. Эти отложения, как правило, не требуют прекращения терапии, но являются основанием для проведения периодических офтальмологических осмотров.

Более серьезные осложнения включают развитие катаракты, зарегистрированной у 3,7 % пациентов, получавших торемифен, и у 3,2 %, получавших тамоксифен [78]. Наиболее опасной, хотя и редкой формой токсичности является необратимое формирование рефрактерных отложений в области сетчатки, особенно при достижении кумулятивной дозы тамоксифена  $\geq 100$  г [79]. Это может привести к макулярному отеку, снижению остроты зрения и в ряде случаев к стойкой центральной скотомы [80].

Онкогинекологам рекомендуется учитывать следующие клинические аспекты:

- пациентки, получающие терапию тамоксифеном, особенно в течение более одного года, должны находиться под регулярным наблюдением офтальмолога;
- при появлении симптомов снижения центрального зрения, искажений изображения или жалоб на «туман» в центре поля зрения необходима срочная консультация офтальмолога и проведение ОКТ;
- при выявлении макулярного отека препарат следует отменить; эффективные методы терапии данного осложнения не разработаны;
- при бессимптомных роговичных изменениях терапия, как правило, может быть продолжена, но с обязательным офтальмологическим контролем;
- вся клинически значимая информация о зрении должна быть своевременно передана лечащему онкологу, поскольку может повлиять на продолжительность и безопасность гормональной терапии.

Таким образом, несмотря на относительную редкость офтальмологических побочных эффектов, длительное применение SERM требует настороженности и четко выстроенного взаимодействия между онкологом, акушером-гинекологом и офтальмологом.

### **Ингибиторы ароматазы: офтальмологические аспекты в онкогинекологии / Aromatase inhibitors: ophthalmologic aspects in oncogynecology**

Ингибиторы ароматазы (ИА) представляют собой ключевой компонент эндокринной терапии у женщин в постменопаузе, страдающих ЭР+ раком молочной железы, а также у пременопаузальных пациенток при условии медикаментозной супрессии функции яичников [81]. Эти препараты действуют путем ингибирования фермента ароматазы, катализирующего превращение андрогенов в эстрогены, тем самым эффективно снижая уровень циркулирующего эстрогена.

В онкогинекологической практике ИА нашли применение при рецидивирующих или метастатических формах рака эндометрия и яичников, серозных опухолях низкой степени злокачественности и гормоночувствительных стромальных саркомах тела матки [72, 81]. Наиболее широко применяемые препараты включают анастрозол, летрозол и экземестан, одобренные FDA.

Согласно клиническим наблюдениям, при терапии ИА возможно развитие заболеваний глаз, включая эпителиальные изменения роговицы, блефарит и кератит [82, 83]. Наиболее распространенным офтальмологическим побочным эффектом остается синдром сухого глаза, часто ассоциированный с дисфункцией мейбомиевых желез. Эти состояния, как правило, имеют доброкачественное течение и хорошо поддаются лечению с использованием увлажняющих глазных капель и гигиены век.

Тем не менее описаны и более серьезные офтальмологические осложнения: отслойка сетчатки, рецидивирующий увеит, кристаллическая ретинопатия и макулярный отёк [82, 83]. Хотя частота таких реакций крайне низка, онкогинекологам следует помнить о возможности их возникновения, особенно у пациенток с предшествующей офтальмологической патологией или сосудистыми рисками.

Практические рекомендации для онкогинекологов:

- все пациентки, получающие ИА, должны быть проинформированы о потенциальных симптомах со стороны органа зрения и необходимости своевременного обращения при их появлении;
- при симптомах сухости глаз рекомендуется назначение искусственных слез и консультация офтальмолога для исключения более тяжелой патологии;
- при развитии более серьезных офтальмологических осложнений (например, макулярного отека или увеита), следует временно прекратить терапию ИА и провести углубленное офтальмологическое обследование;
- решение о возобновлении терапии должно приниматься совместно с офтальмологом с учетом характера осложнения и клинической необходимости продолжения гормонального лечения.

Таким образом, несмотря на относительно низкий риск офтальмологических осложнений при терапии ИА, их своевременная диагностика и междисциплинарный подход с участием офтальмолога способствуют поддержанию высокого качества жизни пациенток и безопасности онкогинекологического лечения.

### **Ингибиторы PARP: офтальмологическая безопасность в контексте онкогинекологической терапии / PARP inhibitors: ophthalmological safety in the context of oncogynecological therapy**

Ингибиторы PARP (англ. poly(ADP-ribose) polymerase; поли(АДФ-рибоза)полимераза) представляют собой ключевые агенты таргетной терапии, направленные на подавление одного из основных механизмов репарации одноцепочечных разрывов ДНК. В условиях мутаций в генах рака молочной железы *BRCA1* и *BRCA2* (англ. breast cancer gene 1, breast cancer gene 2) и других нарушений гомологичной рекомбинации блокирование ферментов

PARP приводит к синтетической летальности и гибели опухолевых клеток [84]. К числу одобренных FDA препаратов этой группы, активно применяемых в гинекологической онкологии, относятся олапариб, нирапариб и рукапариб.

