

Tamoksyfen jest syntetycznym antyestrogenem wykorzystywanym w leczeniu chorych na raki gruczołu piersiowego, wykazujące ekspresję receptora estrogenowego i/lub progesteronowego. Stosowany jest jako terapia uzupełniająca wczesnych postaci choroby, niezależnie od stanu menopauzalnego i zajęcia węzłów chłonnych pachowych, jak też w zaawansowanych stadiach nowotworu; trwają badania nad wykorzystaniem leku w chemoprewencji raka piersi w grupie chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór. Kilkudziesięcioletnie doświadczenie kliniczne ze stosowaniem tamoksyfenu wskazują, że jest to dobrze tolerowany, bezpieczny lek. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: uderzenia gorąca, krwawienia i upławy z dróg rodnych, bóle głowy; rzadziej występują nudności i wysypki skórne. Działania uboczne tamoksyfenu ze strony gałki ocznej obserwowane są rzadko: w badaniach retrospektywnych częstość ich występowania ocenia się na 0–23,5 proc., zależnie od dawki dobowej i skumulowanej leku oraz metodologii badań. Tamoksyfen może uszkadzać prawie wszystkie struktury narządu wzroku, za względnie charakterystyczne uważa się jednak retinopatię i keratopatię, które mogą przebiegać bezobjawowo; rzadziej obserwowane jest zapalenie nerwu wzrokowego. Przedstawiono przypadek 48-letniej chorej na raka gruczołu piersiowego (pT2pN0M0, II° złośliwości wg Blooma-Richardsona, receptor estrogenowy i progesteronowy dodatni), u której po 6 mies. leczenia uzupełniającego tamoksyfenem w standardowej dawce 20 mg/dobę (dawka skumulowana ok. 3,7 g) wystąpiło odwracalne, obustronne pogorszenie ostrości widzenia z cechami retinopatii. Szczegółowy wywiad i badania dodatkowe wykluczyły inne przyczyny zaburzeń widzenia. W 4. tyg. po zaprzestaniu podawania

Powikłania okulistyczne leczenia tamoksyfenem: opis przypadku i przegląd literatury

Ocular complications of tamoxifen: case report and literature review

Anna Hyży-Topolewska¹, Janusz Wojtacki¹,
Krzysztof Leśniewski-Kmak², Radosław Różycki³

¹ Oddział Radioterapii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

² Klinika Onkologii oraz

³ Klinika Okulistyczna, Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie

WSTĘP

Tamoksyfen jest syntetycznym antyestrogenem wykorzystywanym w leczeniu chorych na raki gruczołu piersiowego wykazujące ekspresję receptora estrogenowego (ER) i/lub progesteronowego (PgR) [1, 2]. Stosowany jest zarówno jako terapia uzupełniająca wczesnych postaci choroby, niezależnie od stanu menopauzalnego i zajęcia węzłów chłonnych pachowych, jak też w zaawansowanych stadiach nowotworu [1, 2]. Badania kliniczne ostatnich lat sugerują potencjalną przydatność leku w chemoprewencji raka piersi w grupie chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na ten nowotwór, nadal trwa jednak dyskusja nad celowością stosowania tamoksyfenu w tym wskazaniu [1, 3–5]. Zasadniczy mechanizm przeciwnowotworowego działania leku polega na hamowaniu aktywności estrogenowej w utkaniu nowotworu na poziomie ER, a ponadto na regulowaniu produkcji czynników wzrostu kontrolujących podział komórek raka piersi (transformujący czynnik wzrostu beta, insulinopodob-

ny czynnik wzrostu) [6, 7]. Kilkudziesięcioletnie doświadczenia kliniczne ze stosowaniem tamoksyfenu wskazują, że jest to dobrze tolerowany, bezpieczny lek: konieczność przerwania leczenia z powodu ostrej toksyczności dotyczy mniej niż 5 proc. chorych [1, 2]. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą uderzenia gorąca (ok. 50 proc. chorych), krwawienia i upławy z dróg rodnych, bóle głowy, zaburzenia miesiączkowania; rzadziej występują nudności i wysypki skórne [2]. Rzadkim powikłaniem jest uszkodzenie narządu wzroku pod wpływem tamoksyfenu [2]. W pracy przedstawiono przypadek chorej, u której zaobserwowano tego rodzaju toksyczność oraz dokonano przeglądu literatury poruszającej zagadnienie działań niepożądanych tamoksyfenu w obrębie narządu wzroku.

