

## Bölüm 44

# KEMOTERAPOTİKLERLE İLİŞKİLİ GÖZ YAN ETKİLERİ VE YÖNETİMİ

Adil ÖZYILKAN<sup>1</sup>  
Ahmet SEZER<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kanser tedavisinin oküler komplikasyonları hakkındaki yayınlanmış araştırmaların çoğu, bireysel kemoterapilerin ve hedefli tedavilerin yan etkilerini gözden geçirir. Bu yan etkilerin kataloglanması çeşitli şekillerde yapılabilir. Bir yöntem, terapötik ajanların etkilediği göz veya oküler adneks bölgelerine göre listelendiği anatomiktir (ör. konjonktiva, lens, retina). Bir diğer yöntem ise neden oldukları yaralanma bölgelerine göre tedavileri listeler (ör. punktat keratit, steril üveit, maküler ödem). Okular toksisitelerin ve yan etkilerin farmakolojik gruplarla (örn bitki alkolitleri, antimetabolitler, nitrosürüler) veya bireysel ajanlar tarafından tanımlanması da mümkündür. Bununla birlikte bu kişiler, şüpheli bir olayın başlangıcını nasıl yönetecekleriyle ilgili klinik soruları ele almazlar. Kemoterapi alan hastalarda ortaya çıkması durumunda bazen bir oküler semptomun ciddiyeti veya göz muayenesinde yeni bir bulgu hakkında belirsizlik olabilir. Hastanede yatan veya oftalmoloji merkezinde görülmeyen hastalar için durum rahatsız edici olabilir. Birkaç ilaç reaksiyonu kesinlikte teşhis edilebilecek kadar karakteristiktir. Bu yazıda, oküler terimi göz görsel yol ve oküler adneksi tanımlamak için kullanılmaktadır. Sistemik kemoterapiler ve hedefe yönelik kanser tedavileri ile 60 tan fazla farklı oküler ilişkili yan etkileri mevcuttur. Bu olaylar retinanın asemptomatik birikimlerini bulmaktan kataraktlara, kra-

nial sinir felçlerine, keratokonjonktivitis sicka'ya kadar değişmektedir. Bu komplikasyonların çoğu, edinilmiş hastalıklar ile örtüşen klinik özelliklere sahiptir. Tedaviye bağlı yan etkiler, kendi kendini sınırlayan koşullardan kalıcı görme kaybına kadar uzanır. Bu komplikasyonların çeşitliliği, moleküler ve çeşitli katılan hücrel mekanizmalardır. Bu nedenle bu derleme, tıbbi olarak karmaşık tedavi bağlamında meydana gelen oküler şikayetlerin ve hastaların özel bir göz kliniğinde görülmesinin zor olduğu zamanları değerlendirmeye odaklanacaktır. Bu aynı zamanda, bir göz doktoru uzmanıyla konsültasyonu hızlandırmak ve gereksiz yönlendirmeleri azaltmak ve göz kliniği dışındaki hastaları taramak için genel bir yaklaşım sağlayacaktır.

Aynı zamanda, belirli kemoterapi ajanları ile ilişkili bazı genel oküler yan etkilerin ne zaman tahmin edileceği ve muhtemelen önleyici olarak azaltılacağı da ele alınacaktır. Konunun genişliği bakıldığında , bu yazı radyoterapinin komplikasyonlarını, göz ve oküler adneksanın primer kanserleri için tedavileri veya graft-vs-host hastalığının oküler görünümünü içermeyecektir.

### İNSİDANS

Kemoterapiden ciddi bir yan etki geçiren hastaların oranı düşüktür. Bu komplikasyonların çoğu nadir görülür veya sadece tek vaka raporları olarak bildirilir (1-7). 2006 tarihli kapsamlı derleme-

<sup>1</sup> Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Lefkoşa, Göz Hastalıkları Uzmanı