Применение PARP-ингибиторов, в отличие от многих других видов таргетной терапии, связано с крайне низкой частотой офтальмологических осложнений. Так, в ранней фазе клинического исследования олапариба у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями офтальмологическая инфекция была зарегистрирована только в одном случае и, вероятно, не была напрямую связана с терапией [85]. Подобная безопасность подтверждена и в исследованиях, включающих пациенток с опухолями женской репродуктивной системы.

Наиболее клинически значимое, хотя и редкое, осложнение, зафиксированное в контексте применения нирапариба, это синдром задней обратимой энцефалопатии, потенциальным симптомом которого может быть нарушение зрения, включая размытость, фотопсии или зрительные иллюзии. Частота развития данного синдрома по данным наблюдений составляет менее 0,1 % [86].

Практические рекомендации для онкогинекологов:

- хотя необходимость в рутинных офтальмологических осмотрах при терапии PARP-ингибиторами отсутствует, пациенты должны быть информированы о возможности редких офтальмологических проявлений;
- при возникновении внезапных нарушений зрения, особенно в сочетании с головной болью, судорогами или спутанностью сознания, следует незамедлительно исключить синдром задней обратимой энцефалопатии с использованием нейровизуализации (магнитно-резонансная томография головного мозга);
- в подобных случаях требуется временное прекращение терапии и мультидисциплинарное наблюдение, включая невролога и офтальмолога;
- онкологи и гинекологи должны своевременно регистрировать и сообщать о любых зрительных нарушениях, даже при их легкой выраженности, поскольку они могут потребовать корректировки дозы или отмены препарата.

Таким образом, PARP-ингибиторы обладают одним из наиболее благоприятных офтальмологических профилей среди современных онкотерапевтических агентов и могут применяться у пациенток со ЗНО женской репродуктивной системы без необходимости в рутинном офтальмологическом мониторинге, при условии клинической настороженности и своевременного реагирования на возможные жалобы.

## **Заключение / Conclusion**

С развитием таргетной и иммунотерапии значительно расширились возможности лечения ЗНО женской репродуктивной системы. Однако наряду с высокой эффективностью возрастает и частота специфических нежелательных явлений, включая офтальмологическую токсичность. Несмотря на ее относительную редкость, офтальмологические осложнения могут носить потенциально угрожающий характер и существенно снижать качество жизни пациенток, находящихся на длительном лечении.

В условиях растущего числа одобренных препаратов и увеличения продолжительности терапии крайне важно, чтобы акушеры-гинекологи и онкологи были осведомлены о спектре глазных побочных эффектов и алгоритмах их ранней диагностики. Проведение базового офтальмологического осмотра до начала терапии, а также динамическое наблюдение в ходе лечения и при появлении жалоб со стороны органа зрения должно стать стандартом ведения пациенток. Особое внимание следует уделять информированию пациенток о потенциальных зрительных симптомах и необходимости немедленного обращения к врачу при их возникновении.

Своевременное выявление офтальмологических нарушений, привлечение офтальмолога и при необходимости коррекция противоопухолевой терапии позволяют минимизировать риск необратимых осложнений и сохранить зрительную функцию. Таким образом, офтальмологическая настороженность должна стать неотъемлемой частью клинической практики врача, осуществляющего ведение пациенток со ЗНО женской репродуктивной системы, получающих современное таргетное и иммунотерапевтическое лечение.

<b>ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ</b>	<b>ARTICLE INFORMATION</b>
<b>Поступила:</b> 02.07.2025. <b>В доработанном виде:</b> 15.07.2025. <b>Принята к печати:</b> 29.07.2025. <b>Опубликована онлайн:</b> 01.08.2025.	<b>Received:</b> 02.07.2025. <b>Revision received:</b> 15.07.2025. <b>Accepted:</b> 29.07.2025. <b>Published online:</b> 01.08.2025.
<b>Вклад авторов</b>	<b>Author's contribution</b>
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
<b>Комментарий издателя</b>	<b>Publisher's note</b>
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.

Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Литература:

1. Даренская А.Д., Румянцев А.А., Гуторов С.Л., Тюляндина А.С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(2):80–98. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-6>.
2. Кедрова А.Г. Иммуноterapia у больных раком шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2020;16(2):72–7. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-72-77>.
3. Ашрафян Л.А., Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. и др. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2015;11(2):68–75. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-68-75>.
4. Мудунов А.М., Игнатова А.В., Морозова А.С. и др. Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. *Опухоли головы и шеи.* 2020;10(3):111–7. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-3-111-117>.
5. Shinde A., Panchal K., Katke S. et al A. Tyrosine kinase inhibitors as next generation oncological therapeutics: current strategies, limitations and future perspectives. *Therapie.* 2022;77(4):425–43. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.10.010>.
6. Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D. et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073–126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>.
7. Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J. et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(4):387–405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>.
8. Liu X., Wang Z., Zhao C. et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. *Thorac Cancer.* 2020;11(3):810–8. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13327>.

9. Canestraro J., Hulcrantz M., Modi S. et al. Refractive shifts and changes in corneal curvature associated with antibody-drug conjugates. *Cornea*. 2022;41(6):792–801. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002934>.
10. Kim S.K., Ursell P., Coleman R.L. et al. Mitigation and management strategies for ocular events associated with tisotumabvedotin. *Gynecol Oncol*. 2022;165(2):385–92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.010>.
11. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C. et al. Efficacy and safety of tisotumabvedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):609–19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00056-5).
12. Matulonis U.A., Lorusso D., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of Mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. *J Clin Oncol*. 2023;41(13):2436–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01900>.
13. Vergote I., Martin A.G., Fujiwara K. et al. LBA9 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: a global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol*. 2023;34:S1276–S1277. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029>.
14. Vergote I., Van Nieuwenhuysen E., O'Ceirbhail R.E. et al. Tisotumab vedotin in combination with carboplatin, pembrolizumab, or bevacizumab in recurrent or metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5536–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00720>.
15. Tisotumab Vedotin-tftv. *Am J Health Syst Pharm*. 2022;79(3):120–2. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab418>.
16. Moore K.N., Angelergues A., Konecny G.E. et al. Mirvetuximab soravtansine in FR $\alpha$ -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2162–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169>.
17. Van Gorp T., Moore K.N., Konecny G.E. et al. Patient-reported outcomes from the MIRASOL trial evaluating mirvetuximabsoravtansine versus chemotherapy in patients with folate receptor  $\alpha$ -positive, platinum-resistant ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(4):503–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00021-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00021-X).
18. Moore K.N., Oza A.M., Colombo N. et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximabsoravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant

- ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol.* 2021;32(6):757–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.017>.
19. Farooq A.V., Esposti S.D., Popat R. et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody-drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(4):889–911. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00280-8>.
  20. Mirvetuximab Soravtansine-gynx. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(7):395–7. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad001>.
  21. Jhaveri K.L., Wang X.V., Makker V. et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1821–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz291>.
  22. Greenblatt K., Khaddour K. Trastuzumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 Jan.
  23. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
  24. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):47–58. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>.
  25. Narayan P., Dilawari A., Osgood C. et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for human epidermal growth factor receptor 2-low unresectable or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2108–16. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02447>.
  26. Santin A., McNamara B., Siegel E.R. et al. Preliminary results of a phase II trial with sacituzumab govitecan-hziy in patients with recurrent endometrial carcinoma overexpressing Trop-2. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):5599.
  27. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M. et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>.
  28. Tagawa S.T., Balar A.V., Petrylak D.P. et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma

- progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2474–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03489>.
29. Schlam I., Swain S.M. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>.
30. Diver E.J., Foster R., Rueda B.R., Growdon W.B. The therapeutic challenge of targeting HER2 in endometrial cancer. *Oncologist.* 2015;20(9):1058–68. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0149>.
31. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Version: 3.2025. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>. [Accessed: 12.05.2025].
32. Fortes B.H., Tailor P.D., Dalvin L.A. Ocular toxicity of targeted anticancer agents. *Drugs.* 2021;81(7):771–823. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01507-z>.
33. Orlandi A., Fasciani R., Cassano A. et al. Trastuzumab-induced corneal ulceration: successful no-drug treatment of a "blind" side effect in a case report. *BMC Cancer.* 2015;15:973. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1969-3>.
34. Saleh M., Bourcier T., Noel G. et al. Bilateral macular ischemia and severe visual loss following trastuzumab therapy. *Acta Oncol.* 2011;50(3):477–8. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.555781>.
35. Huillard O., Bakalian S., Levy C. et al. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2014;50(3):638–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.016>.
36. Swain S.M., Miles D., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519–30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
37. Ma J., Chen W., Hu Z. et al. Rare ocular toxicity induced by pertuzumab/QL1209 in healthy chinese subjects: case reports and whole-exome sequencing analysis. *Invest New Drugs.* 2022;40(4):861–7. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01256-0>.
38. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Эффективность применения алектиниба в сравнении с лорлатинибом у пациентов с ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого: фармакоэкономическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и*