OPIS PRZYPADKU

Chora E.W., lat 48, zgłosiła się do Poradni Onkologicznej Szpitala Gdańskiego w Gdańsku z wynikiem mammografii wskazującym na podejrzanie procesu rozrostowego w gru-

nia tamoksyfenu zaburzenia ostrości wzroku ustąpiły. Zaobserwowano także częściową regresję zmian w dnie oka.

Ponadto dokonano przeglądu literatury, poruszającej zagadnienie działań niepożądanych tamoksyfenu w obrębie narządu wzroku (epidemiologia, czynniki ryzyka, obraz kliniczny, diagnostyka różnicowa, zalecenia dotyczące badań przesiewowych).

Słowa kluczowe: tamoksyfen, rak gruczołu piersiowego, powikłania oczne, retinopatia, keratopatia.

Tamoxifen is a synthetic antiestrogen used as endocrine therapy in women with estrogen and/or progesterone-receptor positive breast cancers, despite the stage of the disease and age as well, both as a treatment for advanced cancer and in adjuvant setting; its potential use as a chemopreventive agent is currently under investigation. As more than thirty-years of experience show, tamoxifen is a well tolerated and safe drug and its side effects are usually moderate and transient (hot flashes, vaginal discharge, headache, and, rarely, nausea and skin rashes). Ocular toxicity is rather rare tamoxifen-related complication: the incidence reported in retrospective studies ranges from 0 to 23.5%, depending on the daily and cumulative tamoxifen dose and the methodology of the study. Tamoxifen may destroy almost each part of the visual system, but retinopathy as well keratopathy (usually asymptomatic) are relatively characteristic, whereas optic neuritis is relatively rare. The study reports a case of 48-year-old breast cancer women (pT2pN0M0, grade II according to Bloom-Richarson criteria, positive staining for estrogen and progesterone receptors), who experienced reversible decreased bilateral visual acuity with retinopathy after

czole piersiowym lewym. W badaniu klinicznym – stan ogólny chorej dobry (według skali Zubroda 0 punktów), z odchyleniem od stanu prawidłowego w badaniu przedmiotowym stwierdzano: w kwadrancie centralnym piersi prawej guz o wymiarach 2,0 x 1,5 cm, powiększony (średnicy 1 cm), spoisty węzeł chłonny w pasze prawej. Pacjentka przestała miesiączkować 3 lata przed rozpoznaniem. Chora nie podawała przebytych i współistniejących ostrych lub przewlekłych chorób, w tym również dotyczących narządu wzroku. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa guza piersi wykazała obecność komórek nowotworowych. Wykonano radykalną mastektomię prawostronną sposobem Patey'a. W protokole histopatologicznym: *carcinoma ductale infiltrativum* II° złośliwości histopatologicznej według Blooma i Richardsona, wymiary guza: 2,1 x 1,9 cm (pT-2) oraz dodatnie odczyny immunohistochemiczne na obecność ER (++++) i PgR (+++); w jedenastu ocenionych węzłach chłonnych pachowych nie zaobserwowano zmian nowotworowych. Zaproponowano 5-letnią hormonoterapię i chora rozpoczęła przyjmowanie tamoksyfenu w dawce 20 mg/dobę. Po 6 mies. przyjmowania leku (dawka skumulowana ok. 3,7 g) chora zgłosiła się do onkologa z objawami obustronnego pogorszenia ostrości wzroku i nasilonego łzawienia. W wywiadzie nie stwierdzono ekspozycji na czynniki toksyczne mogące powodować uszkodzenie narządu wzroku, chora nigdy nie paliła papierosów, nie spożywała alkoholu w okresie ostatniego roku, nie zgłaszała objawów sugerujących infekcję. Konsultacja neurologiczna – z wyjątkiem zaburzeń widzenia bez nieprawidłowości ze strony układu nerwowego. Badanie okulistyczne: osadzenie i ruchomość gałek ocznych prawidłowa, ostrość wzroku: strona prawa – zdolność percepcji ruchów, strona lewa 20/60, rogówka i soczewka – bez zmian, dno oka: obustronnie żółtawe i białe, załamujące światło kryształki w wewnętrznej warstwie siatkówki i obrzęk w okolicy plamki gałki ocznej prawej; nerwy wzrokowe, naczynia siatkówki i pozostałe elementy dna oka – bez

cech patologii. Rozróżnianie barw – prawidłowe, ciśnienie wewnątrzgałkowe obustronnie w normie. W angiografii fluoroscencyjnej – w gałce ocznej prawej umiarkowany obrzęk okolicy plamki, strona lewa prawidłowa. W badaniu tomokomputerowym głowy nie wykazano zmian patologicznych. Podjęto decyzję o odstawieniu tamoksyfenu. W trakcie kontroli po 4 tyg. – chora bez zaburzeń ostrości wzroku, w badaniu dna oka – bez cech obrzęku wokół plamki, poza tym jak przy ocenie wyjściowej.

