

Anizokorie jako nežádoucí účinek léčby paklitaxelem

Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment

Halámková J.¹, Adámková Krákorová D.¹, Demlová R.^{2,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

² Farmakologický ústav, LF MU Brno

³ Oddělení klinického hodnocení, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Paklitaxel patří k nejrozšířenějším cytostatikům užívaným v onkologii, je součástí terapeutických protokolů větší části malignit. Jedním z jeho nejčastějších nežádoucích účinků je periferní neuropatie. Tato symptomatologie často vede ke snížení dávkové intenzity chemoterapeutických léků či předčasnému ukončení léčby. **Případ:** V naší kazuistice popisujeme vzácný případ anizokorie způsobené paklitaxelem u mladé ženy s karcinomem prsu. **Závěr:** Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí kolem 1 %; kromě poměrně časté obstrukce nazolakrimálního vývodu je kazuisticky popisován cystoidní makulární edém či ischemická retinopatie. Ve většině případů očních nežádoucích účinků terapie paklitaxelem však není třeba redukovat či ukončovat onkologickou terapii. Nutná je však spolupráce onkologa se zkušeným a poučeným oftalmologem.

Klíčová slova

anizokorie – paklitaxel – chemoterapií indukovaná polyneuropatie – CIPN

Summary

Background: Paclitaxel is one of the most common cytostatics used in oncology; it is part of the therapeutic protocols of many malignancies. One of its most common side effects is peripheral neuropathy. This symptomatology often leads to a reduction in the dose intensity of chemotherapeutic drugs or to early discontinuation of the treatment. **Case:** In our case report, we describe a rare case of paclitaxel-induced anisocoria in a young woman with breast cancer. **Conclusion:** Ocular side effects related to taxanes are rare, with an estimated frequency of about 1%. In addition to relatively frequent obstruction of the nasolacrimal duct, the cystoid macular edema or ischemic retinopathy have been reported. However, in most cases paclitaxel-induced ocular side effects, there is no need to reduce or discontinue therapy. However, the collaboration of an oncologist with an experienced and trained ophthalmologist is essential.

Key words

anisocoria – paclitaxel – chemotherapy-induced polyneuropathy – CIPN

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 2. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021306

Úvod

Paklitaxel patří k nejrozšířenějším cytostatikům užívaným v onkologii, je součástí terapeutických protokolů velké části malignit. Jeho antineoplastický efekt je způsoben vazbou na β -tubulinovou podjednotku mikrotubulu, což podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci a vede k zástavě mitózy [1]. Jedním z jeho nejčastějších nežádoucích účinků je periferní neuropatie. Periferní neuropatie indukovaná chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN) je závažný a běžně pozorovaný nežádoucí účinek u pacientů léčených chemoterapeutiky. Protože paklitaxel nepřekračuje hematoencefalickou bariéru, ovlivňuje specificky periferní systém a vede k převážně senzorycké axonální neuropatii. Ve valné většině jsou jejími projevy periferní parestzie či dysestezie, vzácně se projevuje jinou klinickou symptomatologií. Pacienti s CIPN mají sníženou kvalitu života a zhoršení fyzických schopností. Projevy CIPN často vedou ke snížení dávkové intenzity chemoterapeutických léků či předčasnému ukončení léčby. CIPN postihuje 48–90 % pacientů léčených paklitaxelem [2–4]. Toto široké rozmezí je pravděpodobně odrazem nejen rozdílů ve studovaných populacích a faktorů souvisejících s vlastními léčivými (např. intenzita dávky), ale také genetické predispozice. Periferní neuropatie způsobená taxany je vyvolána narušením mikrotubulů, což zhoršuje axonální

transport a vede k wallerianské degeneraci, změněné aktivitě iontových kanálů a hyperexcitabilitě periferních neuronů. Taxanem indukované mitochondriální poškození přispívá ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku (ROS – reaktivní kyslíkové radikály), což vede k poškození enzymů, proteinů a lipidů a k dysregulaci homeostázy vápníku v neuronech, to vyvolává apoptotické změny a demyelinaci periferních nervů. Aktivace mikroglie a astrocytů taxany vede k aktivaci imunitních buněk a k uvolňování a zvyšování prozánětlivých cytokinů. To má za následek senzibilizaci nociceptorů a opětovnou hyperexcitabilitu periferních neuronů, což vede k rozvoji neurozánětu [5]. I přes toto poznání zůstávají mechanismy, které jsou základem CIPN, do značné míry nejasné a léčba tohoto stavu je pouze symptomatická.

