

Toxicidad retiniana inducida por nuevos antineoplásicos. Revisión de la literatura

Retinian toxicity induced by new antineoplastics. Literature review

Mayerly López-Puerto*, Bernardo Quijano-Nieto y Valeria Otoy-Albino

Servicio de Oftalmología, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Los nuevos antineoplásicos son medicamentos innovadores en el tratamiento del cáncer. Actualmente hay poca información sobre la seguridad y efectos adversos de estos medicamentos a nivel retiniano. Es importante conocer estos efectos para prevenir pérdida de visión en pacientes oncológicos. **Objetivo:** Definir cuáles son los hallazgos de toxicidad retiniana en los usuarios de nuevos antineoplásicos. **Diseño del estudio:** Revisión de la literatura. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de literatura en PubMed, Embase, Cochrane, Scielo y literatura gris con términos MeSH: "toxicity" AND "retina" AND "drugs" AND/OR "MEK inhibitors", "BRAF inhibitors", "checkpoint inhibitors". Se seleccionaron 16 artículos para análisis y extracción de datos. **Resultados:** Existen múltiples efectos adversos reportados en la literatura, los más comunes son desprendimiento de retina exudativo y seroso asociado a la presencia de líquido subretiniano, oclusión de vena central de retina y alteraciones vasculares. La patología más estudiada ha sido melanoma metastásico y la terapia que más presenta efectos adversos ha sido la combinada MEK-BRAF.

Palabras clave: Toxicidad retiniana. Antineoplásicos. Inhibidores checkpoint. Inhibidores MEK. Inhibidores BRAF. Toxicidad retiniana inducida por medicamentos.

Abstract

Background: The new antineoplastics are innovative drugs in the treatment of cancer. There is currently little information on the safety and adverse effects of these medications at the retinal level. It is important to know these effects to prevent vision loss in cancer patients. **Objective:** To define the characteristics of retinal toxicity in patients who use new antineoplastic drugs. **Study design:** Literature review. **Methods:** A literature search was carried out in PubMed, Embase, Cochrane, Scielo and gray literature with MeSH terms: "toxicity" AND "retina" AND "drugs" AND/OR "MEK inhibitors", "BRAF inhibitors", "checkpoint inhibitors". 16 articles were selected for analysis and data extraction. **Results:** There are multiple adverse effects reported in the literature, the most common are exudative and serous retinal detachment associated with the presence of subretinal fluid, central retinal vein occlusion and vascular alterations. The most studied pathology has been metastatic melanoma and the therapy with the most adverse effects has been the combined MEK-BRAF.

Keywords: Retinal toxicity. Antineoplastic drugs. Checkpoint inhibitors. MEK inhibitors. BRAF inhibitors. Drug-induced retinal toxicity.

*Correspondencia:

Mayerly López-Puerto
E-mail: mayelopu@hotmail.com

Fecha de recepción: 28-09-2021

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/RSCO.21000009

Disponible en internet: 24-08-2022

Rev Soc Colomb Oftalmol. 2022;55(2):72-79

www.revistaSCO.com

0120-0453 / © 2022 Sociedad Colombiana de Oftalmología (SOCOFTAL). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La oncogénesis requiere la activación desproporcionada de vías que median procesos celulares; una de la más importante es la MAPK, que incluye activación de proteínas cinasas y están relacionadas con regulación de muerte celular programada¹. Se requieren medicamentos efectivos que contrarresten los cambios en las vías de señalización y que a su vez sean tolerables por el paciente para que este complete el tratamiento². En oncología actualmente se utilizan nuevos medicamentos contra el cáncer, tales como los inhibidores MEK, inhibidores BRAF, inhibidores de proteína cinasa e inhibidores *checkpoint*; estos han contribuido al avance en el tratamiento de múltiples patologías neoplásicas, como el melanoma metastásico, carcinoma escamocelular, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, linfoma Hodking y cáncer de mama, entre otros³. A pesar de ser tan efectivos, no son claros aún sus efectos tóxicos a nivel ocular, especialmente a nivel de retina, ya que este es uno de los tejidos metabólicamente más activos del cuerpo humano y esto constituye un objetivo principal para efectos tóxicos de la quimioterapia⁴.

Los eventos adversos oculares podrían estar relacionados con alteraciones en la proliferación celular, el sistema de privilegio inmunitario ocular o toxicidad directa a las estructuras oculares⁵. A pesar de esto, los mecanismos por los cuales se producen alteraciones visuales no están del todo dilucidados y son motivo de investigación. Existe una alta variabilidad entre los datos reportados en la literatura sobre toxicidad retiniana secundaria a nuevos antineoplásicos. En cuanto a inhibidores de MEK, algunos ensayos clínicos informan un rango de toxicidad oculares entre el 5-38% de los pacientes⁶, mientras otros estudios refieren que la toxicidad ocular es rara y se presenta en el 1% de los pacientes, siendo ojo seco y uveítis posterior los efectos adversos más comunes⁷. Si bien existe un gran avance de información, aun no se tiene claro cuáles son los mecanismos de toxicidad ocular y qué tan comunes son estos efectos adversos. Es necesario esclarecer qué antineoplásicos requieren de mayor vigilancia y seguimiento, y así mismo reconocer los hallazgos esperados en pacientes usuarios de estos medicamentos; esto teniendo en cuenta que en la literatura reportada se describe resolución completa de los cuadros que involucran alteraciones visuales con el manejo de esteroides siempre y cuando sean detectadas de manera temprana.

