

В.Д. Ярцев, Е.Л. Атькова

Вторичные облитерации слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

В последние годы увеличивается частота использования химиотерапевтических средств в терапии онкологических заболеваний. Вместе с тем нарастает и число осложнений, связанных с этим. К числу редких осложнений терапии некоторыми противоопухолевыми препаратами относится формирование вторичной облитерации слезоотводящих путей.

Цель. Анализ и систематизация сведений о вторичных облитерациях слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов.

Материал и методы. Авторы проанализировали доступную в поисковых системах MEDLINE и РИНЦ литературу в мае 2021 г. В анализ вошло 53 публикации.

Результаты. В литературных источниках имеются указания на то, что такие противоопухолевые препараты как 5-фторурацил и близкие к нему средства, митомицин С, а также терапия радиоактивным йодом характеризуются возможностью развития осложнения в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей. Предварительный скрининг дренажной функции слезоотводящих путей, а также назначение местного противовоспалительного и антибактериального лечения в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок может способствовать снижению риска развития осложнений. Это объясняет необходимость рекомендовать пациентам консультацию офтальмолога при наличии соответствующих жалоб до или в процессе лечения. При отсутствии своевременного лечения сформировавшаяся облитерация часто становится показанием для проведения реконструктивных вмешательств на слезоотводящих путях.

Заключение. Вторичная непроходимость слезоотводящих путей относится к числу редких, но систематически встречающихся осложнений противоопухолевой терапии. На сегодняшний день патогенез этих осложнений не до конца изучен, а часть данных имеет противоречивый характер. В дальнейшем накопление знаний, касающихся патогенеза этих осложнений, будет способствовать раз-

работке персонализированных способов профилактики.

Ключевые слова: слезоотводящие пути, 5-фторурацил, митомицин С, радиойод, осложнение

Введение

Слезная жидкость образуется в слезных железах, омывает глазную поверхность, после чего происходит ее эвакуация в полость носа по слезоотводящим путям. Последние состоят из верхних и нижних слезных точек и канальцев, слезного мешка и носослезного протока, который открывается в нижний носовой ход. При развитии непроходимости (облитерации) слезоотводящих путей возникает постоянное слезотечение, которое зачастую сопровождается выраженным воспалением в слезоотводящих путях и на глазной поверхности. В таких случаях проводят реконструктивные операции, призванные восстановить функцию слезоотведения.

Классификация облитераций слезоотводящих путей подразумевает их разделение на первичные и вторичные [1]. Наиболее частыми причинами последних являются травматические повреждения слезоотводящих путей, а также развитие специфического воспаления, затрагивающего их. Более редко такие непроходимости являются следствием системной цитостатической терапии либо лучевого воздействия при лечении различных онкологических заболеваний, что приводит к обращению к специалистам по поводу развившейся вторичной облитерации слезоотводящих путей после успешно проведенной противоопухолевой терапии [2–5]. В последнее время частота применения химиотерапевтических и лучевых средств в рамках лечения пациентов с опухолями возрастает, и изучение проблемы формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей у таких пациентов приобретает особую актуальность.

Цель работы — анализ и систематизация сведений о вторичных облитерациях слезоотводящих путей вследствие токсического действия противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

В рамках исследования в мае 2021 г. были проанализированы литературные источники, доступные в системе MEDLINE (PubMed) по запросу «(Lacrimal Duct Obstruction [MH]) AND (Antineoplastic Agents [MH]) OR (Drug Therapy/adverse effects [MH]) NOT (Dacryocystorhinostomy [MAJR]) AND (english [LA] OR russian [LA] OR german [LA])» и в системе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) по запросу «слезоотводящие OR дакрио* OR слезны*» с последующим поиском среди найденных результатов по запросу «цитостатики OR химиотерапия OR лучевая терапия OR рак OR антимаболит». После проведения поиска из списка литературных источников были удалены дубликаты, после чего проанализированы рефераты публикаций, при этом отобраны те источники, которые действительно соответствовали заявленной теме. При последующем изучении полных текстов публикаций анализировали приставейный библиографический перечень, добавляя обнаруженные таким образом статьи к списку литературных источников. В финальный анализ включено 53 публикации.