- фармакоэпидемиология.* 2023;16(3):412–21. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.210>.
39. Саная С.З., Мацнева И.А., Редькина Н.А. и др. Иммуногистохимическая и молекулярная диагностика воспалительной миофибробластической опухоли матки: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Архив патологии.* 2021;83(5):43–8. <https://doi.org/10.17116/patol20218305143>.
40. Malik S.M., Maher V.E., Bijwaard K.E. et al. U.S. Food and Drug Administration approval: crizotinib for treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer that is anaplastic lymphoma kinase positive. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2029–34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3077>.
41. Yang J.C., Liu G., Lu S. et al. Brigatinib versus alectinib in ALK-positive NSCLC after disease progression on crizotinib: results of phase 3 ALTA-3 trial. *J Thorac Oncol.* 2023;18(12):1743–755. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.08.010>.
42. Proietti I., Skroza N., Michelini S. et al. BRAF inhibitors: molecular targeting and immunomodulatory actions. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1823. <https://doi.org/10.3390/cancers12071823>.
43. Moujaber T., Balleine R.L., Gao B. et al. New therapeutic opportunities for women with low-grade serous ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2021;29(1):R1–R16. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0191>.
44. Moujaber T., Etemadmoghadam D., Kennedy C.J. et al. BRAF mutations in low-grade serous ovarian cancer and response to BRAF inhibition. *JCO Precis Oncol.* 2018;2:1–14. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00221>.
45. Silva R., Moran B., Das S. et al. Investigating a clinically actionable BRAF mutation for monitoring low-grade serous ovarian cancer: a case report. *Case Rep Womens Health.* 2022;34:e00395. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00395>.
46. Lima B., Abreu M.H., Sousa S. et al. Impressive and durable clinical responses obtained with dabrafenib and trametinib in low-grade serous ovarian cancer harbouring a BRAF V600E mutation. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;40:100942. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100942>.
47. Mitra D., Farr M., Nagarajan P. et al. Gynecologic tract melanoma in the contemporary therapeutic era: high rates of local and distant disease progression. *Gynecol Oncol.* 2022;167(3):483–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.09.026>.
48. Choe C.H., McArthur G.A., Caro I. et al. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):831–7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.003>.

49. Guedj M., Quéant A., Funck-Brentano E. et al. Uveitis in patients with late-stage cutaneous melanoma treated with vemurafenib. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1421–5. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3024>.
50. Belum V.R., Rosen A.C., Jaimes N. et al. Clinico-morphological features of BRAF inhibition-induced proliferative skin lesions in cancer patients. *Cancer.* 2015;121(1):60–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.28980>.
51. Tarım B., Kılıç M. Ocular side effects of Trametinib and Dabrafenib: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12348-023-00339-0>.
52. Sarny S., Neumayer M., Kofler J., El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to Trametinib and Dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0541-0>.
53. Molero-Senosiain M., Salazar M.L., Camacho I. et al. Retinal vein occlusion in a patient on dabrafenib and trametinib therapy for metastatic melanoma. *Cureus.* 2022;14(8):e28372. <https://doi.org/10.7759/cureus.28372>.
54. Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D. et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317–28. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01009>.
55. Crowley F.J., O'Cearbhaill R.E., Collins D.C. Exploiting somatic alterations as therapeutic targets in advanced and metastatic cervical cancer. *Cancer Treat Rev.* 2021;98:102225. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102225>.
56. Ali A., Shah A.A., Jeang L.J. et al. Emergence of ocular toxicities associated with novel anticancer therapeutics: what the oncologist needs to know. *Cancer Treat Rev.* 2022;105:102376. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102376>.
57. Adams N.J., De Alba F. Bilateral rhegmatogenous retinal detachments in a patient taking pazopanib: a case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;26:101463. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101463>.
58. Francis J.H., Jaben K., Santomasso B.D. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated optic neuritis. *Ophthalmology.* 2020;127(11):1585–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.05.003>.
59. Dalvin L.A., Shields C.L., Orloff M. et al. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina.* 2018;38(6):1063–78. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002181>.
60. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Bean S. et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):660–6. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027>.

61. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(2):181–209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
62. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330>.
63. Lorusso D., Xiang Y., Hasegawa K. et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2024;403(10434):1341–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00317-9).
64. Alba-Linero C., Alba E. Ocular side effects of checkpoint inhibitors. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(6):951–9. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.01.001>.
65. Neves da Silva H.V., Placide J., Duong A. et al. Ocular adverse effects of therapeutic biologics. *Ther Adv Ophthalmol.* 2022;14:25158414211070878. <https://doi.org/10.1177/25158414211070878>.
66. Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz B.M., et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2145–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>.
67. Tewari K.S., Monk B.J., Vergote I. et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):544–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187>.
68. Francis J.H., Habib L.A., Abramson D.H. et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1788–98. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2017.05.038>.
69. Francis J.H., Diamond E.L., Chi P. et al. MEK inhibitor-associated central retinal vein occlusion associated with hyperhomocysteinemia and MTHFR variants. *Ocul Oncol Pathol.* 2020;6(3):159–63. <https://doi.org/10.1159/000501155>.
70. Полянских Л.С., Петросян М.А., Морозкина С.Н., Базиян Е.В. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020;68(6):99–106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>.
71. Schüler-Toprak S., Weber F., Skrzypczak M. et al. Expression of estrogen-related receptors in ovarian cancer and impact on survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(9):2555–67. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03673-9>.

