

Düşük Doz Kullanımında Tamoksifen Retinopatisi*

Tamoxifen Retinopathy in Low-Dose Therapy

Özlem ASLAN¹, Hakan TIRHIŞ¹, Coşar BATMAN², Orhan ZİLELİOĞLU³

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Oniki yıldır meme Ca nedeniyle takip edilen 53 yaşında bayan hasta, son 4 yıl günde 20mg tamoksifen kullanması nedeniyle senelik göz muayenesi için kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan göz muayenesinde her iki gözde görme tam olarak ölçüldü. Biomikroskopik muayenede, kornea ve ön segment her iki gözde doğal olarak değerlendirildi. Fundus muayenesinde, özellikle makula çevresinde ve tüm arka kutupta iç retina yerleşimli küçük sarı, beyaz kristal- lin depozitler ile birlikte retina pigment epitel düzensizliği gözlemlendi. Floresein anjiyografide, fovea çevresinde pencere defektine bağlı hiper ve koroid atrofisine bağlı hipofloresan alanlar ile ileri evrede, makula çevresinde depozitlerin boyanmasına bağlı yoğun hiperfloresans gözlemlendi. Optik koherens tomografide makula ödemi veya retinal kalınlaş- maya rastlanmadı.

Tamoksifen, düşük doz (20mg/gün) kullanıldığında nadiren retinopatiye yol açan bir ilaçtır. Retinopati durumunda görme keskinliği etkilenmese de, fundus görünümünde ve anjiyografide önemli ölçüde ve kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir. Bu bulgular, diğer retina pigment epitel bozukluğu yapan hastalıkların ayırıcı tanısında akla getiril- melidir.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, retinopati, oküler toksisite.

ABSTRACT

A 53-year-old woman with breast cancer for 12 years who was on tamoxifen therapy (20 mg/day) for the last 4 years was referred to our clinic for her yearly ophthalmic examination. Visual acuity was 10/10 in both eyes and no pathology was found in the anterior segment examination. The funduscopy showed small yellow-white crystalline depositions and retinal pigment epithelium changes at the level of the inner retina all around the macula and posterior pole. Fluorescein angiography demonstrated hyperfluorescence due to a window defect and hypofluorescence because of choroidal atrophy and on the late frames dense hyperfluorescence caused by the depositions. Optical coherence tomography showed no macular edema or thickening.

Tamoxifen rarely causes retinopathy in low-dose therapy (20 mg/day). The drug may cause severe changes in fundus appearance and angiography although visual acuity may not be affected. Tamoxifen retinopathy should be kept in mind in the differential diagnosis of diseases causing crystalline deposition and changes in retinal pigment epithelium.

Key Words: Tamoxifen, retinopathy, ocular toxicity.

Ret-Vit 2007;15:283-286

GİRİŞ

Tamoksifen, ileri evre özellikle östrojene bağımlı tip meme kanserinin tedavisinde ve erken evre meme kanserinde ise cerrahi sonrası tedaviye yardımcı olarak kullanılan bir non-steroid anti-östrojen bir ilaçtır. İlacın öncelikle üreme organlarıyla ilgili olmak üzere, iyi bilinen pekçok yan etkisi bulunmaktadır. Tamoksifen'e bağlı oküler

toksosite ilk olarak 1978'de Kaiser-Kupfer tarafından bildirilmiştir.¹ Bu çalışmada, tamoksifen dozu 180-200 mg/gün olarak bildirilmiştir. Günümüzde, tamoksifen'in meme kanserinde tavsiye edilen dozu 40-20mg/gün seviyesine düşürülmüş olmasına rağmen, retinopati hala karşılaşılabilen bir durumdur.² Ancak bu yan etkinin pek çok olguda geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir.²

Geliş Tarihi : 12/01/2007

Kabul Tarihi : 23/03/2007

Received : January 12, 2007

Accepted: March 23, 2007

- * Bu çalışma TOD 40. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sunulmuştur.
1- S.B Ankara Ulucanlar Göz Hast. Eğt. ve Araş. Hast., Ankara, Uzm. Dr.
2- S.B Ankara Ulucanlar Göz Hast. Eğt. ve Araş. Hast., Ankara, Doç. Dr.
3- S.B Ankara Ulucanlar Göz Hast. Eğt. ve Araş. Hast., Ankara, Klinik Şefi, Uzm. Dr.