DYSKUSJA

Powikłania oczne należą do rzadko obserwowanych działań niepożądanych tamoksyfenu. Pierwszy opis przypadku retinopatii u chorej leczonej tamoksyfenem opublikowano 25 lat temu (Kaiser-Kupfer i Lipman, 1978) [8] i od tego czasu w literaturze światowej przedstawiono jedynie kilkudziesięciu chorych, doświadczających uszkodzenia narządu wzroku pod wpływem leku. Wyniki analiz oceniających częstość występowania toksyczności tamoksyfenu ze strony gałki ocznej są rozbieżne, co najprawdopodobniej wynika z różnych kryteriów doboru chorych, odmiennej metodologii oceny stanu narządu wzroku, długości obserwacji oraz wysokości dawki dobowej i sumarycznej leku. Badania retrospektywne oceniają, że zapadalność na choroby gałki ocznej w trakcie leczenia tamoksyfenem mieści się w zakresie od 0 do 23,5 proc. [9–15]. Longstaff i wsp. [13] analizowali dwie populacje chorych na raka piersi: 79 leczonych tamoksyfenem w dawce 20–40 mg/dobę (średnia: 27 mies., maksymalnie 76 mies.) i 115 nieotrzymujących leczenia hormonalnego i/lub chemicznego; nie stwierdzono przypadków retinopatii w obu ocenionych grupach, przy czym większość analizowanych chorych nie osiągnęła skumulowanej dawki leku uznanej za toksyczną w zakresie narządu wzroku [16]. Podobne wyniki przedstawiono w innej pracy, w której oceną objęto grupę 19 chorych na raka piersi otrzymujących od 20 do 40 mg tamoksyfenu dziennie przez 3 do 48 mies. (średnia: 15) [14]. Grupa Tang i wsp.

six months of adjuvant therapy (daily dose: 20 mg/d., cumulative dose: 3.7 g). Other reasons of visual disturbances were excluded due to the precise medical history and differential diagnostic procedures. Following 4 weeks of tamoxifen discontinuation all visual symptoms regressed as well as the changes observed at the fundus of the eye. The current literature on the topic is reviewed and discussed, particularly in relation to epidemiology, risk factors, clinical course, differential diagnosis and screening guidelines of the complication.

Key words: tamoxifen, breast cancer, ocular toxicity, retinopathy, keratopathy.

[12] przeprowadziła badanie przekrojowe 274 chorych przyjmujących tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę od 6 mies. do 12 lat, wykazując obecność bezobjawowej patologii siatkówki jedynie u 3 chorych (0,9 proc.), stosujących tamoksyfen od 39 do 120 mies. (zakres dawek skumulowanych: 23,7–73,0 mg), przy czym u wszystkich chorych – w odróżnieniu od przedstawionego wyżej przypadku – powikłanie przebiegało bezobjawowo. Heir i wsp. [9] ocenili 135 chorych na raka piersi przyjmujących tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę przez średnio 28,3 mies. (zakres: 2–144); retinopatię rozpoznano u 2 (1,5 proc.) badanych. Częstość patologii siatkówki o charakterystycznym dla stosujących tamoksyfen obrazie wg Lazzaroniego i wsp. [11] wynosi 3,1 proc. (N=129, dawka tamoksyfenu 20 mg/dobę, długość stosowania leku od 6 do 12 mies.). Vinding i wsp. [15] rozpoznali retinopatię u 11,8 proc. i keratopatię u 23,5 proc. chorych otrzymujących tamoksyfen w dawce 30 mg dziennie przez 7 do 25 mies. (średnia: 16, liczebność grupy: 17 chorych na zaawansowanego raka piersi). Zespół Gorin i wsp. [10] ocenił ryzyko powikłań ocznych wśród uczestniczek badania klinicznego NSABP-14 [17] (N=303, w tym 85 nigdy nieleczonych tamoksyfenem, 140 otrzymujących uprzednio lek przez średnio 56 mies., a obecnie pozostających bez leczenia przez średnio 31 mies., 78 – w trakcie hormonoterapii trwającej średnio 98 mies.); nie wykazano znamienych różnic w ostrości wzroku między nieleczonymi i kiedykolwiek otrzymującymi tamoksyfen, natomiast znamienne częściej u poddawanych hormonoterapii obserwowano złogi w tylnym biegunie soczewki, zlokalizowane podtorebkowo ($p<0,034$). Therssen i wsp. ocenili 61 chorych leczonych tamoksyfenem >12 mies. i rozpoznali retinopatię u dwóch (wysokie dawki skumulowane tamoksyfenu), keratopatię u jednej, zapalenie nerwu wzrokowego u jednej chorej [18]. Dulley i wsp. przeprowadzili badanie 543 chorych na raka piersi leczonych tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę przez 6 do