72. Gershenson D.M., Cobb L.P., Sun C.C. Endocrine therapy in the management of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma: mounting evidence for the relative efficacy of tamoxifen and aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol.* 2020;159(3):601–3. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.049>.
73. Fernandez M.L., Dawson A., Kim H. et al. Hormone receptor expression and outcomes in low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;157(1):12–20. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.029>.
74. Langdon S.P., Gourley C., Gabra H., Stanley B. Endocrine therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(2):109–17. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1272414>.
75. Emons G., Mustea A., Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: a janus-headed drug. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2535. <https://doi.org/10.3390/cancers12092535>.
76. Herzog T.J. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):1–3. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.014>.
77. Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J. et al.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):4–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.09.018>.
78. Pyrhönen S., Ellmén J., Vuorinen J. et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;56(2):133–43. <https://doi.org/10.1023/a:1006250213357>.
79. Gokulgandhi M.R., Vadlapudi A.D., Mitra A.K. Ocular toxicity from systemically administered xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(10):1277–91. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.708337>.
80. Bicer T., Imamoglu G.I., Caliskan S. et al. The effects of adjuvant tamoxifen use on macula pigment epithelium optical density, visual acuity and retinal thickness in patients with breast cancer. *Curr Eye Res.* 2020;45(5):623–28. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1687725>.
81. Mitra S., Lami M.S., Ghosh A. et al. Hormonal therapy for gynecological cancers: how far has science progressed toward clinical applications? *Cancers (Basel).* 2022;14(3):759. <https://doi.org/10.3390/cancers14030759>.

82. Serban D., Costea D.O., Zgura A. et al. Ocular side effects of aromatase inhibitor endocrine therapy in breast cancer – a review. *In Vivo*. 2022;36(1):40–48. <https://doi.org/10.21873/invivo.12674>.
83. Almafrefji I., Smith C., Peck F. Review of the literature on ocular complications associated with aromatase inhibitor use. *Cureus*. 2021;13(8):e17565. <https://doi.org/10.7759/cureus.17565>.
84. Liu J.F., Konstantinopoulos P.A., Matulonis U.A. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):362–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.039>.
85. Pratt G., Yap C., Oldreive C. et al. A multi-centre phase I trial of the PARP inhibitor olaparib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia, T-prolymphocytic leukaemia or mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(3):429–33. <https://doi.org/10.1111/bjh.14793>.
86. Sakellakis M., Spathas N., Tsaousis K.T. et al. Potential ophthalmological side effects induced by anti-neoplastic regimens for the treatment of genitourinary cancers: a review. *Cureus*. 2022;14(7):e27266. <https://doi.org/10.7759/cureus.27266>.

#### References:

1. Darenskaya A.D., Romyantsev A.A., Gutorov S.L., Tyulyandina A.S. Evolution of systemic therapy for disseminated endometrial cancer: literature review. [Evolyuciya sistemnoj lekarstvennoj terapii disseminirovannogo raka endometriya. Obzor literatury]. *Zlokachestvennye opuholi*. 2023;13(2):80–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-6>.
2. Kedrova A.G. Immunotherapy in patients with cervical cancer. [Immunoterapiya u bol'nyh rakom shejki matki]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2020;16(2):72–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-72-77>.
3. Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Muizhnek E.L. et al. Current principles of effective therapy for ovarian cancer. [Sovremennye principy effektivnoj terapii raka yaichnikov]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2015;11(2):68–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-68-75>.
4. Mudunov A.M., Ignatova A.V., Morozova A.S. et al. Combination of concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab: new perspectives for squamous cell carcinoma treatment. [Kombinirovannaya immunotargetnaya terapiya nivolumabom i cetuksimabom: novye vozmozhnosti v lechenii ploskokletochnogo raka golovy i shei]. *Opuholi golovy i shei*. 2020;10(3):111–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-3-111-117>.