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onkoloji

ruzu Görsel fonksiyonda belirgin düşüşler (örneğin merkezi görme kaybı, periferik görme kaybı), okülomotor sinir felci belirtileri ve / veya bulguları (örn. Diplopi, oküler kaybı) ile ortaya çıkan en büyük olumsuz sonuçlara neden olma olasılığı olan potansiyel oküler komplikasyonlar kranial sinirler III, IV veya VI ile ilgili hizalama) veya penlight muayenesinde tespit edilebilen anormallikler (örn. kırmızı refleks kaybı; göz kapaklarının iltihabı veya şişmesi, konjonktiva, sklera; proptoz)(1-7,16-18). İlişkili semptomlar ve daha önce bildirilmiş tedaviyle ilişkili yan etkilerle ilgili temel klinik bulgular, olası nedensel ilaçların belirlenmesinde ilk adımdır (1-7,16-18). İlaç maruziyetleri ile nedensel ilişkiler genellikle diğer hastalık süreçlerinin dışlanmasını içerdiğinden, muhtemelen oftalmolojik uzmanın teşhis değerlendirmesine dahil edilmesi gerekecektir; ancak, konsültasyonun aciliyeti tarama sonuçlarına göre belirlenecektir. Özel bir göz kliniğinde hızla görülemeyen kanser tedavisi ile ilgili şüpheli oküler komplikasyonları olan hastalar için, bir göz doktoru ile iletişim yoluyla hızlandırılmalı ve ilgili oküler öykü bulguları, görme testlerinin sonuçları ve dış göz muayenesinden elde edilen bulgular dahil edilmelidir. Antikanser kemoterapisi, tamoksifen ve interferon, önemli oküler morbiditeye neden olabilir. Tedavi dozlarında bile belirgin geri dönüşü olmayan görsel kayıplara neden olabilirler. Bu nedenle göz doktoru, antikanser tedavisi alan hastaları başlangıçta ve daha sonra üç ayda bir incelemelidir. Onkolog ve eczacıların, beklenen bir yan etkiyi en aza indirecek veya ortadan kaldıracak müdahale stratejileri geliştirmek için oküler komplikasyon ihtimalinin farkında olmaları gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol.* 1989;34(3):209-230.
2. Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, et al. Ocular toxicity of targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3277-3286.
3. Liu CY, Francis JH, Brodie SE, et al. Retinal toxicities of cancer therapy drugs. *Biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. Retina.* 2014;34(7):1261-1280.
4. Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, Binder S. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(1)19-40.
5. Al-Tweigeri T, Nabholtz, JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy: a review. *Cancer.* 1996;78(7):1359-1373.
6. Kheir WJ, Sniegowski MC, El-Sawy T, et al. Ophthalmic complications of targeted cancer therapy and recently recognized ophthalmic complications of traditional chemotherapy. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):493-502.
7. Hazin R, Abuzetun JY, Daoud YJ, et al. Ocular complications of cancer therapy: a primer for the ophthalmologist treating cancer patients. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(4):308-317.
8. Lepore FE, Nissenblatt MJ. Bilateral internuclear ophthalmoplegia after intrathecal chemotherapy and cranial irradiation. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(6):851-853.
9. Kapp J, Vance R, Parker LJ, et al. Limitations of high dose intraarterial 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) chemotherapy for malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1982;10(6):715-719.
10. Albert DM, Wong VG, Henderson ES. Ocular complications of vincristine therapy. *Arch Ophthalmol.* 1967;78(6):709-713.
11. Toker E, Yenice O, Oğüt MS. Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy. *J AAPOS.* 2004;8(1):69-71.
12. Bixenman WW, Nicholis JV, Warwick OH. Oculomotor distur
12. Bixenman WW, Nicholis JV, Warwick OH. Oculomotor disturbances associated with 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(6):789-793.
13. Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, et al. Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg.* 1984;61(3):423-429.
14. Margo CE, Murtagh FR. Ocular and orbital toxicity after intracarotid cisplatin therapy. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(4):508-509.
15. Ventura GJ, Keating MJ, Castellanos AM, et al. Reversible bilateral lateral rectus muscle palsy associated with high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone therapy. *Cancer.* 1986;58(8):1633-1635.
19. Agarwal MR, Esmali B, Burnstine MA. Squamous metaplasia of the canaliculi associated with 5-fluorouracil: a clinicopathologic case report. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2359-2361.
20. Brink HM, Beex LV. Punctal and canalicular stenosis associated with systemic fluorouracil therapy. *Doc Ophthalmol.* 1995;90(1):1-6.
21. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology.* 1983;90(1):1-3.
22. Kende G, Sirkin SR, Thomas PR, et al. Blurring of vision: a previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. *Cancer.* 1979;44(1):69-71.
23. Barletta JP, Fanous MM, Margo CE. Corneal and conjunctival toxicity with low-dose cytosine arabinoside. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(5):587-588.
24. Ritch PS, Hansen RM, Heuer DK. Ocular toxicity from high-dose cytosine arabinoside. *Cancer.* 1983;51(3):430-432.
25. Hopen G, Mondino BJ, Johnson BL, et al. Corneal toxicity with systemic cytarabine. *Am J Ophthalmol.* 1981;91(4):500-504.
26. Esmali B, Burnstine MA, Ahmadi MA, et al. Doce-taxel-induced histologic changes in the lacrimal sac