126 mies.; częstość powikłań okulistycznych wyniosła 5 proc., w tym keratopatia – 2 proc., retinopatia – 3 proc. [19]. Zdaniem niektórych ekspertów [20], wartość poznawczą wyżej przedstawionych analiz ograniczają: brak badań okulistycznych przed wdrożeniem tamoksyfenu, nieuwzględnienie znaczenia czynników wpływających na wyniki oceny narządu wzroku (choroby współistniejące, wiek), brak porównania wyników z grupą kontrolną (z wyjątkiem dwóch prac [10, 13]) oraz w większości niska liczebność analizowanych populacji. Wszystkie wymienione niedoskonałości konstrukcji powyższych badań nie pozwalały na jednoznaczne określenie, że wyłączną przyczyną rozpoznanych nieprawidłowości narządu wzroku było leczenie tamoksyfenem. Odmienne przedstawiają się wyniki badań prospektywnych, w których w większości uniknięto wyżej przedstawionych błędów metodologicznych. W badaniu 63 chorych leczonych tamoksyfenem (rak piersi: 60, rak trzustki: 3) przeprowadzonym przez Pavlidisa i wsp. [21] częstość występowania retinopatii i/lub keratopatii wyniosła 6,3 proc. (badania okulistyczne przeprowadzono przed rozpoczęciem podawania leku i następnie co 6 mies., nie odniesiono wyników do grupy kontrolnej). Zespół badaczy amerykańskich [22] w prospektywnym badaniu 65 chorych na raka gruczołu piersiowego otrzymujących tamoksyfen (20 mg/dobę) przez 4 do 79 mies. (mediana: 30) stwierdził obecność patologii w obrębie gałki ocznej u 12,3 proc. chorych (10,8 proc. – keratopatia, 4,6 proc. – retinopatia, 1,5 proc. – obustronne zapalenie nerwu wzrokowego); szczegółowe badanie okulistyczne w tej grupie prowadzono przy kwalifikacji do badania i następnie co 6 mies., analiza dotyczyła tylko chorych bez zmian patologicznych w wyjściowym badaniu okulistycznym. Znane są również dane oceniające częstość występowania powikłań ocznych wśród uczestniczek badań klinicznych nad przydatnością tamoksyfenu w hormonoterapii uzupełniającej; w grupie 926 leczonych hormonalnie tylko 11 (1,2 proc.) zgłaszało

objawy ze strony narządu wzroku, a u 4 w badaniu okulistycznym wykazano odchylenia od stanu prawidłowego (retinopatia: 2, zapalenie rogówki: 1, zaćma: 1) [23]. Częstość innych objawów (zapalenie spojówek, wzmożone łzawienie, zaburzenia ostrości wzroku) w grupie otrzymujących tamoksyfen wyniosła 0,8 proc. vs. 0,7 proc. chorych, którym podawano *placebo* i była znacząco niższa w porównaniu do populacji poddanej chemioterapii (5,2 proc.) [23]. Znamienne wzrost ryzyka wystąpienia zaćmy (ryzyko względne ocenione na podstawie informacji uzyskanych od pacjentek: 1,14; 95 proc. przedział ufności: 1,01–1,29) oraz konieczności leczenia operacyjnego tego powikłania (ryzyko względne na podstawie analizy dokumentacji lekarskiej: 1,57; 95 proc. przedział ufności: 1,16–2,14) stwierdzono u uczestniczek badania NSABP P-1, oceniającego skuteczność tamoksyfenu w profilaktyce raka piersi.