5. Shinde A., Panchal K., Katke S. et al A. Tyrosine kinase inhibitors as next generation oncological therapeutics: current strategies, limitations and future perspectives. *Therapie*. 2022;77(4):425–43. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.10.010>.
6. Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D. et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>.
7. Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J. et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(4):387–405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>.
8. Liu X., Wang Z., Zhao C. et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. *Thorac Cancer*. 2020;11(3):810–8. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13327>.
9. Canestraro J., Hulcrantz M., Modi S. et al. Refractive shifts and changes in corneal curvature associated with antibody-drug conjugates. *Cornea*. 2022;41(6):792–801. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002934>.
10. Kim S.K., Ursell P., Coleman R.L. et al. Mitigation and management strategies for ocular events associated with tisotumabvedotin. *Gynecol Oncol*. 2022;165(2):385–92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.010>.
11. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C. et al. Efficacy and safety of tisotumabvedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):609–19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00056-5).
12. Matulonis U.A., Lorusso D., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of Mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. *J Clin Oncol*. 2023;41(13):2436–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01900>.
13. Vergote I., Martin A.G., Fujiwara K. et al. LBA9 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: a global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator’s choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol*. 2023;34:S1276–S1277. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029>.
14. Vergote I., Van Nieuwenhuysen E., O’Cearbhaill R.E. et al. Tisotumab vedotin in combination with carboplatin, pembrolizumab, or bevacizumab in recurrent or

- metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5536–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00720>.
15. Tisotumab Vedotin-tftv. *Am J Health Syst Pharm*. 2022;79(3):120–2. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab418>.
  16. Moore K.N., Angelergues A., Konecny G.E. et al. Mirvetuximab soravtansine in FR $\alpha$ -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2162–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169>.
  17. Van Gorp T., Moore K.N., Konecny G.E. et al. Patient-reported outcomes from the MIRASOL trial evaluating mirvetuximabsoravtansine versus chemotherapy in patients with folate receptor  $\alpha$ -positive, platinum-resistant ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(4):503–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00021-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00021-X).
  18. Moore K.N., Oza A.M., Colombo N. et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximabsoravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol*. 2021;32(6):757–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.017>.
  19. Farooq A.V., Esposti S.D., Popat R. et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody-drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(4):889–911. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00280-8>.
  20. Mirvetuximab Soravtansine-gynx. *Am J Health Syst Pharm*. 2023;80(7):395–7. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad001>.
  21. Jhaveri K.L., Wang X.V., Makker V. et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1821–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz291>.
  22. Greenblatt K., Khaddour K. Trastuzumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 Jan.
  23. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
  24. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the

- DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):47–58. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>.
25. Narayan P., Dilawari A., Osgood C. et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for human epidermal growth factor receptor 2-low unresectable or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2108–16. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02447>.
26. Santin A., McNamara B., Siegel E.R. et al. Preliminary results of a phase II trial with sacituzumab govitecan-hziy in patients with recurrent endometrial carcinoma overexpressing Trop-2. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):5599.
27. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M. et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>.
28. Tagawa S.T., Balar A.V., Petrylak D.P. et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2474–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03489>.
29. Schlam I., Swain S.M. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>.
30. Diver E.J., Foster R., Rueda B.R., Growdon W.B. The therapeutic challenge of targeting HER2 in endometrial cancer. *Oncologist.* 2015;20(9):1058–68. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0149>.
31. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Version: 3.2025. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>. [Accessed: 12.05.2025].
32. Fortes B.H., Tailor P.D., Dalvin L.A. Ocular toxicity of targeted anticancer agents. *Drugs.* 2021;81(7):771–823. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01507-z>.
33. Orlandi A., Fasciani R., Cassano A. et al. Trastuzumab-induced corneal ulceration: successful no-drug treatment of a "blind" side effect in a case report. *BMC Cancer.* 2015;15:973. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1969-3>.
34. Saleh M., Bourcier T., Noel G. et al. Bilateral macular ischemia and severe visual loss following trastuzumab therapy. *Acta Oncol.* 2011;50(3):477–8. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.555781>.