El objetivo de este estudio es definir según la evidencia científica cuáles son los hallazgos de toxicidad retiniana en los pacientes usuarios de medicamentos sistémicos antineoplásicos (inhibidores MEK, inhibidores BRAF, inhibidores *checkpoint*) y de esta manera actualizar conocimientos que contribuyan a la práctica clínica de los servicios de oncología y oftalmología con el fin de brindar adecuada atención al paciente y mantener su calidad de vida durante el tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

Métodos

Revisión de literatura sobre toxicidad retiniana en pacientes usuarios de antineoplásicos. Específicamente, se incluyeron: inhibidores *checkpoint*, inhibidores BRAF e inhibidores MEK. Se realizó búsqueda de literatura en PubMed, Embase, Cochrane, Scielo y literatura gris en la que se incluyeron palabras clave y términos MeSH: “toxicity” AND “retina” AND “drugs” AND/OR “MEK inhibitors”, “BRAF inhibitors”, “checkpoint inhibitors”. Se encontraron en total 58 artículos, entre los que se excluyeron artículos con fecha de publicación mayor a cinco años, diferentes a idioma inglés, reportes de toxicidad de grupos farmacológicos diferentes a los definidos en este estudio. Finalmente se seleccionaron 16 artículos publicados entre los años 2015 y 2020, los cuales fueron revisados cualitativamente por los investigadores, quienes realizaron extracción de datos para su análisis.

Resultados

Inhibidores checkpoint

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario son la forma más común de inmunoterapia contra el cáncer que se administra actualmente. Estos agentes mejoran la actividad antitumoral de las células T del huésped al bloquear ciertas señales inhibitorias de dichas células que impiden la adecuada activación del sistema inmunitario para combatir las células cancerosas⁸. Los inhibidores aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) se dividen en tres grupos: los PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), los PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) y los CTLA-4 (ipilimumab). Estos medicamentos se utilizan en el tratamiento de varios tumores sólidos, dentro de ellos el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres escamosos de cabeza y cuello y el carcinoma de células renales. Si bien estos agentes han

demostrado mejorar dichas patologías mediante el estímulo del sistema inmunitario, también se han descrito efectos adversos secundarios a su uso como complicaciones inflamatorias dermatológicas, gastrointestinales, hepáticas, endocrinas, pulmonares, cardíacas o neurológicas y un hallazgo muy importante: toxicidad a nivel de la retina⁸.

Dentro de los diversos efectos adversos a nivel ocular en pacientes usuarios de inhibidores del punto de control se han reportado casos de desprendimientos de retina multifocales exudativos (Fig. 1)⁵. Adicionalmente, se reportó un caso similar en un paciente con diagnóstico de melanoma cutáneo metastásico que desarrolló retinopatía durante su tratamiento con estos medicamentos, la cual se manifestó con cicatrices coriorretinianas y acúmulo de pigmento en la periferia de la retina de ambos ojos (Fig. 2)⁹.

Pembrolizumab

El pembrolizumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con progresión de la enfermedad y para el manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas¹⁰. Consiste en un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina (Ig) G4-kappa potente, selectivo y humanizado dirigido al receptor de muerte programada-1 (PD-1) de las células T citotóxicas, lo que mejora la respuesta inmunitaria antitumoral en el microambiente del tumor^{10,11}.

La toxicidad reportada incluye efectos adversos como fatiga, exantema, prurito, artralgia, elevación de amilasa y diarrea. El estudio KEYNOTE para melanoma reportó incidencia de efectos adversos de alto grado en un 9.5%, las frecuencias más altas las presentaron neumonitis (1.8%), disnea (3.8%), disminución del apetito (1%) y astenia (1%)⁹. Estos efectos se relacionan con la activación de sistema autoinmune, por lo que el manejo con esteroide muestra mejoría. La toxicidad ocular es rara y ocurre en menos del 1%⁹. Telfah et al. describieron un caso clínico de un paciente que presentó pérdida aguda de visión con el uso de pembrolizumab por edemas coroideos bilaterales superficiales con desprendimientos de retina exudativos bilaterales manejado con esteroides sistémicos y tópicos con recuperación completa a los dos meses. También se han reportado pacientes con uveítis posterior¹², pliegues coroideos y edema de disco óptico secundario al uso de pembrolizumab en pacientes con melanoma. Estos presentaron dichos efectos adversos en los primeros seis meses después del medicamento y fueron

manejados con esteroides tópicos y sistémicos con adecuada resolución de síntomas¹³.