Схема поиска публикаций приведена на диаграмме.

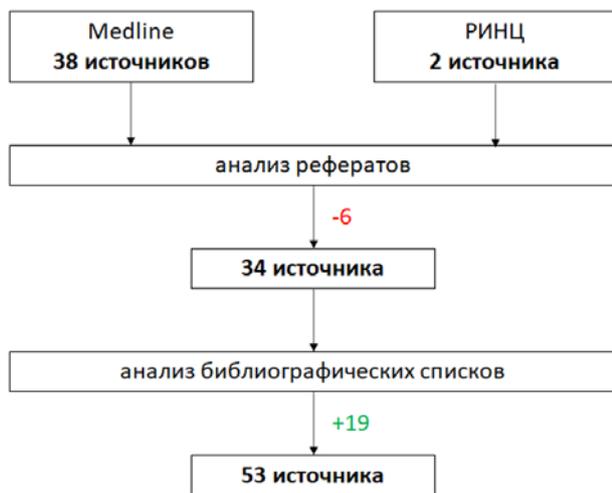


Схема составления списка литературных источников для анализа

Результаты

Несмотря на то, что в каждом конкретном случае механизм действия противоопухолевых препаратов на слезоотводящие пути вероятно различен, все случаи развития их вторичной облитерации объединены схожим механизмом, связанным с контактом токсического агента с поражаемой поверхностью, описанным ниже [6–9]. Препараты, оказывающие токсическое действие на слезоотводящие пути, попадают в них не только с током крови, но и в составе слезной жидкости [7, 8, 10]. Последняя представляет собой ультрафильтрат крови, в котором часть компонентов может быть представлена в больших концентрациях, чем в крови. Попадая вместе со слезной жидкостью в слезоотводящие пути, токсические вещества могут оказывать нежелательные эффекты на их слизистую оболочку [11, 12].

Ниже приведены сведения, касающиеся развития вторичной облитерации слезоотводящих путей после противоопухолевого лечения конкретными препаратами.

Первые доступные сообщения о развитии стеноза слезных канальцев у пациентов, получавших лечение 5-фторурацилом, относятся к 1978 г. [13, 14]. Проведенное впоследствии репрезентативное исследование показало, что у больных, получавших лечение этим препаратом, относительно часто развивались офтальмологические жалобы, включающие слезотечение, возникавшее в 27% случаев, причиной которого в 6% являлся стеноз и облитерация слезных точек и слезных канальцев [15]. Хотя анатомической причиной слезотечения в таких случаях чаще всего считают облитерацию именно указанных структур горизонтального отдела слезоотводящих путей, имеются гистологические сведения, подтверждающие наличие у больных, получавших лечение 5-фторурацилом, фибротических изменений не только в слезных точках и канальцах [16], но и в слезном мешке [13]. Исследования, проведенные на небольшом клиническом материале, дали основание полагать, что эффекты 5-фторурацила, связанные с фибротизацией слезных точек и канальцев зависят от дозы и продолжительности терапии [17]. В части случаев было отмечено самостоятельное резорбирование облитерации слезного канальца по окончании лечения. Показано, что 5-фторурацил секретируется в слезную жидкость, а с учетом того, что при проведении терапии глазная поверхность раздражена, что само по себе приводит к рефлекторной гиперсекреции слезной жидкости, патогенез развивается по принципу «порочного круга» [7]. Части исследователей это дает основание полагать, что смягчение связанных с развивающимся конъюнктивитом симптомов у получающих терапию 5-фторурацилом пациентов способствует снижению секреции препарата в слезную жидкость, что дает возможность разрыва патогенетической цепочки, приводящей к формированию облитерации слезоотводящих путей [18]. С. Mansur и соавт. указывают, что в плане профилактики фибротизации слезных канальцев эффективно регулярное промывание слезоотводящих путей и зондирование их горизонтального отдела, дополненное инстилляциями кортикостероидов в конъюнктивальный мешок [18]. Вместе с тем в ряде случаев такие превентивные методы не оказывают должного эффекта, а частота проведения больших хирургических вмешательств при вторичной непроходимости слезоотводящих путей, вызванной действием 5-фторурацила, может достигать 27% от всех случаев развития вторичной непроходимости слезоотводящих путей [19].

