

## ЗОРОВА ТОКСИЧНІСТЬ ХІМІОПРЕПАРАТІВ ТАКСАНОВОГО РЯДУ

**С. Б. Геращенко, О. І. Дельцова, Н. З. Довга, Г. Б. Кулинич**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра гістології, цитології та ембріології;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Огляд присвячений аналізу сучасних даних про побічну дію хіміопрепаратів таксанового ряду (паклітаксел, доцетаксел, тамоксифен) на орган зору. Розглянуті питання розвитку ретинопатій, індукованих впливом цих препаратів. Наводяться дані щодо профілактики офтальмотоксичності при лікуванні онкохворих з офтальмоскопічними ускладненнями.*

**Ключові слова:** орган зору, таксани, токсичність.

Очні ускладнення внаслідок хіміотерапії препаратами таксанового ряду вимагають їхнього докладного дослідження, морфологічна основа яких до цього часу мало вивчена. Якість життя – це питання, яке необхідно розвивати, особливо якщо втрату зору може бути відвернено. Широкий спектр офтальмологічних хіміо-індукованих ускладнень включає зворотні та незворотні гострі і хронічні захворювання. Офтальмологічні ускладнення від легкої до помірної ступені є дуже поширеними і зворотними після припинення протиракової терапії. Значний ступінь очної токсичності може потребувати зменшення дози або відміни хіміопрепарату для запобігання втрати зору. Очну токсичність можна лікувати або, навіть, запобігти, якщо виявити вчасно. Саме тому офтальмологічне обстеження пацієнтів, які отримують хіміопрепарати і, зокрема, з групи таксанів, слід брати до уваги і проводити консультації з офтальмологом як тільки з'являються симптоми токсичного пошкодження – світлобоязнь, катаракта, глаукома, ретинопатія та інші. Онкологи та офтальмологи повинні бути інформовані про можливі ускладнення під час хіміотерапії і співпрацювати [2, 24, 37, 36, 25]. Одними з перших огляд швидко зростаючому обсягу літератури з зорової токсичності при системній хіміотерапії раку, приділяючи особливу увагу клінічному перебігу, механізм, профілактиці та лікування, надали P.S. Imperia et al. [17].

Протипухлинні препарати впливають не тільки клітини пухлин, але й на здорові тканини. Таксани широко використовуються у схемах протипухлинного лікування солідних пухлин різних органів і мають високу ефективність [38, 16, 10]. Стало відомо, що доцетаксел, паклітаксел, тамоксифен викликають оптичну нейропатію. Є відомості, що при

припиненні курсу лікування розлади можуть припинитися, але й можуть стати незворотними [19]. Побічна дія таксанів проявляється токсичністю на різні відділи ока. Так, на початку їхнього застосування виявилось, що тамоксифен викликає ретинопатію і помутніння рогівки [14]. У новонароджених паклітаксел апоптоз і дегенерацію кришталікових волокон [26] у дорослих – кератопатію [28]. Нині встановлено, що при лікуванні паклітакселом токсично пошкоджується зоровий нерв, шар нервових волокон сітківки з подальшим звуженням поля зору [5].

Часто повіки беруть участь у токсичності препаратів протипухлинної дії з розвитком медикаментозно-індукованого кератокон'юнктивіту. У літературі повідомляється про випадок ерозивного кон'юнктивіту і стенозу слъзової точки на слъзовому сосочку в пацієнтки з метастатичним раком молочної залози. Після відміни доцетацелу запалення кон'юнктиви загоїлося, а стеноз залишився [31]. Слъзотеча є визнаним побічним ефектом доцетакселу і може розвиватися частіше при кількатижневих циклах цього препарату. Побічна дія зростає від одного до трьох і більше введень паклітаксела [6]. Механізм слъзотечі, ймовірно, полягає у стенозі слъзової точки і слъзового каналця. Цей побічний ефект у пацієнтів знижує якість життя і в запущених випадках викликає незворотні зміни після відміни препарату. Пацієнти з щотижневими довготривалими циклами доцетакселу повинні бути обстежені на слъзотечу і каналікулярний стеноз і проходити лікування у вигляді інтубації силікону або точкопластики на ранніх стадіях, щоб запобігти необхідності кон'юнктиво-дакріо-цисто-ріностомії [7, 12]. У цій ситуації важливо розблокувати перешкоди на шляху відтоку слъзи [20]. Автори рекомендують для пацієнтів, які отримують доцетаксел, частого моніторингу для виявлення потенційно незворотних пошкоджень органа зору.

Із застосуванням протипухлинних агентів доцетакселу і паклітакселу може бути пов'язана безбольова глаукома [13, 15, 9, 1].