Atezolizumab

El inhibidor *checkpoint* atezolizumab hace parte de los ligandos 1 de muerte programada (PD-L1) que están siendo actualmente utilizados en oncología para el tratamiento de múltiples neoplasias. Si bien tiene muchas ventajas en el tratamiento de pacientes oncológicos, no deben olvidarse sus posibles efectos adversos y dentro de ellos, la toxicidad que puede producir a nivel retiniano.

En el 2019 la revista JAMA publicó dos reportes de casos de pacientes con cáncer de mama y adenocarcinoma de colon que desarrollaron neurorretinopatía macular aguda (NMA) asociada a venulitis retiniana difusa posterior al tratamiento con atezolizumab¹⁴. La NMA es una afección poco común caracterizada por lesiones intrarretinianas en forma de cuña que apuntan a la fóvea y afectan la retina externa. El daño isquémico a la red capilar de la retina externa se ha implicado como el mecanismo subyacente a esta entidad. Se pueden observar las lesiones parafoveales grises oscuras en forma de cuña al inicio del cuadro y persisten tres semanas después de la suspensión del medicamento¹⁴.

Ipilimumab

El ipilimumab, un anticuerpo del antígeno 4 anti-citotóxico asociado a linfocitos T (CTLA-4), mejora la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, pero es responsable de un amplio espectro de eventos adversos. Tsui et al. reportaron un caso de desprendimiento de retina exudativo en un paciente con melanoma metastásico que estaba participando en un ensayo clínico con ipilimumab. En la figura 3 se observan grandes derrames coroideos serosos con líquido subretiniano¹⁵.

Inhibidores MEK

Una nueva clase de agentes quimioterapéuticos que inhiben selectivamente la proteína cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señales extracelulares (MAPK/ERK), conocida como enzima MEK, ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de neoplasias malignas sistémicas. Hasta la fecha, el trametinib es el único medicamento de esta clase aprobado por la FDA, aunque se están investigando activamente binimetinib, selumetinib, pimasetib y cobimetinib¹⁶. Estos fármacos han demostrado una eficacia particular para el

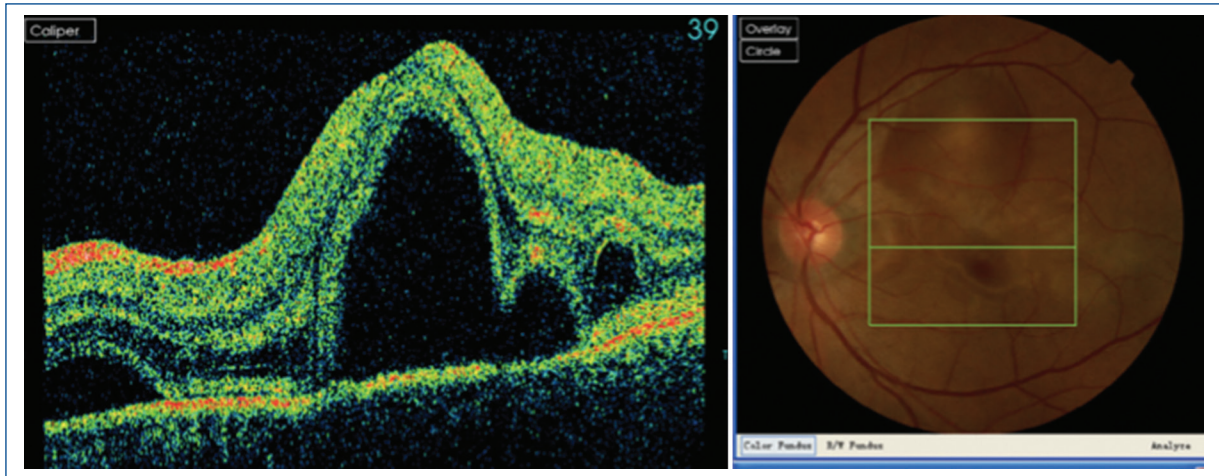


Figura 1. Desprendimiento seroso central de retina en un paciente tratado con anticuerpo PD1 (tomado de Liu et al., 2020³).