- and the nasal mucosa. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19(4):305-308.
27. Esmali B, Hidaji L, Adinin RB, et al. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy. *Cancer*. 2003;98(3):504-507.
  28. Barahimi B, Patel A, Bilyk JR. Orbital metastasis mimicking subperiosteal abscess. *Orbit*. 2010;29(3):165-167.
  29. McNab AA. Nontraumatic orbital hemorrhage. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(2):168-184.
  30. Valenzuela AA, Archibald CW, Fleming B, et al. Orbital metastasis: clinical features, management and outcome. *Orbit*. 2009;28(2-3):153-159.
  31. Leyssens B, Wildiers H, Lobelle JP, et al. A double-blind randomized phase II study on the efficacy of topical eye treatment in the prevention of docetaxel-induced dacryostenosis. *Ann Oncol*. 2010;21(2):419-423
  32. Doroshow JH, Locker GY, Gaasterland DE, et al. Ocular irritation from high dose methotrexate therapy: pharmacokinetics of drug in the tear film. *Cancer*. 1981;48(10):2158-2162.
  33. Lass JH, Lazarus HM, Reed MD, et al. Topical corticosteroid therapy for corneal toxicity from systemically administered cytarabine. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(5):617-621.
  34. Stentoft J. The toxicity of cytarabine. *Drug Saf*. 1990;5(1):7-27.
  35. Higa GM, Gockerman JP, Hunt AL, et al. The use of prophylactic eye drops during high-dose cytosine arabinoside therapy. *Cancer*. 1991;68(8):1691-1693.
  36. Lazarus HM, Hartnett, Reed MD, et al. Comparison of the prophylactic effects of 2-deoxycytidine and prednisolone for high-dose intravenous cytarabine-induced keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;105(5):476-480.
  37. Loprinzi CL, Wender DB, Veeder MH, et al. Inhibition of 5-fluorouracil-induced ocular irritation by ocular ice packs. *Cancer*. 1994;74(3):945-948
  38. Lynn.E.Harman,MD.Ophthalmic complications related to chemotherapy in medically complex patients *Cancer Control*,2016;23(2):150-156
  39. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5:108.
  40. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin A and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:206.
  41. Lin P, Fintelmann RE, Khalifa YM, et al. Ocular surface disease secondary to vitamin A deficiency in the developed world: it still exists. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:798.
  42. Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface. *Surv Ophthalmol* 2015; 60:183.
  43. DNichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:1922.
  44. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996; 40:343.
  45. Catherine Y Liu ,Jasmine H Francis ,Jose S Pulido ,David H Abramson .Overview of the approach to the patient with ocular symptoms.[www.uptodate.com/content/ocular-side-effect-of-systemically-administered-chemotherapy](http://www.uptodate.com/content/ocular-side-effect-of-systemically-administered-chemotherapy).Nov 2019
  46. Foerster CG, Cursiefen C, Kruse FE. Persisting corneal erosion under cetuximab (Erbix) treatment (epidermal growth factor receptor antibody). *Cornea* 2008; 27:612.
  47. Saint-Jean A, Sainz de la Maza M, Morral M, et al. Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. *Ophthalmology* 2012; 119:1798.
  48. Ahn J, Wee WR, Lee JH, Hyon JY. Vortex keratopathy in a patient receiving vandetanib for non-small cell lung cancer. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25:355.
  49. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:509.
  50. Esmali B, Ahmadi MA, Rivera E, et al. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1180.
  51. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, et al. Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation--A Case Series and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 24:140.
  52. Waikhom B, Fraunfelder FT, Henner WD. Severe ocular irritation and corneal deposits associated with capecitabine use. *N Engl J Med* 2000; 343:740.
  53. Modjtahedi BS, Maibach H, Park S. Multifocal bilateral choroidal neovascularization in a patient on ipilimumab for metastatic melanoma. *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32:341.