Дослідники повідомляють, що в результаті проведеного курсу лікування паклітакселом спостерігалось поступове зниження зору на обидва ока і через 6 тижнів поспіль зберігався кістоїдний набряк жовтої плями сітківки [33, 23, 34]. Про подібне ускладнення при лікуванні доцетацелом і паклітакселом з альбумін-стабілізованими наночасточками повідомили S.V. Smith et al. [32], але останній більш ефективний і легше переноситься хворими, ніж стандартний паклітаксел, і прояви побічної дії зникають після відміни препарату.

У пацієнтки з рецидивом, метастатичного раку молочної залози виявлена двостороння втрата зору через 3 місяці після початку лікування паклітакселом [18]. Кістозний набряк макули був помітним на обидвох очах. Причиною набряку при флюоресцентній ангіографії були судинні, ішемічні і запальні процеси з помітним кістозним розширенням просторів, переважно пов'язаних із зовнішнім і внутрішнім ядерними шарами. Дистрофія і набряк сітківки супроводжувалася ненормальним

потовщення сітківки і були пов'язані з накопиченням надлишкової рідини в міжклітинному просторі її нейросенсорної частини. Кістозний двобічний набряк макули і кістозні простори сітківки часто виникають у відповідь на введення паклітакселу і лише через 3 міс. після проведеного курсу спостерігається поліпшення картини очного дна [3]. Цікаво, що деякі дослідники не знаходять аномальної проникності капілярів при кістозній макулопатії [33]. Очні або візуальні порушення мали місце в 13% всіх пацієнтів, які отримували цей препарат, в 1% зміни були важкі [8].

Один із представників препаратів таксанового ряду тамоксифен, як селективний естроген-рецептор-модулятор, є золотим стандартом ад'ювантної ендокринної терапії для жінок, але підвищує ризик розвитку задньої субкапсулярної катаракти. Тамоксифен також впливає на зоровий нерв частіше, ніж вважалося раніше, мабуть викликаючи субклінічні набряки протягом перших 2 років використання у жінок віком понад 50 років. Тамоксифенова ретинопатія зустрічається рідко, але трапляється кістозність фовеального простору, як показав метод оптичної когерентної томографії. Тамоксифен часто призводить до змін у кольоросприйнятті через пошкодження колбочок. Це змінене сприйняття, можливо, відображає повільну нейронну-відповідь при використанні тамоксифену протягом 2 і більше років [30, 11]. Типова ретинопатія проявляється як тамоксифен кристалічні відкладення на внутрішній поверхні сітківки [22].

Наводяться докази того, що в клітинах жовтої плями зосереджені ксантофіл-лютеїн, зеаксантин і мезоаксантин, які пов'язані з мікротрубочками, які містять бета-тубулін 5 типів і паклітаксел модулює динамічну нестабільність у мікротрубочках макули і це, у свою чергу, погіршує діяльність колбочкових клітин, наслідком чого є погіршення зору [35].

Таксани широко використовуються як хіміотерапевтичні засоби проти широкого спектру пухлин, але часто доводиться достроково припинити лікування через важкі токсичні побічні ефекти і ведеться пошук препаратів, які зменшили би його побічну дію. J.H. Park et al. [4] висловили думку про те, що аскорбінова кислота може зменшити токсичні побічні ефекти, не заважаючи протипухлинному ефекту паклітакселу. Щоб продемонструвати це, вони дослідили вплив комбінаційного лікування аскорбіновою кислотою і паклітакселом на клітинах H1299 (лінія недрібноклітинного раку легень), імплантованих мишам лінії BALB/c. У H1299 клітин протипухлинний ефект комбінаційного лікування паклітакселом і аскорбінової кислоти був в 1,7 разу кращий, ніж при монотерапії паклітакселом. *In vivo* експерименти на мишах також показали, що при одночасному застосуванні паклітаксела і аскорбінової кислоти не виявлялися типові побічні ефекти, індуковані паклітакселом, такі як зменшення кількості лейкоцитів і еритроцитів і рівня гемоглобіну

( $P < 0,05$ ). Аналіз пов'язаних із пухлиною експресії генів, визначених за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуногістохімічних методів встановив, що комбінаційна терапія пригнічує розмноження ракових клітин. Узяті разом, ці результати підтверджують, що комбінаційна хіміотерапія з аскорбіною кислотою і паклітакселом не тільки не блокує протипухлинний ефект паклітакселу, але і знижує цитотоксичність паклітакселу *in vivo* та *in vitro*.