Rozbieżności danych z badań przekrojowych, prospektywnych, prób randomizowanych oraz doniesień kazuistycznych oceniających związek przyczynowy między stosowaniem tamoksyfenu i rozwojem stanów patologicznych gałki ocznej zostały zweryfikowane z wykorzystaniem kryteriów toksyczności ocznej sformułowanych przez Naranjo i wsp. [24], a powszechnie uznanych za standard nowoczesnej okulistyki (tab. 1.). Uwzględniając wszystkie opublikowane dotychczas obserwacje kliniczne, tamoksyfen całkowicie spełnia 5 pierwszych kryteriów toksyczności ocznej i częściowo kryterium 7., co wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo istnienia bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a występowaniem uszkodzenia narządu wzroku [24, 25].

Obraz kliniczny uszkodzeń narządu wzroku indukowanych tamoksyfenem jest zróżnicowany, a nieprawidłowości dotyczyć mogą prawie wszystkich struktur anatomicznych gałki ocznej (tab. 2.). Za względnie charakterystyczne dla *oftalmopatii tamoksyfenowej* można uznać keratopatię i retinopatię o cechach przed-

stawionych w tab. 2. Powyższe zmiany mogą współistnieć lub występować niezależnie i nie zawsze towarzyszą im zaburzenia widzenia, które szczególnie rzadko obecne są w przypadku izolowanej keratopatii [16, 25]. W większości przypadków powikłania oczne związane ze stosowaniem tamoksyfenu ustępują samoistnie w ciągu kilku miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku [13, 20, 26–29], co potwierdzają również nasze przedstawione wyżej spostrzeżenia. Znane są jednak przypadki utrzymywania się zaburzeń ostrości widzenia [29] i innych patologii [8, 28], nawet po 12 mies. od odstawienia leku. Zdaniem niektórych autorów częściej ustępują zmiany wywołane podawaniem tamoksyfenu w niskich dawkach dobowych [20]. Sugeruje się również, że łatwiej ule-

gają regresji objawy związane ze stosowaniem niskich dawek skumulowanych leku, podczas gdy po zastosowaniu >10 g tamoksyfenu zwykle powikłania są trwałe [30].

Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ocznych tamoksyfenu nie są określone. Wyniki pierwszych doniesień sugerowały, że do rozwoju retinopatii dochodzi jedynie u chorych otrzymujących wysokie dobowe dawki leku (zakres: 40–240 mg) [8, 31]. Późniejsze badania potwierdziły, że lek podawany w dawkach uznanych obecnie za standardowe (20 mg/dobę) może wywoływać podobne zaburzenia okulistyczne [15, 21, 27, 32]. Wyniki ostatnich badań prospektywnych sugerują, że czynnikiem ryzyka wystąpienia keratopatii i/lub retinopatii jest wysoka dawka sumaryczna tamoksyfenu i długość

Tab. 1. Kryteria oceniające związek przyczynowo-skutkowy stosowania leków i występowania działań niepożądanych ze strony gałki ocznej; wg [24] Wilmsa

Kryteria oceniające związek przyczynowo-skutkowy stosowania leków i występowania działań niepożądanych ze strony gałki ocznej:	
1)	często opisywane, dobrze udokumentowane powikłanie,
2)	objawy zmniejszają nasilenie lub ustępują po zaprzestaniu stosowania leku,
3)	inne potencjalne przyczyny powikłania zostały wykluczone,
4)	objawy nasilają się wraz z podwyższeniem dawki leku,
5)	działanie uboczne jest obiektywnie udokumentowane,
6)	powikłanie występuje po podaniu leków z podobnej grupy,
7)	nawrót objawów przy ponownym zastosowaniu leku.

Tab. 2. Najczęściej obserwowane zmiany w narządzie wzroku u chorych otrzymujących tamoksyfen

rogówka	podnabłonkowe złogi; spiralne i/lub liniowe zmętnienia, zwykle do dołu od osi widzenia, białe lub brązowe, często obustronne	[8, 15, 16, 34]
siatkówka	krystaliczne złogi w wewnętrznej warstwie, w okolicy bieguna tylnego, załamujące światło, zwykle położone skroniowo do plamki żółtej, białe lub żółtawe; obrzęk okolicy plamki n. II, zwyrodnienie plamki n. II*; niedrożność żył siatkówki**	[8, 10, 15, 16, 21, 27, 31, 33, 35, 39]
soczewka	wyrodnienie jądra, zwykle obustronne; zaćma podtorebkowa, przednia lub tylna	[10, 15, 21]
nerw wzrokowy	zapalenie jedno- lub obustronne, zwykle odwracalne	[19, 30, 32]
gałka oczna	jaskra	[25]