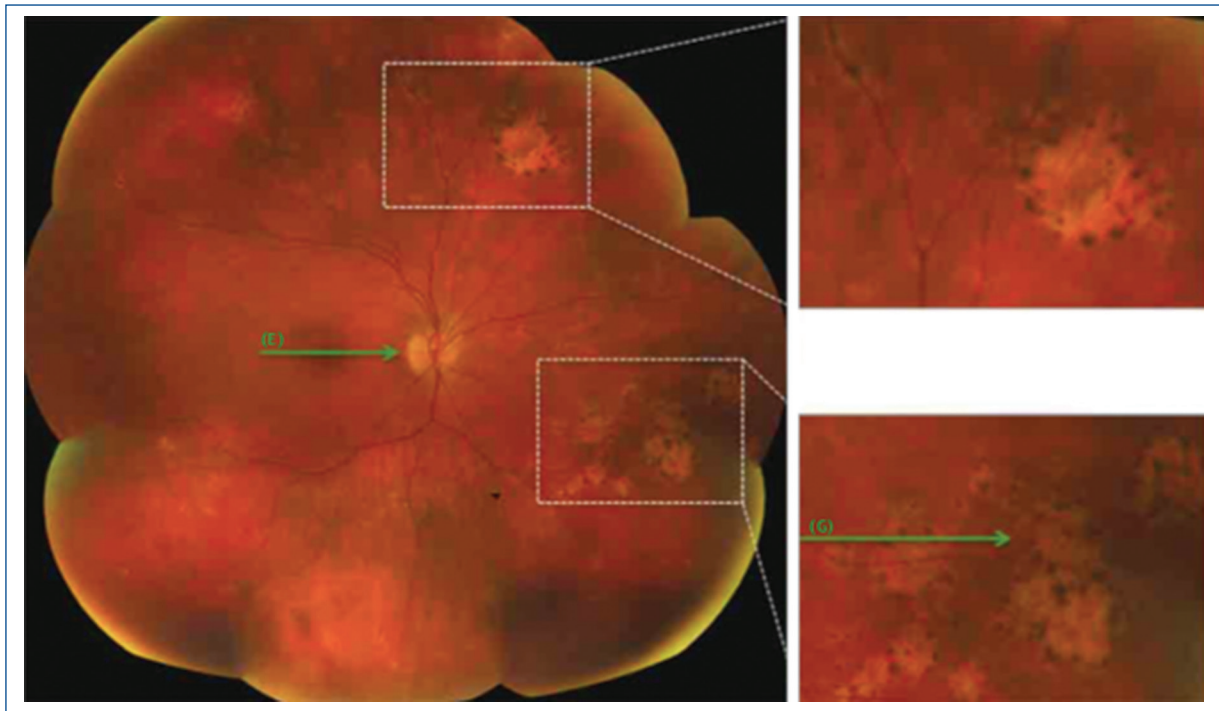


Figura 2. Fotografías de fondo de ojo de lesiones coriorretinianas que acompañan la retinopatía asociada al melanoma en un paciente tratado con pembrolizumab (tomado de Roberts et al., 2016⁹).

melanoma uveal y cutáneo metastásico. Sin embargo, recientemente se ha reconocido dentro de sus efectos secundarios la posible ocurrencia de toxicidad a nivel retiniano. Una revisión sistemática publicada recientemente reportó la presencia de retinopatía asociada al uso de inhibidores MEK denominada también MEKAR (*MEK adverse reactions*), cuyas características clínicas

incluyen visión borrosa, alteraciones visuales transitorias, destellos y líquido subretiniano, asemejándose mucho a la coriorretinopatía serosa central, pero a diferencia de esta, la MEKAR suele ser bilateral, multifocal, relativamente simétrica y afecta la fóvea (Fig. 4)¹⁷.

Otro de los efectos retinotóxicos descritos en esta misma revisión es la oclusión de vena central de retina,