35. Huillard O., Bakalian S., Levy C. et al. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):638–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.016>.
36. Swain S.M., Miles D., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519–30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
37. Ma J., Chen W., Hu Z. et al. Rare ocular toxicity induced by pertuzumab/QL1209 in healthy chinese subjects: case reports and whole-exome sequencing analysis. *Invest New Drugs*. 2022;40(4):861–7. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01256-0>.
38. Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Efficacy of alectinib in comparison with lorlatinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: pharmacoeconomic study. [Effektivnost' primeneniya alektiniba v sravnenii s lorlatinibom u pacientov s ALK-polozhitel'nym nemelkokletochnym rakom legkogo: farmakoeconomicheskoe issledovanie]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(3):412–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.210>.
39. Sanaya S.Z., Matsneva I.A., Redkina N.A. et al. Immunohistochemical and molecular diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a literature review and a clinical case. [Immunogistohimicheskaya i molekulyarnaya diagnostika vospalitel'noj miofibroblasticheskoy opuholi matki: klinicheskoe nablyudenie i obzor literatury]. *Arhiv patologii*. 2021;83(5):43–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305143>.
40. Malik S.M., Maher V.E., Bijwaard K.E. et al. U.S. Food and Drug Administration approval: crizotinib for treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer that is anaplastic lymphoma kinase positive. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2029–34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3077>.
41. Yang J.C., Liu G., Lu S. et al. Brigatinib versus alectinib in ALK-positive NSCLC after disease progression on crizotinib: results of phase 3 ALTA-3 trial. *J Thorac Oncol*. 2023;18(12):1743–755. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.08.010>.
42. Proietti I., Skroza N., Michelini S. et al. BRAF inhibitors: molecular targeting and immunomodulatory actions. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1823. <https://doi.org/10.3390/cancers12071823>.
43. Moujaber T., Balleine R.L., Gao B. et al. New therapeutic opportunities for women with low-grade serous ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2021;29(1):R1–R16. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0191>.

44. Moujaber T., Etemadmoghadam D., Kennedy C.J. et al. BRAF mutations in low-grade serous ovarian cancer and response to BRAF inhibition. *JCO Precis Oncol.* 2018;2:1–14. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00221>.
45. Silva R., Moran B., Das S. et al. Investigating a clinically actionable BRAF mutation for monitoring low-grade serous ovarian cancer: a case report. *Case Rep Womens Health.* 2022;34:e00395. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00395>.
46. Lima B., Abreu M.H., Sousa S. et al. Impressive and durable clinical responses obtained with dabrafenib and trametinib in low-grade serous ovarian cancer harbouring a BRAF V600E mutation. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;40:100942. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100942>.
47. Mitra D., Farr M., Nagarajan P. et al. Gynecologic tract melanoma in the contemporary therapeutic era: high rates of local and distant disease progression. *Gynecol Oncol.* 2022;167(3):483–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.09.026>.
48. Choe C.H., McArthur G.A., Caro I. et al. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):831–7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.003>.
49. Guedj M., Quéant A., Funck-Brentano E. et al. Uveitis in patients with late-stage cutaneous melanoma treated with vemurafenib. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1421–5. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3024>.
50. Belum V.R., Rosen A.C., Jaimes N. et al. Clinico-morphological features of BRAF inhibition-induced proliferative skin lesions in cancer patients. *Cancer.* 2015;121(1):60–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.28980>.
51. Tarım B., Kılıç M. Ocular side effects of Trametinib and Dabrafenib: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12348-023-00339-0>.
52. Sarny S., Neumayer M., Kofler J., El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to Trametinib and Dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0541-0>.
53. Molero-Senosiain M., Salazar M.L., Camacho I. et al. Retinal vein occlusion in a patient on dabrafenib and trametinib therapy for metastatic melanoma. *Cureus.* 2022;14(8):e28372. <https://doi.org/10.7759/cureus.28372>.
54. Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D. et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317–28. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01009>.

55. Crowley F.J., O'Cearbhaill R.E., Collins D.C. Exploiting somatic alterations as therapeutic targets in advanced and metastatic cervical cancer. *Cancer Treat Rev.* 2021;98:102225. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102225>.
56. Ali A., Shah A.A., Jeang L.J. et al. Emergence of ocular toxicities associated with novel anticancer therapeutics: what the oncologist needs to know. *Cancer Treat Rev.* 2022;105:102376. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102376>.
57. Adams N.J., De Alba F. Bilateral rhegmatogenous retinal detachments in a patient taking pazopanib: a case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;26:101463. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101463>.
58. Francis J.H., Jaben K., Santomasso B.D. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated optic neuritis. *Ophthalmology.* 2020;127(11):1585–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.05.003>.
59. Dalvin L.A., Shields C.L., Orloff M. et al. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina.* 2018;38(6):1063–78. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002181>.
60. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Bean S. et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):660–6. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027>.
61. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(2):181–209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
62. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330>.
63. Lorusso D., Xiang Y., Hasegawa K. et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2024;403(10434):1341–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00317-9).
64. Alba-Linero C., Alba E. Ocular side effects of checkpoint inhibitors. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(6):951–9. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.01.001>.
65. Neves da Silva H.V., Placide J., Duong A. et al. Ocular adverse effects of therapeutic biologics. *Ther Adv Ophthalmol.* 2022;14:25158414211070878. <https://doi.org/10.1177/25158414211070878>.

66. Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz B.M., et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2145–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>.
67. Tewari K.S., Monk B.J., Vergote I. et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):544–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187>.
68. Francis J.H., Habib L.A., Abramson D.H. et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1788–98. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.038>.
69. Francis J.H., Diamond E.L., Chi P. et al. MEK inhibitor-associated central retinal vein occlusion associated with hyperhomocysteinemia and MTHFR variants. *Ocul Oncol Pathol.* 2020;6(3):159–63. <https://doi.org/10.1159/000501155>.
70. Polyanskikh L.S., Petrosyan M.A., Morozkina S.N., Baziyan E.V. Current understanding of selective estrogen receptor modulators. [Sovremennye predstavleniya o selektivnykh modulyatorah receptorov estrogenov]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2020;68(6):99–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>.
71. Schüler-Toprak S., Weber F., Skrzypczak M. et al. Expression of estrogen-related receptors in ovarian cancer and impact on survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(9):2555–67. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03673-9>.
72. Gershenson D.M., Cobb L.P., Sun C.C. Endocrine therapy in the management of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma: mounting evidence for the relative efficacy of tamoxifen and aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol.* 2020;159(3):601–3. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.049>.
73. Fernandez M.L., Dawson A., Kim H. et al. Hormone receptor expression and outcomes in low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;157(1):12–20. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.029>.
74. Langdon S.P., Gourley C., Gabra H., Stanley B. Endocrine therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(2):109–17. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1272414>.
75. Emons G., Mustea A., Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: a janus-headed drug. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2535. <https://doi.org/10.3390/cancers12092535>.
76. Herzog T.J. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):1–3. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.014>.

77. Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J. et al.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):4–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.09.018>.
78. Pyrhönen S., Ellmén J., Vuorinen J. et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;56(2):133–43. <https://doi.org/10.1023/a:1006250213357>.
79. Gokulgandhi M.R., Vadlapudi A.D., Mitra A.K. Ocular toxicity from systemically administered xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(10):1277–91. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.708337>.
80. Bicer T., Imamoglu G.I., Caliskan S. et al. The effects of adjuvant tamoxifen use on macula pigment epithelium optical density, visual acuity and retinal thickness in patients with breast cancer. *Curr Eye Res.* 2020;45(5):623–28. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1687725>.
81. Mitra S., Lami M.S., Ghosh A. et al. Hormonal therapy for gynecological cancers: how far has science progressed toward clinical applications? *Cancers (Basel).* 2022;14(3):759. <https://doi.org/10.3390/cancers14030759>.
82. Serban D., Costea D.O., Zgura A. et al. Ocular side effects of aromatase inhibitor endocrine therapy in breast cancer – a review. *In Vivo.* 2022;36(1):40–48. <https://doi.org/10.21873/invivo.12674>.
83. Almafrefji I., Smith C., Peck F. Review of the literature on ocular complications associated with aromatase inhibitor use. *Cureus.* 2021;13(8):e17565. <https://doi.org/10.7759/cureus.17565>.
84. Liu J.F., Konstantinopoulos P.A., Matulonis U.A. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):362–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.039>.
85. Pratt G., Yap C., Oldreive C. et al. A multi-centre phase I trial of the PARP inhibitor olaparib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia, T-prolymphocytic leukaemia or mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182(3):429–33. <https://doi.org/10.1111/bjh.14793>.
86. Sakellakis M., Spathas N., Tsaousis K.T. et al. Potential ophthalmological side effects induced by anti-neoplastic regimens for the treatment of genitourinary cancers: a review. *Cureus.* 2022;14(7):e27266. <https://doi.org/10.7759/cureus.27266>.

**Сведения об авторах / About the authors:**

**Чуйкова Елизавета Андреевна / Yelyzaveta A. Chuikova, MD.** E-mail: [cujkovae01@gmail.com](mailto:cujkovae01@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3694-902X>.

**Одинцова Ольга Александровна / Olga A. Odintsova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1993-2029>.

**Скалозуб Дмитрий Владимирович / Dmitriy V. Skalozub.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4741-7822>.

**Антонюк Артём Григорьевич / Artem G. Antonyuk.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7424-5750>.

**Кабартай Анзор Ассад / Anzor A. Kabartai.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1934-3406>.

**Нурмаматова Азема Нурмаматовна / Azema N. Nurmamatova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0804-3238>.

**Азимов Расим Мейхошиевич / Rasim M. Azimov.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1817-5873>.

**Снатенкова Полина Андреевна / Polina A. Snatenkova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5630-8316>.

**Силантьев Алексей Александрович / Aleksey A. Silantyev.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3717-8058>.

**Осина Софья Романовна / Sofya R. Osina.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3810-6926>.

**Минасян Давид Суренович / David S. Minasyan.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1835-7715>.

**Лашевич Софья Андреевна / Sofya A. Lashevich.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6595-8522>.

**Исаева Инна Алексеевна / Inna A. Isaeva.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2522-1255>.

**Рухлядьева Екатерина Александровна / Ekaterina A. Rukhlyadyeva.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0508-8551>.