* – zwykle przy dawkach dobowych tamoksyfenu ≥ 180 mg

** – rzadkie powikłanie

stosowania leku [21, 22]. Wiek i płeć chorych nie zmienia prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności ocznej leczonych tamoksyfenem [11, 22]. Potwierdzają to także badania przekrojowe i doniesienia kazuistyczne [10, 33–39]. Wydaje się, że względnie rzadkie powikłanie leczenia tamoksyfenem, jakim jest zapalenie nerwu wzrokowego występuje wcześniej niż kerato- i/lub retinopatia, zwykle w ciągu pierwszych 12 tyg. terapii w standardowych dawkach i może być wyrazem idiosynkrazji na lek [22, 24]. Na podstawie dostępnych danych literaturowych trudno dyskutować o znaczeniu współistniejących schorzeń gałki ocznej o innym charakterze w rozwoju powikłań okulistycznych tamoksyfenu, ponieważ w większości badań prospektywnych wykluczano z analizy leczonych okulistycznie, chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i inne choroby powodujące uszkodzenie gałki ocznej [22, 23].

Powikłania oczne tamoksyfenu – z powodu swego niecharakterystycznego obrazu w badaniu okulistycznym – wymagają różnicowania z innymi pierwotnymi schorzeniami narządu wzroku lub zmianami w gałce ocznej wtórnymi do obserwowanych w przebiegu innych chorób. Proponuje się uwzględnienie w rozpoznaniu różnicowym następujących stanów patologicznych [16, 40]:

- ▶ w przypadku retinopatii: zwyrodnienie starcze plamki siatkówki (zwłaszcza wczesne postacie kliniczne), retinopatia cukrzycowa, idiopatyczne teleangiektazje wokół dołka środkowego siatkówki, zwyrodnienie celofanowe plamki nerwu wzrokowego, dystrofia krystaliczna Biettiego i inne retinopatie krystaliczne (ciałka hialinowe w błonie Brucha, cystynoza, hiperoksaluria), zespół Sjögrena-Larsona, zespół Alporta;
- ▶ w odniesieniu do zmian w rogówce: przyjmowanie zestawionych niżej leków o podobnej do tamoksyfenu strukturze chemicznej, bezobjawowe nosicielstwo choroby Fabry'ego;
- ▶ u chorych z objawami uszkodzenia nerwu wzrokowego: stwardnie-

nie rozsiane, uszkodzenie toksyczne, odczynny uczuleniowy, półpasiec i inne choroby zakaźne, zapalenie reumatyczne, cukrzyca, *meningitis carcinomatosa*, pierwotne i/lub wtórne nowotwory przebiegające z naciekaniami nerwu wzrokowego.

Patomechanizm zmian toksycznych w gałce ocznej nie jest dokładnie znany. Uważa się, że retinopatia i keratopatia wywołana jest bezpośrednim toksycznym działaniem tamoksyfenu i nie ma charakteru zmian wtórnych, związanych z wpływem leku na metabolizm hormonalny, układ immunologiczny lub aktywność czynników wzrostu [16, 25, 41]. Bardzo prawdopodobne wydaje się być, że uszkodzenie siatkówki i/lub rogówki wynika z amfifilnych, kationowych właściwości tamoksyfenu [16, 25, 26, 41]. Tworzy on silny, ale odwracalny związek z polarnymi lipidami, prowadząc do zaburzeń ich metabolizmu, czego wynikiem jest wewnątrzkomórkowa i/lub wewnątrzlizosomalna lipidoza [41]. Potwierdzenie tej tezy stanowi fakt, że również inne leki o zbliżonej do tamoksyfenu strukturze chemicznej (amiodaron, mepakryna, imipramina, chlorochina, triparanol, tiloron, chlopromazyna) powodują keratopatię o podobnym obrazie klinicznym [16, 25]. Postuluje się również, że rozpoznawane rzadko nieodwracalne uszkodzenia narządu wzroku indukowane przez tamoksyfen są wyrazem zmian zwyrodnieniowych aksonu nerwu wzrokowego [16, 25], co znajduje potwierdzenie w badaniach histopatologicznych [42].