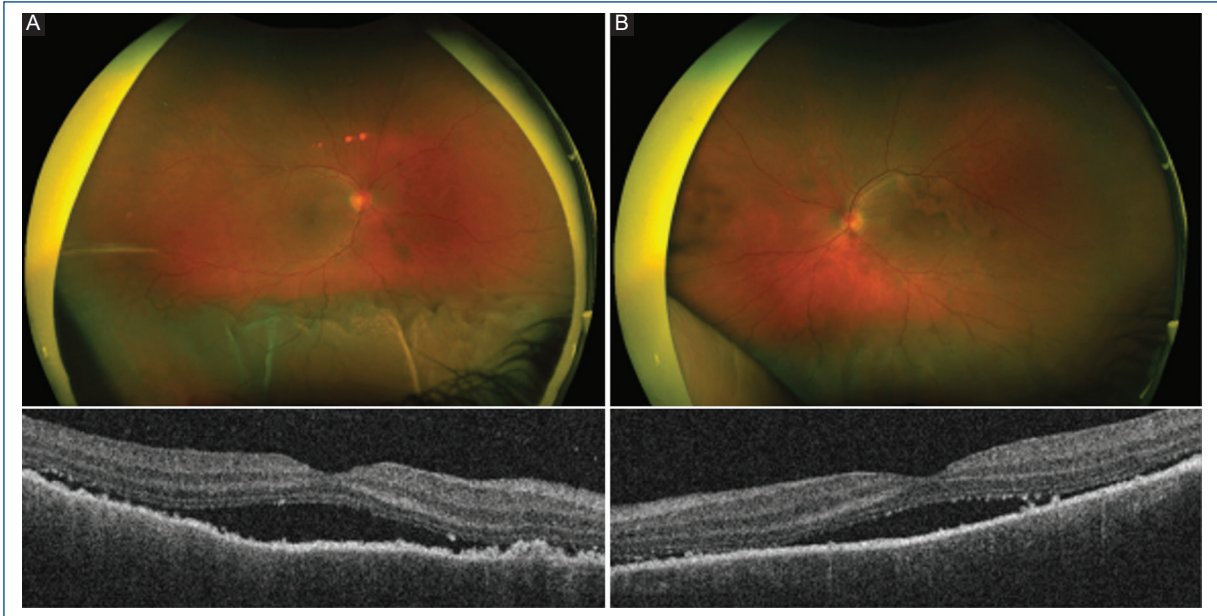


Figura 3. Fotografía del fondo de ojo de campo ultraamplio dos semanas después de la suspensión de la inmunoterapia e inicio de prednisona oral. Se observa una disminución de los derrames coroideos en el ojo derecho (A) e izquierdo (B), con sus correspondientes tomografías de coherencia óptica mostrando una resolución del líquido subretiniano en cada ojo (tomado de Tsui, et al., 2017¹⁵).

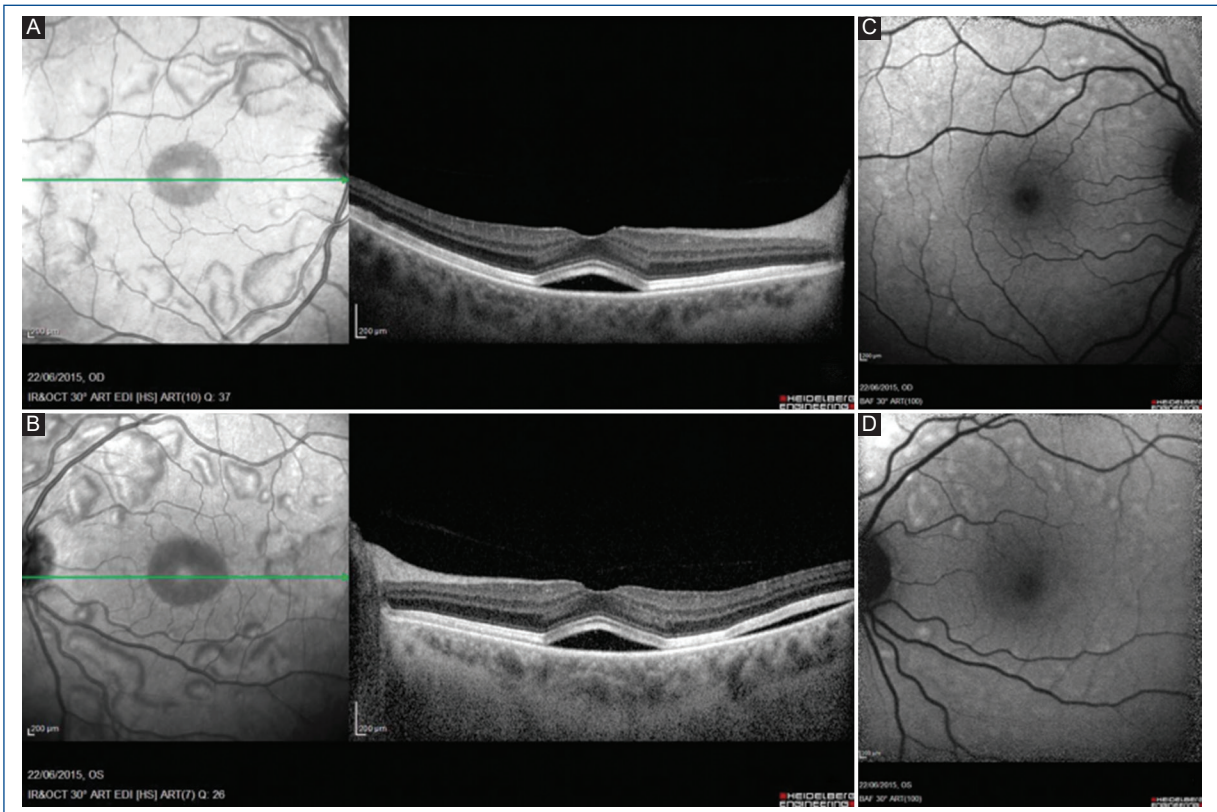


Figura 4. Caso de MEKAR grado 2: se observa líquido subretiniano foveal en ambos ojos en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (A y B), con varias manchas de líquido subretiniano visibles en imágenes infrarrojas en ambos ojos (imágenes de la izquierda). La autofluorescencia del fondo de ojo azul (C y D) muestra varios puntos híper autofluorescentes alrededor de ambas arcadas (tomado de Méndez-Martínez, et al., 2019¹⁷).

la cual suele presentarse posterior a los tres meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo para trombosis tales como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y glaucoma. Así mismo, la presencia de MEKAR fue diferente dependiendo del medicamento utilizado por el paciente. En el caso del pimasertib se reportó un 33-50% de pacientes con MEKAR, además de edema macular cistoide y oclusión venosa de la retina¹⁷.