Kazuistika

U mladé ženy, ročník narození 1986, která se dosud s ničím neléčila, byl v listopadu roku 2019 diagnostikován invazivní duktální karcinom levého prsu grade 3, s negativitou hormonálních receptorů i HER2, Ki 67 67 %, pT1c pN1a (1/7) M0 L1 V0 Pn0. Pacientka absolvovala parciální mastektomii levého prsu s disekcí axily mimo Masarykův onkologický ústav, následně byla odeslána k zahájení adjuvantní chemoterapie, absolvovala 4 cykly chemoterapie anticyklinem v kombinaci s cyklofosfamidem v dávkově-denzním režimu a následně chemoterapii paklitaxelem

v dávce 80 mg/m² 1 × týdně. Po sedmé aplikaci si začala všimát nesouměrně velikosti zornic, následně vyšetření prokázalo anizokorii, a to rozšíření levé zornice, dle oftalmologa až o 1 mm (obr. 1). Pacientka zcela negovala jakékoliv oční obtíže, ani při oftalmologickém vyšetření nebyl zjištěn žádný zásadní patologický nálezn, stejně jako při neurologickém vyšetření a magnetické rezonanci mozku. Vzhledem k jinak asymptomatickému průběhu jsme po dohodě s pacientkou nadále pokračovali v zavedené chemoterapii paklitaxelem. Anizokorie se sice více neprohlubovala, ale nedocházelo ani k její úpravě. Chemoterapii paklitaxelem pacientka dokončila v předpokládaném termínu bez redukce dávky. Následně pokračovala v adjuvantní radioterapii na oblast levého prsu a svodnou lymfatickou oblast (III.–IV. etáž) v dávce 25 × 2,0 Gy/50 Gy s boostem lůžka tumoru 8 × 2,0 Gy/16 Gy s minimálními nežádoucími účinky v podobě kožní toxicity. Anizokorie i po více než půl roce od ukončení terapie trvá, pro pacientku však nemá zásadní dopad na vizus, reakce zornic je zcela adekvátní, nadále však zůstává v péči očního lékaře. Zajímavostí jistě je, že se u ní po celou dobu léčby ani následně neprojevila tak častá periferní polyneuropatie končetin.

Diskuze

Očním příznakům je v rámci nežádoucích účinků léčby cytostatiky věnována malá pozornost. Většinou je tato symptomatologie zvládnutelná pouze lokální terapií a často není třeba redukovat či ukončovat onkologickou terapii. Při léčbě paklitaxelem byly popsány poruchy zračkového nervu, makulární edém, fotopsie či zakalení sklivce [6]. V roce 2020 byla publikována dosud jediná velká analýza očních nežádoucích účinků vzniklých po aplikaci taxanů. Celkem se jednalo o soubor 1 918 pacientů léčených taxany, z toho pouze 22 nemocných, tedy 1,1 %, mělo oční nežádoucí účinky. Nejčastěji se jednalo o dysfunkci meibomských žláz u 5 nemocných (23 %), následovanou makulárním edémem u 4 pacientů (18 %) a kanalikulární obstrukcí u 4 nemocných (18 %), diplopie byla pozorována ve 2 případech (9 %), anizokorie pak u 1 nemocného, další



Obr. 1. Anizokorie – pozorovatelné rozšíření levé zornice.

z popsaných očních nežádoucích účinků nebyly klinicky významné. Oční vedlejší účinky byly vyřešeny nebo kontrolovány bez přerušení léčby u 80 % pacientů. Většina závažných příznaků se po ukončení terapie upravila. Kromě poměrně časté obstrukce nazolakrimálního vývodu se však literatura o očních vedlejších účincích omezuje především na kazuistiku, z nichž je nejčastěji popisován cystoidní makulární edém, byla však popsána i ischemická retinopatie [7–10].

Závěr

Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí 1 %. Většina očních příhod může být dobře kontrolována lokální terapií bez přerušení léčby taxany. Ani tak závažné symptoma-

tologie, kterou je anizokorie, se po vyloučení oční či intracerebrální patologie není třeba obávat a je možno plánovanou systémovou terapií paklitaxelem dokončit bez úprav dávky v celém rozsahu. Nutná je však spolupráce onkologa se zkušeným a poučeným oftalmologem.

Literatura

1. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677–2681. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916.
2. Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 2009; 10(11): 1146–1150. doi: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
3. Seretny M, Currie GL, Sena ES et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155(12): 2461–2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020.

4. Martinez JW, Sanchez-Naranjo JC, Londono-De Los Rios PA et al. Prevalence of peripheral neuropathy associated with chemotherapy in four oncology centers of Colombia. *Rev Neurol* 2019; 69(3): 94–98. doi: 10.33588/rn.6903.2019035.
5. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): 1451. doi: 10.3390/ijms20061451.
6. SPC Taxol. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0076204&tab=texts>.
7. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: the Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol* 2020. [In press]. doi: 10.1177/1120672120969045.
8. Tanaka Y, Bando H, Hara H et al. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer* 2015; 22(3): 324–326. doi: 10.1007/s12282-012-0373-y.
9. Smith SV, Benz MS, Brown DM. Cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1605–1606. doi: 10.1001/archophth.126.11.1605.
10. Das A, Ranjan R, Shah PK et al. Paclitaxel- and/or cyclophosphamide-induced severe ischemic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(8): 1113–1115. doi: 10.1111/ceo.13854.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 1. 6. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.