Високодозна хіміотерапія, зокрема паклітакселом, призводить до погіршення зору, часто (біля 24%) спостерігаються крововиливи від 1 до 12 міс. після проведеного курсу лікування. Зроблені спроби застосування аутологічних стовбурових клітини і клітин-попередниць червоного кісткового мозку. Результати показали достатньо високий позитивний ефект. Прояви очної токсичності (набряк диску зорового нерва і ішемічні ураження) зменшилися до 1-4 міс. після трансплантації цих клітин [27].

N.K. Кoo et al. [21] зробили спробу і досягли ефективності використання метазоламідю для корекції зору, пошкодженого в результаті лікування паклітакселом протягом 9 міс. Підтримуюча терапія цим препаратом привела до стійкого поліпшення зору і зменшення кістозного набряку макули. Подібну дію спостерігали при застосуванні ацетазоламідю [34, 29].

### *Література*

1. Administration of premedication with fexofenadine for paclitaxel-induced hypersensitive reactions in breast cancer patients complicated with closed-angle glaucoma / K. Komatsubara, K. Miyoshi, Y. Kogure [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho. – 2010. – Vol.37(1). – P. 107-110.
2. al-Tweigeri T. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review / T. al-Tweigeri, J.M. Nabholtz, J.R. Mackey // Cancer. – 1996. – Vol.78(7). – P. 1359-1373.
3. Angiographically silent cystoid macular oedema secondary to paclitaxel therapy // C.D. Georgakopoulos, O.E. Makri, P. Vasilakis [et al.] // Clin. Exp. Optom. – 2012. – Vol. 95(2). – P. 233-236.
4. Ascorbic acid alleviates toxicity of paclitaxel without interfering with the anticancer efficacy in mice // J.H. Park, K.R. Davis, G. Lee [et al.] // Nutr. Res. – 2012. – Vol.32(11). – P. 873-883.
5. Assessment of ocular neurotoxicity in patients treated with systemic cancer chemotherapeutics / B. Bakbak, S. Gedik, B.E. Koktekir [et al.] // Cutan. Ocul. Toxicol. – 2014. – Vol.33(1). – P. 7-10.
6. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy / B. Esmali, L. Hidaji, R.B. Adinin [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol.98(3). – P. 504-507.

7. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect // B. Esmaeli, V. Valero, M.A. Ahmadi [et al.] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol.108(5). – P. 994-995.
8. Cystoid Macular Edema Secondary to Paclitaxel Therapy // C.G. Murphy, J.B. Walsh, C.A. Hudis [et al.] // *JCO*. – 2010. – Vol. 28(33). – P. 684-687.
9. del Pilar Bernal M. Taxane-induced glaucoma // M. del Pilar Bernal, K. Loftfield, J.D. Nussdorf // *Lancet*. – 2000. – Vol.355(9203). – P. 577.
10. Dynamic cost-effectiveness of oncology drugs // Y. Lu, J.R. Penrod, N. Sood [et al.] // *Am. J. Manag. Care*. – 2012. – Vol.18(11 Suppl). – P. 249-256.
11. Eisner A. Breast cancer medications and vision: effects of treatments for early-stage disease / A. Eisner, S.W. Luoh // *Curr. Eye Res*. – 2011. – Vol.36(10). – P. 867-885.
12. Esmaeli B. Management of excessive tearing as a side effect of docetaxel // B. Esmaeli // *Clin. Breast Cancer*. – 2005. – Vol.5(6). – P. 455-457.
13. Taxane-induced glaucoma / E. Fabre-Guillevin, N. Tchen, M.F. Anibaldi-Charpit [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol.354(9185). – P. 1181-1182.
14. Fraunfelder F.T. Ocular toxicity of antineoplastic agents // F.T. Fraunfelder, S.M. Meyer // *Ophthalmology*. – 1983. – Vol.90(1). – P. 1-3.
15. Glaucoma and paclitaxel / U. De Giorgi, R. Acciarri, G. Fiorentini [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol.355(9199). – P. 231.
16. Hainsworth J.D. Practical aspects of weekly docetaxel administration schedules // J.D. Hainsworth // *Oncologist*. – 2004. – Vol.9(5). – P. 538-545.
17. Imperia P.S. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy / P.S. Imperia, H.M. Lazarus, J.H. Lass // *Surv. Ophthalmol*. – 1989. – Vol.34(3). – P. 209-230.
18. Ito S. A case of cystic maculopathy during paclitaxel therapy / S. Ito, M. Okuda // *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. – 2010. – Vol.114(1). – P. 23-27.
19. Kashiwagi H. Ocular disorders of anticancer drugs – ocular side effects // H. Kashiwagi // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2010. – Vol.37(9). – P. 1639-1644.
20. Kintzel P.E. Docetaxel-associated epiphora // P.E. Kintzel, L.B. Michaud, M.K. Lange // *Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol.26(6). – P. 853-867.
21. Koo N.K. A case of paclitaxel-induced maculopathy treated with methazolamide / N.K. Koo, Y.C. Kim // *Korean J. Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 26(5). – P. 394-397.
22. Li J. Drug-induced ocular disorders // J. Li, R.C. Tripathi, B.J. Tripathi // *Drug Saf*. – 2008. – Vol.31(2). – P. 127-141.
23. Mandar M. J. Paclitaxel Maculopathy / M.J. Mandar, R.G. Bruce // *Arch. Ophthalmol*. – 2007. – Vol.125(5). – P. 709-710.
24. Moorthy R.S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy / R.S. Moorthy, S. Valluri // *Curr. Opin. Ophthalmol*. – 1999. – Vol.10(6). – P. 438-446.