Zalecenia co do skryningu w kierunku powikłań okulistycznych u otrzymujących tamoksyfen nie są jasno sprecyzowane. Niektóre ośrodki rekomendują rezygnację z regularnych badań narządu wzroku i ograniczenie się tylko do szczegółowego wywiadu w kierunku patologii gałki ocznej, motywując to względnie niskim odsetkiem chorych doświadczających toksyczności ocznej i odwracalnością objawów po zaprzestaniu terapii [9, 12, 29]. Inni autorzy sugerują konieczność przeprowadzenia szcze-

gółowego badania narządu wzroku przed włączeniem tamoksyfenu, a następnie regularnie co 12 mies. lub w przypadku wystąpienia zaburzeń ostrości widzenia [22,25], zwłaszcza u chorych obciążonych innymi czynnikami ryzyka retinopatii [20]. Taki sposób postępowania uzasadnia się możliwością występowania powikłań okulistycznych nawet po zastosowaniu niskich dobowych dawek tamoksyfenu, odwracalnością wczesnie rozpoznanych zmian oraz wydłużeniem podania leku do 5 lat w leczeniu uzupełniającym, co w kontekście zależności efektu toksycznego od dawki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań ocznych [20, 25]. Zaleca się również utrzymanie dawek dobowych leków poniżej 40 mg, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zwyrodnienia plamki żółtej [25]. U chorych ze stwierdzonym uszkodzeniem gałki ocznej w trakcie stosowania tamoksyfenu proponuje się: ścisły nadzór okulistyczny bez przerywania leczenia, obniżenie dawki tamoksyfenu do 20 mg/dobę, jeżeli podawano lek w wyższych dawkach i badanie kontrolne co 1–2 mies., natomiast w przypadku bardzo nasilonych zmian, zwłaszcza o charakterze zapalenia nerwu wzrokowego – przerwanie podawania tamoksyfenu i rozpatrzenie alternatywnych sposobów postępowania przeciwnowotworowego [9–11, 16, 25].

PODSUMOWANIE

- ▶ Szczegółowa analiza dotychczasowych badań klinicznych wykazuje ścisły związek przyczynowy między stosowaniem tamoksyfenu a występowaniem uszkodzenia gałki ocznej (lek spełnia 5 spośród 7 kryteriów toksyczności ocznej, określonych przez Naranjo i wsp. [24]).
- ▶ W badaniach prospektywnych częstość występowania tych powikłań określa się na 6,3–12,3 proc. chorych na raka piersi leczonych standardowymi dawkami; czynnikiem ryzyka jest wysokość skumulowanej dawki tamoksyfenu [21, 22].
- ▶ Najczęściej obserwowaną postacią uszkodzenia gałki ocznej u le-

czonych tamoksyfenem jest retinopatia, które mogą przebiegać bez zaburzeń widzenia, rzadziej rozpoznawane jest zapalenie nerwu wzrokowego i inne schorzenia [16, 25].

- ▶ Większość powikłań ustępuje po odstawieniu tamoksyfenu [16, 21, 25].
- ▶ Wytyczne dotyczące skryningu powikłań ocznych w trakcie hormonoterapii tamoksyfenem nie są jak dotąd jednoznacznie określone.