- 1- M.D., Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital, Ankara/TURKEY
ASLAN Ö., aslanozlem@hotmail.com
TIRHIŞ H.,
2- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital,
Ankara/TURKEY
BATMAN C., cosarbatman@hotmail.com
3- M.D. Chief Clinic, Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital, Ankara/TURKEY
ZİLELİOĞLU O., orhanzilelioglu@hotmail.com

Correspondence: M.D., Özlem ASLAN
Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital, Ankara/TURKEY

OLGU SUNUMU

Oniki yıldır meme kanseri nedeniyle tedavi gören 53 yaşında bayan hasta, son 4 yıl boyunca günde 20 mg tamoksifen kullandığından her yıl yapılan göz muayenesi için kliniğimize başvurdu. Hastanın gözü ile ilgili yakınması bulunmamaktaydı. Oftalmolojik muayenesinde, her iki gözde görmeler tam olarak ölçüldü. Biyomikroskopik muayenede, kornea ve ön segmentler her iki gözde doğal olarak değerlendirilirken, tansiyon oküler ise bilateral normal sınırlarda ölçüldü. Fundus muayenesinde, her iki gözde daha önceki kontrolünde mevcut olmayan özellikle makula çevresinde ve tüm arka kutupta iç retina yerleşimli küçük sarı, beyaz depozitler ile birlikte retina pigment epitel düzensizliği gözlemlendi (Resim 1-2). Floresein anjiyografide, erken evrede fovea çevresinde pencere defektine bağlı hiper ve koriokapillaris atrofisine bağlı hipofloresan alanlar ile, ileri evrede makula çevresinde depozitlerin boyanmasına bağlı sebat eden hiperfloresans gözlemlendi (Resim 3-4). Anjiyografide, herhangi bir evrede floresein göllenme veya sızıntısına rastlanmadı. Optik koherens tomografide (OCT) bilateral makula ödemi veya retinal kalınlaşmaya rastlanmadı (Resim 5-6). Hastaya yapılan elektrofizyolojik testlerde değerler normal olarak ölçüldü. Görme alanı muayenesinde ise,

yer yer daha yoğun olmak üzere, jeneralize bir sensitivite azalması mevcuttu (Resim 7).

Hastada subjektif şikayet olmaması, görmelerinin tam olarak ölçülmesi, kornea ve optik diskte herhangi bir yan etkiye rastlanmamış olması nedeniyle kontrollerini sıklaştırmak şartıyla ilaca devam edilebileceğine karar verildi ve hastaya bu konuda bilgi verildi.

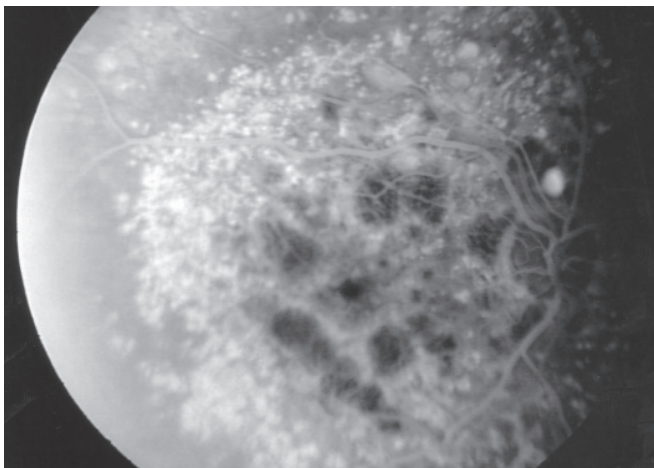
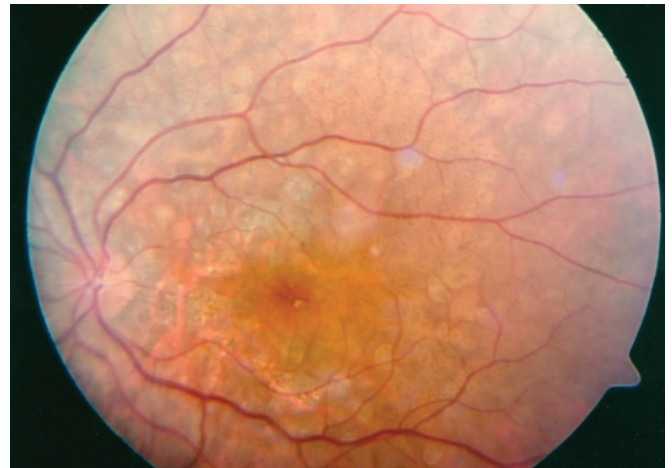
TARTIŞMA