25. Ocular complications of cancer therapy: a primer for the ophthalmologist treating cancer patients // R. Hazin, J.Y. Abuzetun, Y.J. Daoud [et al.] // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 20(4). – P. 308-317.
26. Ocular toxicity caused by Paclitaxel in neonatal sprague-dawley rats / M. Kuwata M, K. Yoshizawa, M. Matsumura [et al.] // *In Vivo.* – 2009. – Vol.23(4). – P. 555-560.
27. Optic disc and retinal microvasculopathy after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support // D.W. Johnson, P.J. Cagnoni, T.M. Schossau [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1999. – Vol.24(7). – P. 785-792.
28. Phase I and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, administered weekly to Japanese patients with solid tumors and metastatic breast cancer / M. Ando, K. Yonemori, N. Katsumata [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2012. – Vol.69(2). – P. 457-465.
29. Regression of paclitaxel-induced maculopathy with oral acetazolamide / K.M. Meyer, T. Klink, S. Ugurel[et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2012. – Vol.250(3). – P. 463-464.
30. Santaella R.M. Ocular adverse effects associated with systemic medications : recognition and management / R.M. Santaella, F.W. Fraunfelder // *Drugs.* – 2007. – Vol.67(1). – P. 75-93.
31. Skolnick C.A. Erosive conjunctivitis and punctal stenosis secondary to docetaxel (taxotere) / C.A. Skolnick, D.J. Doughman // *Eye Contact Lens.* – 2003. – Vol.29(2). – P. 134-135.
32. Smith S.V. Cystoid Macular Edema Secondary to Albumin-Bound Paclitaxel Therapy / S.V. Smith, M.S. Benz, D.M. Brown // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – 126(11). – P. 1605-1606.
33. Teitelbaum B.A. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel // B.A. Teitelbaum, D.J. Tresley // *Optom. Vis. Sci.* – 2003. – Vol.80(4). – P. 277-279.
34. Telander D.G. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome / D.G. Telander, D. Sarraf // *Semin. Ophthalmol.* – 2007. – Vol.22(3). – P. 151-153.
35. Tubulins in the primate retina: evidence that xanthophylls may be endogenous ligands for the paclitaxel-binding site // D.V. Crabtree, I. Ojima, X. Geng [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – Vol.9(8). – P. 1967-1976.
36. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy / K.E. Schmid, G.V. Kornek, W. Scheithauer [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2006. – Vol.51(1). – P. 19-40.
37. Weekly docetaxel as second-line therapy for patients with advanced breast cancer resistant to previous anthracycline treatment / M. Ramos, A. González-Ageitos, M. Amenedo [et al.] // *J. Chemother.* – 2003. – Vol.15(2). – P. 192-197.

38. Weekly schedule of docetaxel in breast cancer: evaluation of response and toxicity / K. Kuroi, H. Bando, S. Saji [et al.] // Breast Cancer. – 2003. – Vol. 10(1). – P. 10-14.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 21.11.2014 р.  
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Ковальчук Л.Є.,  
д.м.н., професором Кондратюком В.А. (м. Тернопіль)*

## OCULUS TOXICITY EFFECT OF CHEMOTHERAPY BY TAXAN'S MEDICINE

**S. B. Geraschenko, O. I. Deltsova, N. Z. Dovga, G. B. Kulynych**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; department of histology, cytology and embryology; 76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

*Review is devoted to the analysis of contemporary data on adverse effects of chemotherapy by taxan's medicine (paclitaxel, docetaxel, tamoxifen) on eyeglobe. The questions of retinopathies development induced by the influence of these drugs. The data on prevention ophthalmotoxic influence in treating cancer patients with ophthalmoscopic complications.*

**Key words:** *oculus, chemotherapy, taxan's toxicity.*