Trametinib

El trametinib (GSK1120212), un inhibidor selectivo de segunda generación contra las cinasas MEK1 y MEK2, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico en combinación con los inhibidores BRAF. Actúa como un inhibidor alostérico, ATP no competitivo, el cual disminuye la proliferación celular e induce la apoptosis al detener la fase G1 del ciclo celular¹⁸. Dentro de los principales efectos retinotóxicos de la terapia con trametinib en combinación con dabrafenib se han reportado casos de desprendimientos serosos neuroretinianos de la fovea acompañados de manchas blancas que la rodean¹⁹.

Adicionalmente, se ha visto que la dosis del fármaco es un factor importante en su toxicidad. En un estudio abierto fase I en 206 pacientes con tumores sólidos avanzados se encontró que la dosis de trametinib bajo la cual los efectos adversos son tolerables es de 2 mg una vez al día. La administración del medicamento a esta dosis reportó menor incidencia de eventos tóxicos retinianos tales como retinopatía central serosa y oclusión de vena retiniana en comparación con dosis mayores del fármaco²⁰.

Binimetinib

El binimetinib tiene el mismo mecanismo de acción e indicación que el trametinib, pero ha sido principalmente utilizado en combinación con el inhibidor BRAF encorafenib para el manejo del melanoma metastásico. De igual forma, se han reportado hallazgos de toxicidad a nivel retiniano con el uso de este medicamento. Un estudio abierto multicéntrico fase I que se llevó a cabo en EE.UU. en pacientes con tumores sólidos (cáncer biliar y/o colorrectal) desde agosto de 2009 hasta mayo de 2012, a quienes se les administró binimetinib dos veces al día durante este periodo mostró que de los 93 pacientes que participaron en el estudio, el 19% desarrolló eventos oculares tóxicos tales como edema macular, retinopatía central serosa, líquido subretiniano o desprendimientos serosos de retina²¹.

Adicionalmente, una cohorte prospectiva realizada en Ámsterdam entre julio de 2011 y abril de 2014 en 30 pacientes con melanoma cutáneo metastásico (MCM) y cinco con melanoma uveal (MU) en tratamiento con binimetinib en ese lapso, encontró presencia de retinopatía serosa en el 77% de los participantes con MCM y en el 60% de los pacientes con MU¹⁸. Un hallazgo que cabe resaltar de este mismo estudio fue la presencia de autoanticuerpos antirretinianos y anti-EPR en el suero de tres pacientes con MC y tres pacientes con MU, lo cual sugiere una posible etiología autoinmune relacionada con la patogenia de la retinopatía serosa que se observa en este tipo de pacientes²².

Pimasertib

En una cohorte prospectiva que se llevó a cabo en los Países Bajos se analizaron los efectos adversos del tratamiento con pimasertib en pacientes con melanoma cutáneo metastásico encontrando presencia de líquido seroso subretiniano en la totalidad de los pacientes, nueve a 27 días después del inicio del tratamiento, así como también oclusión de la vena retiniana bilateral²³.

Si bien la mayoría de la evidencia encontrada en la literatura está relacionada con el diagnóstico de melanoma metastásico, también se han reportado casos de toxicidad retiniana en pacientes con neoplasias diferentes. AIAli et al. describieron un caso clínico de un paciente con cáncer de ovario metastásico, usuario de dicho medicamento, que desarrolló un desprendimiento de retina seroso multifocal bilateral en tan solo dos días después del inicio de la terapia (Fig. 5). Sin embargo, la mejoría fue significativa tras tres días de la suspensión del medicamento²⁴.

Inhibidores BRAF

La vía de la MAPK es una vía de señalización celular compuesta por proteínas cinasas importantes en varios procesos celulares⁶. La vía inicia con una señal a través de la membrana celular para activar RAS, de esta forma activa tres proteínas cinasas (fibrosarcoma rápidamente acelerado [BRAF], cinasa relacionada con señales extracelulares [ERK] y MEK [MAP/ERK cinasa]) que secuencialmente activan la vía MAPK, modificando así las proteínas que regulan la transcripción y expresión de diferentes genes⁶. Los pacientes con melanoma tienen oncogenes y mutaciones en el gen supresor de tumores que impulsan activación de la vía MAPK. Las mutaciones en BRAF activan esta vía por



Figura 5. Examen fundoscópico que muestra desprendimientos de retina multifocales serosos (tomado de: AlAli et al., 2016²⁴).