Tamoksifen ile tedavi edilen meme kanserinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun yaşam ve hastalısız süre bildirilmiştir. Meme kanserinde, tamoksifen için standart kullanım 5 yıl veya daha uzun süre olarak bildirilmiştir.³

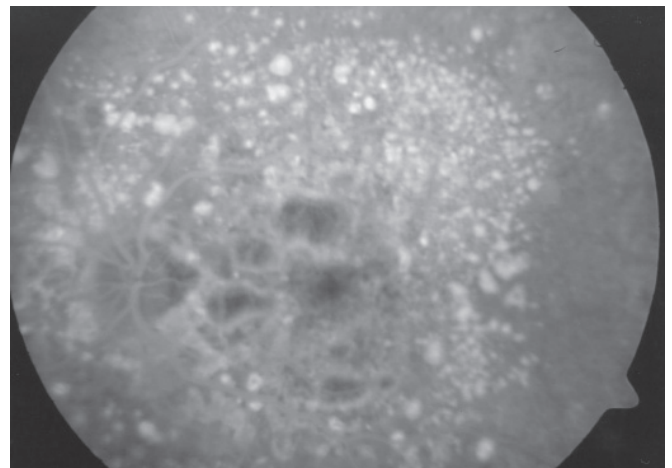
Tamoksifen retinopatisi retinada depozitlere neden olan veya retina pigment epitel değişiklikleri yapan pek çok hastalık ile karışabilmektedir. Bu hastalıklardan ilk akla gelen hastanın yaşı da göz önüne alınacak olursa yaşa bağlı makula dejeneresansıdır. Hastanın anjiyografisinde görünen ve geç evrede hiperfloresan boyanan yapılar druzen olarak değerlendirilebilir. Ayrıca hastada retina pigment epitel atrofisi de mevcuttur. Druzen çevresinde biriken kalsiyum veya kolesterolün neden oldu-

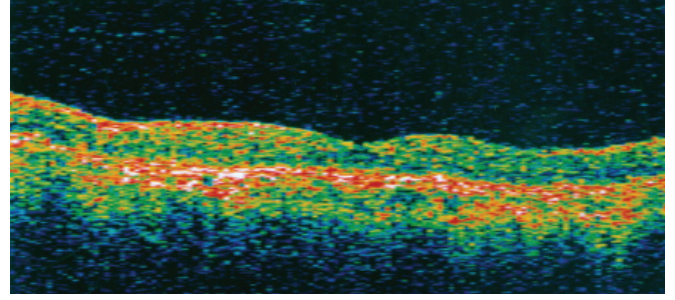
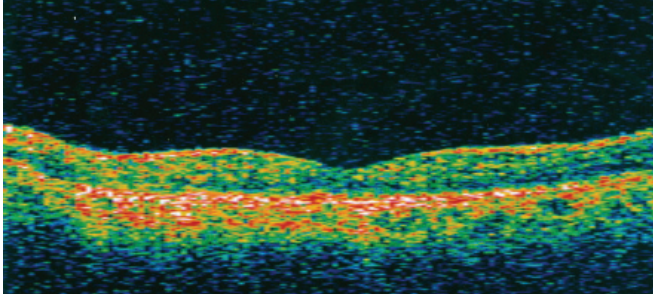


Resim 1-2: Sağ (resim 1) ve sol (resim2) göz fundus görünümü. Maküla ve arka kutupda yaygın sarı beyaz depozitler ve retina pigment epitel düzensizliği.