PIŚMIENNICTWO

1. Jordan CV. *Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer*. PRR, Melville, New York 1999.
2. Pierkowski T. *Rak piersi*. W: *Onkologia kliniczna*, Krzakowski M (red.) Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2001; 87-139.
3. B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-88.
4. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. *Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial*. Lancet 1998; 352: 98-101.
5. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. *Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women*. Lancet 1998; 352: 93-7.
6. Jordan VC. *Molecular mechanisms of anti-estrogen action in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 1994; 31: 41-52.
7. Colletta AA, Benson JR, Baum M. *Alternative mechanisms of action of anti-estrogens*. Breast Cancer Res Treat 1994; 31: 5-9.
8. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. *Tamoxifen retinopathy*. Cancer Treat Rep 1978; 62: 315-20.
9. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. *Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen*. Am J Ophthalmol 1994; 117: 772-5.
10. Gorin MB, Day R, Costantino JP, et al. *Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity*. Am J Ophthalmol 1998; 125: 493-501.
11. Lazzaroni F, Scorolli L, Pizzoleo CF, Savini G, de Nigris A, Giosa F, Meduri RA. *Tamoxifen retinopathy: does it really exist?* Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236: 669-73.
12. Tang R, Shields J, Schiffman J, Li H, Locher D, Hampton J, Prager T, Pardo G. *Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer*. Eye 1997; 11: 295-7.
13. Longstaff S, Sigurdsson H, O'Keeffe M, Ogston S, Preece P. *A controlled study of the ocular effects of tamoxifen in conventional dosage in the treatment of breast carcinoma*. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25: 1805-8.
14. Beck M, Mills PV. *Ocular assessment of patients treated with tamoxifen*. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1833-4.
15. Vinding T, Nielsen NV. *Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosage*. Acta Ophthalmol 1983; 61: 45-50.
16. Nayfield SG, Gorin MB. *Tamoxifen-associated eye disease: a review*. J Clin Oncol 1996; 14: 1018-26.
17. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. *Five years versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen-receptor positive tumors*. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1529-42.
18. Dulley P, Morgan MWE, Patel A, Fawcett I. *Ocular toxicity from low-dose tamoxifen*. Eur J Surg Oncol 1997; 23 (1), streszczenie 99.
19. Therssen R, Jansen E, Leys A, Rutten J, Meyskens J. *Screening for tamoxifen ocular toxicity: a prospective study*. Eur J Ophthalmol 1995; 5: 230-4.
20. Mihm LM, Barton TL. *Tamoxifen-induced ocular toxicity*. Ann Pharmacother 1994; 28: 740-1.
21. Pavlidis N, Petris Ch, Briassoulis E, Klovvas G, Psilas C, Rempapis J, Petroustos G. *Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients*. Cancer 1992; 69: 2961-4.
22. Nouredin BA, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A. *Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study*. Eye 1999; 13: 729-33.
23. ICI Pharmaceuticals Group: dane przedstawione na *Food and Drug Administration Advisory Committee Meeting*, Bethesda 1990.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
25. Moorthy RS, Valluri S. *Ocular toxicity associated with systemic drug therapy*. Curr Opin Ophthalmol 1999; 10: 438-46.
26. Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. *Ocular complications of systemic cancer chemotherapy*. Surv Ophthalmol 1989; 34: 209-30.
27. Griffiths MFP. *Tamoxifen retinopathy at low dosage*. Am J Ophthalmol 1987; 8: 185-6.
28. Gerner E. *Ocular toxicity of tamoxifen*. Ann Ophthalmol 1989; 21: 420-3.
29. Bentley Ch, Davies G, Aclimandos WA. *Tamoxifen retinopathy: a rare but serious complication*. BMJ 1992; 304: 495-6.
30. Szczesny P, Steiner R. *Reversibility of visual symptoms in tamoxifen toxicity depends on total cumulative dose*. Proc Am Assoc Cancer Res 1994; 35, streszczenie 1495.
31. McKeown CA, Swartz M, Bloom J, Maggiano JM. *Tamoxifen retinopathy*. Br J Ophthalmol 1981; 65: 177-9.
32. Pugesgaard T, von Eyben FE. *Bilateral optic neuritis evolved during tamoxifen treatment*. Cancer 1986; 58: 383-6.
33. Costa RHM, Dhooge MRP, van Wing F, de Rouck AF. *Tamoxifen retinopathy. A case report*. Bull Soc Belge Ophthalmol 1990; 238: 161-8.
34. Chern S, Danis RP. *Retinopathy associated with low-dose tamoxifen*. Am J Ophthalmol 1993; 116: 372-3.
35. Chang T, Gonder JR, Ventresca MR. *Low-dose tamoxifen retinopathy*. Can J Ophthalmol 1992; 27: 148-9.
36. Yanyali AC, Freund KB, Sorenson JA, Slakter JS, Wheatley HM. *Tamoxifen retinopathy in a male patient*. Am J Ophthalmol 2001; 131: 386-7.
37. Ashford AR, Donev I, Tiwari RP, Garrett TJ. *Reversible ocular toxicity related to tamoxifen therapy*. Cancer 1988; 61: 33-5.
38. Ah-Song R, Sasco AJ. *Tamoxifen and ocular toxicity*. Cancer Detect Prev 1997; 21: 522-31.
39. de Jong-Busnac M. *Ophthalmological complications of low-dose tamoxifen in the treatment of breast carcinoma*. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 514-6.
40. Dulley P. *Ocular adverse reactions to tamoxifen*. Ophthalm Physiol Opt 1999; 19, suppl. 1001: 2-9.
41. Lullman H, Lullman-Rauch R. *Tamoxifen induced generalized lipodosis in rats subchronically treated with high doses*. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 61: 138-46.
42. Kaiser-Kupfer M, Kupfer C, Rodrigues MM. *Tamoxifen retinopathy. A clinicopathologic report*. Ophthalmology 1981; 88: 89-93.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Janusz Wojtacki**
 Oddział Radioterapii
 Szpital Morski im. PCK w Gdyni
 tel./faks 0 (prefiks) 58 340 92 63
 e-mail: janusz_wojtacki@hotmail.com