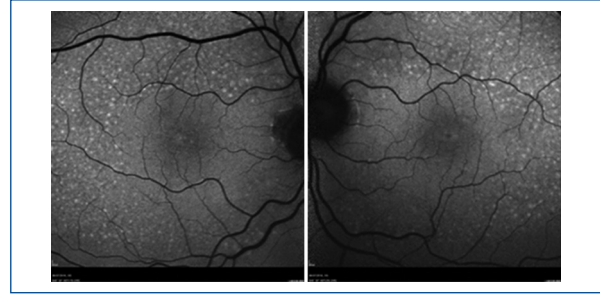


Figura 6. Imagen de autofluorescencia: aumento de la autofluorescencia de depósitos granulares subretinianos dispersos en el área macular (tomado de Tyagi et al., 2018³⁰).

medio de las cinasas y causan una división y crecimiento no controlado^{7, 25}.

Los inhibidores BRAF vemurafenib y dabrafenib representan un avance importante en el tratamiento del melanoma metastásico con mutaciones activadoras del gen *BRAF*, los cuales constituyen aproximadamente el 50% de los tumores²⁶. Si bien el impacto de estos agentes se demostró originalmente mediante la terapia única, la terapia combinada con inhibidores MEK está siendo cada vez más utilizada, debido a su alta efectividad para el tratamiento del melanoma metastásico²⁷. Sin embargo, se ha identificado que su uso concomitante puede estar relacionado en cierta medida con toxicidad retiniana. Gravic et al. realizaron un estudio en pacientes con melanoma metastásico BRAF+ quienes recibieron terapia combinada con inhibidor MEK (cobimetinib) asociada a inhibidor BRAF (vemurafenib). Se encontró como efecto retinotóxico la presencia de pequeños desprendimientos neuroretinianos serosos localizados (retinopatía MEKAR) demostrados mediante fundoscopia (CF), imágenes de reflectancia infrarroja (IR) y tomografía de coherencia óptica (OCT)²⁸. Otro estudio similar fue realizado en Pensilvania, EE.UU., en el cual participaron también pacientes con melanoma metastásico BRAF+ diagnosticado, pero en este caso recibían manejo con trametinib, dabrafenib e hidroxiclороquina, encontrándose como efecto adverso a nivel retiniano, separación del segmento externo del EPR en el 82% de los participantes²⁹. De igual manera, la combinación de estos dos medicamentos antineoplásicos se ha asociado en otros reportes de caso a retinopatía dada por engrosamiento de la zona elipsoide y patrón de distribución de «cielo estrellado» de los depósitos granulares subretinianos, sugiriendo toxicidad y disfunción de la capa de fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina

(Fig. 6)³⁰. El mecanismo de toxicidad aun no está claro; la hipótesis más aceptada apunta a disfunción del EPR, que genera aumento de permeabilidad y alteración de barrera hematorretiniana³¹. La mayoría de las lesiones se encuentra en la fóvea y extrafovealmente cerca a las arcadas vasculares donde la concentración del fármaco es más alta.

Discusión

Los nuevos antineoplásicos (inhibidores *checkpoint*, inhibidores MEK e inhibidores BRAF) han contribuido al avance del tratamiento de múltiples patologías neoplásicas tales como el melanoma metastásico, carcinoma escamocelular, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, linfoma Hodking y cáncer de mama, entre otros³. Si bien su uso ha brindado una nueva oportunidad a muchos pacientes que hoy en día combaten estas enfermedades, debe tenerse muy en cuenta a la hora de prescribirlos que son fuente potencial de efectos tóxicos a nivel retiniano.

Dentro de los eventos retinotóxicos más encontrados en todos los estudios revisados, se destaca el desprendimiento de retina exudativo y seroso asociado a la presencia de líquido subretiniano, la oclusión de la vena retiniana y alteraciones vasculares, la retinopatía central serosa y en algunos casos el edema macular. Adicionalmente, según la mayoría de estudios, la neoplasia que más requiere de manejo con nuevos antineoplásicos es el melanoma metastásico, con mayor tendencia al uso de terapia combinada, lo cual podría aumentar aun más el riesgo de toxicidad y por ende, de lesión retiniana. Estos hallazgos son importantes porque orientan hacia la prevención y seguimiento de pacientes con melanoma metastásico en los servicios de oncología, en los cuales se debería interrogar al

paciente sobre síntomas visuales durante el uso de la terapia con nuevos antineoplásicos.