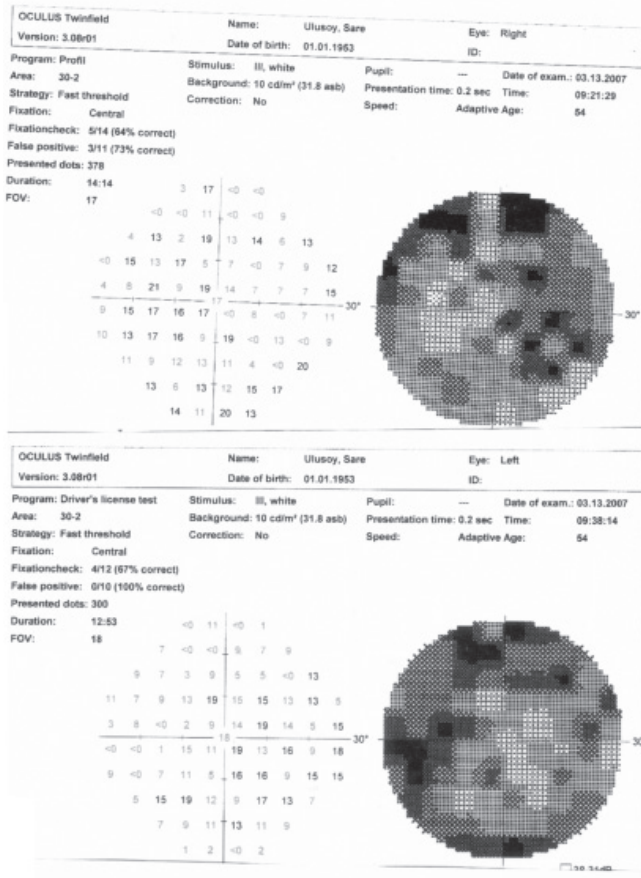


Resim 3-4: Sağ (resim 3) ve sol (resim 4) göz floresein anjiyografisi. Erken evrede başlayıp sebat eden yaygın hipo ve hiperfloresan alanlar, ancak hiçbir evrede sızıntı yok.





Resim 5-6: Sağ (resim 5) ve sol (resim 6) göz OCT görünümü. Her iki gözde maküla ödemi ve retinal kalınlaşma yok.



Resim 7: Sağ ve sol göz görme alanı.

Şu parlak ve kristal benzeri görünüm tablonun daha da karışmasına neden olabilir.⁴ Ancak yaşa bağlı makula dejeneransında bu yoğunlukta druzen görünümüne genelde görme keskinliğinde azalmanın da eşlik etmesi beklenir. Ayrıca hastanın çekilen OCT sinde de retina pigment epitelinden köken alan ve Bruch membranında biriken bir druzen görünümüne de rastlanmamıştır. Bu durum bizi yaşa bağlı makula dejeneransından uzaklaştırdı. Ancak hastanın kontrollerini sıklaştırarak anjiyografi ile takibinin uygun olacağına karar verildi.

Hastanın retina bulguları kansere bağlı bir retinopati de olabilirdi. Ancak hastada meme kanseri erken evrede tesbit edilmiş, cerrahi olarak çıkarılmış ve nüksün önlenmesi için antiöstrojen tedavi, yardımcı olarak onkoloji kliniği tarafından başlanmıştır. Hastanın oniki yıl boyunca her yıl yapılan düzenli kontrollerinde herhangi bir nüks veya metastaz tesbit edilmediği de bilinmektedir.

Bu nedenle hastadaki retinopati bulgularının tamoksifenine bağlı olduğu düşünülmüştür. Kansere bağlı retinopatinin tanısında görme alanının ve özellikle multifokal -ERG'nin yararlı olduğu bildirilmiştir.⁴ Kanser hastalarında ilaca bağlı retina toksisitesi düşünülen durumlarda görme alanı ve multifokal-ERG'nin de tanı ve takiplerde yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Bietti'nin kristalin retinopatisi de, tamoksifen retinopatisinde gördüğümüz makulada parlak kristal depozitlerle seyrediyor ancak herediter bir hastalık olup genç veya orta yaşlarda ortaya çıkar. Sunabileceğimiz bir fotoğrafı olmamakla birlikte, hastanın yaklaşık 1.5 yıl önce yapılan kontrolünde fundus bulgularının doğal olduğu kaydedilmiştir. Tanı koydurucu bir bulgu olan limbal korneal kristalin distrofi de hastamız da bulunmamaktaydı.