Finalmente, según la evidencia presentada se recomienda a los servicios de dermatología y oncología que realicen seguimientos oftalmológicos periódicos a pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico y demás neoplasias que estén recibiendo tratamiento con los nuevos antineoplásicos con el fin de identificar cualquier tipo de toxicidad retiniana asociada a su uso, dar un manejo temprano, evitar complicaciones y en caso de no encontrarse, intentar prevenirla.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Smith A, Pawar M, van Dort ME, Galbán S, Welton AR, Thurber GM et al. Ocular toxicity profile of ST-162 and ST-168 as novel bifunctional MEK/PI3K inhibitors. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(6):477-85.
- Liu CY, Francis JH, Brodie SE, Marr B, Pulido JS, Marmor MF, et al. Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina.* 2014;34(7):1261-80.
- Liu X, Wang Z, Zhao C, Wang H, Guo X, Zhou J, 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.
- Roberts P, Fishman GA, Joshi K, Jampol LM. Chorioretinal lesions in a case of melanoma-associated retinopathy treated with pembrolizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(10):1184-8.
- Liu X, Wang Z, Zhao C, Wang H, Guo X, Zhou J, 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.
- van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GH, Beijnen JH, Schellens JHM. Effect of inhibition of the FGFR- MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:664-72
- Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol.* 2016;28:288-94.
- Gropper MA, Eriksson L, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set. 9th ed. Elsevier; 2019.
- Roberts P, Fishman GA, Joshi K, Jampol LM. Chorioretinal lesions in a case of melanoma-associated retinopathy treated with pembrolizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(10):1184-8.
- Khoja L, Butler MO, Kang SP, Ebbinghaus S, Joshua AM. Pembrolizumab. *J Immunother Cancer.* 2015;3:36.
- Gangadhar TC, Salama AK. Clinical applications of PD-1-based therapy: a focus on pembrolizumab (MK-3475) in the management of melanoma and other tumor types. *Onco Targets Ther.* 2015;8:929-37.
- Aaberg MT, Aaberg TM Jr. Pembrolizumab administration associated with posterior uveitis. *Retin Cases Brief Rep.* 2017;11:348-51.
- Telfah M, Whittaker TJ, Doolittle GC. Vision loss with pembrolizumab treatment: A report of two cases. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(6):1540-6.
- Emens LA, Davis SL, Oliver SCN, Lieu CH, Reddy A, Solomon S, et al. Association of cancer immunotherapy with acute macular neuroretinopathy and diffuse retinal venulitis. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(1):96-100.
- Tsui E, Madu A, Belinsky I, Yannuzzi LA, Freund KB, Modi YS. Combination ipilimumab and nivolumab for metastatic melanoma associated with ciliochoroidal effusion and exudative retinal detachment. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(12):1455-7.
- Wilkinson C, Schachat AP, Hinton DR, Freund KB, Sarraf D, Wiedemann P. *Ryan's Retina: 3 Volume Set.* 6th ed. Elsevier; 2017.
- Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Pardiñas Barón N, Leciña Bueno J, Gil Ruiz MDR, et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors. *Retina.* 2019;39(8):1435-50.
- Zeiser R, Andriová H, Meiss F. Trametinib (GSK1120212). *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:91-100.
- Sarny S, Neumayer M, Kofler J, El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to trametinib and dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):146.
- Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Berra C, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):773-81.
- Bendell JC, Javle M, Bekaii-Saab TS, Finn RS, Wainberg ZA, Laheru DA, et al. A phase 1 dose-escalation and expansion study of binimetinib (MEK162), a potent and selective oral MEK1/2 inhibitor. *Br J Cancer.* 2017;116(5):575-83.
- van Dijk EH, van Herpen CM, Marinkovic M, Haanen JB, Amundson D, Luyten GP, et al. Serous retinopathy associated with mitogen-activated protein kinase kinase inhibition (binimetinib) for metastatic cutaneous and uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1907-16.
- van Dijk EHC, Kruit WHJ, Jager MJ, Luyten GPM, Vingerling JR, Boon CJF. Pimasertib-associated ophthalmological adverse events. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):712-8.
- AlAli A, Bushehri A, Park JC, Krema H, Lam WC. Pimasertib and serous retinal detachments. *Retin Cases Brief Rep.* 2016;10(2):191-6.
- Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10: 85.
- Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol.* 2016;27:998-1005.
- Gavric AU, Ocvirk J, Mekjavic PJ. Ocular changes in metastatic melanoma patients treated with MEK inhibitor cobimetinib and BRAF inhibitor vemurafenib. *Radiol Oncol.* 2018;52(2):213-19.
- Nti AA, Serrano LW, Sandhu HS, Uyhazi KE, Edelstein ID, Zhou EJ, et al. Frequent subclinical macular changes in combined BRAF/MEK inhibition with high-dose hydroxychloroquine as treatment for advanced metastatic BRAF mutant melanoma: Preliminary results from a phase I/II clinical treatment trial. *Retina.* 2019;39(3):502-13.
- Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol.* 2016;27:998-1005.
- Tyagi P, Santiago C. New features in MEK retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(Suppl 1):221.
- Brose MS, Volpe P, Feldman M, Rishi I, Gerrero R, Einhorn E, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res.* 2002;62:6997-7000.