Heier² ve Parkkari⁵ ile ark. 20 mg/gün dozunda tamoksifen kullanan hastalar ile yaptıkları prospektif çalışmalarda, görme şikayeti ve kornea bulgusu olmayan tamoksifen retinopatisi olgularında ilacı kesmediklerini bildirmişlerdir. Parkkari ayrıca ilacın kesilmediği bir olguda 3.5 yıl sonraki muayenesinde retinadaki depozitlerin kaybolduğunu da bildirmiştir.⁵ Heier yazısında pek çok yapılmış çalışmayı da örnek göstererek düşük doz tamoksifen kullanımında görme bozukluğu olmadığı sürece ilacı kesmeğe gerek olmadığını ancak 3 ay arayla takip edilmesinin gerekliliğini belirtmiştir.² Biz de hastamızda herhangi bir görme şikayeti olmaması, ön segment ve OCT bulgularının doğal olması nedeniyle tamoksifen tedavisini kesmemeye ancak hastayı daha sık aralıklarla takip etmeye karar verdik.

Yüksek doz tamoksifen kullanımında, retinopati bulguları aksanal dejenerasyona bağlı olarak geri dönüşümsüzdür.⁶ Tamoksifen, hidrofobik yapısı yanında hidrofilik yan zincire de aynı molekül üzerinde sahiptir. Bu yapı nedeniyle polar yağlar ile sıkı ama geri dönüşümlü bağlar oluşturarak, hücre ve lizozomların içinde yağ toplanmasına neden olurlar. İlacın kesilmesinden sonra retinopati bulgularının geri döndüğünü veya sebat ettiğini bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur.^{7,8} Heier, yüksek ve düşük doza bağlı toksisite arasındaki en büyük farkın düşük dozda retinopati bulgularının ilaç kesildiğinde geri dönmeleri olduğunu bildirmiştir.² İlaç kesilmesine rağmen devam edebilecek bir retinopati görünümü, hastanın daha sonra yapılacak olan göz muayenelerinde önem kazanacaktır. Arka kutupda kristalin birikmesi ve retina pigment epitel değişikliğine neden olabilecek tüm hastalıkların ayırıcı tanısında ilaç toksisitesi özellikle tamoksifen retinopatisi akla getirilmelidir.

Gualino ve ark.⁹ tamoksifen retinopatisi olan iki hastanın (toplam alınan tamoksifen dozu 34.2 g ve 30.6 g) OCT görüntülerinde makülada kalınlaşma ve ödeme rastlamazken, foveada kistoid boşluk bildirmişlerdir. Müller hücre harabiyetine bağlı retinada nöron hasarı, atrofi ve sonucunda foveada intraretinal kist oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Biz, olgumuzun yapılan OCT incelemesinde herhangi bir foveal kist oluşumuna rastlamadık. Ayrıca makülada kalınlaşma ve retinal ödem de mevcut değildi. Hastamızın aldığı toplam tamoksifen dozu 29.2 g idi ve biz de bu durumun doz ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Düşük doz tamoksifen kullanımında nadiren de olsa retinopatiye rastlanmaktadır. Heier ve arkadaşları, 135 hastadan oluşan serilerinde 20 mg/gün tamoksifen kullanımına bağlı yalnızca 2 hastada görmeyi etkilemeyen makülopati bulgusuna rastlamışlardır. Bu nedenle düşük doz tamoksifen kullanan hastaların takip edilmesinin dahi gerekli olmadığını bildirmişlerdir.² Retinopati durumunda görme keskinliği etkilenmeyebilir ancak fundus görünümünde ve anjiyografide önemli ölçüde ve kalıcı olabilecek değişiklikler görülebilmektedir. Retinopati riski az da olsa düşük doz tamoksifen kullanan hastaların senede bir oftalmik muayenelerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME: Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:315-320.
2. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, et al.: Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:772-775.
3. No authors listed. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1992;339:71-85.
4. Sadowski B, Kriegbaum C, Apfelstedt-Sylla E: Tamoxifen side effects, age-related macular degeneration (AMD) or cancer associated retinopathy (CAR)? *Eur J Ophthalmol.* 2001;11:309-312.
5. Parkkari M, Paakkala M, Salminen L, Holli K: Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:495-499.
6. Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH: Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol.* 1989;34:209-230.
7. Chern S, Danis RP: Retinopathy associated with low-dose tamoxifen. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:372-373.
8. Gerner EW: Ocular toxicity of tamoxifen. *Ann Ophthalmol.* 1989;21:420-423.
9. Gualino V, Cohen SY, Delyfer MN, et al.: Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:757-758.