Препарат S-1, применяющийся в настоящее время в основном в азиатских странах, представляет собой комбинацию из биохимического предшественника 5-фторурацила и нескольких веществ, усиливающих его действие. В связи с этим логично предположить, что и осложнения, связанные с применением этого препарата, могут иметь характер, сходный с теми осложнениями, которые описаны при применении 5-фторурацила. Опыт применения S-1 в клинической практике достаточно малый, однако имеются сообщения о развитии вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, которые получали лечение с использованием этого цитостатического препарата [10, 18, 20]. В одном из исследований, в котором были проанализированы офтальмологические осложнения после терапии различными противоопухолевыми препаратами, было показано, что частота развития вторичной непроходимости слезоотводящих путей после терапии S-1 была наибольшей по сравнению с другими сравниваемыми химиотерапевтическими препаратами [21]. Так, на основании ряда наблюдений можно заключить, что рассматриваемое осложнение развивается в 10–18% случаев при проведении противоопухолевой терапии [10, 18, 21–23]. При этом пациенты начинают предъявлять жалобы на сроке от 2 до 8 мес с начала лечения [20, 22, 24]. В то же время, необходимо отметить различия в анатомическом уровне, на котором формируется облитерация слезоотводящих путей: при лечении 5-фторурацилом, как было указано ранее, она преимущественно развивается в проксимальных отделах слезоотводящих путей, в то время как при лечении S-1 поражение часто (до 86% случаев) локализуется на уровне дистальных отделов слезоотводящих путей, в частности в носослезном протоке [20, 24], что является позитивным фактором в плане прогноза результатов последующей хирургической коррекции этого осложнения. В то же время, сведения, полученные при проведении трансканаликулярной эндоскопии, выявили наличие структурных изменений и в проксимальных частях слезоотводящих путей, в частности в слезных точках и канальцах [25]. Проведенные химико-аналитические исследования показали, что компоненты препарата S-1 обнаруживаются в слезной жидкости, а при повышении их концентрации в плазме крови содержание их в слезной жидкости также возрастает, что указывает на вероятный патогенез офтальмологических осложнений [10]. Ретроспективный анализ показал, что более пожилые пациенты имеют большие риски развития вторичной непроходимости слезоотводящих путей после терапии S-1, причем вероятность развития осложнения,

по данным указанного анализа, не зависит от режима назначения препарата [23].

Аналогичным образом и препарат капецитабин, также являющийся биохимическим предшественником 5-фторурацила, характеризуется возможностью формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей, которая может развиваться через 1 — 7 месяцев после начала терапии [26, 27]. Проведенное дакриорентгенологическое исследование, позволившее локализовать облитерацию, выявило у пациента, получавшего перорально капецитабин, двусторонний стеноз, распространенный по ходу носослезного протока [27]. К настоящему времени имеющихся данных о связанной с применением капецитабина вторичной облитерации слезоотводящих путей недостаточно для суждения о частоте развития этого осложнения.

Относительно часто слезотечение, связанное с облитерацией слезоотводящих путей, возникает у пациентов, получавших лечение доцетакселом [2]. Впервые это осложнение описано в 2001 г. В. Esmaeli и соавт. [28], однако в дальнейшем появились и другие наблюдения [21, 29–36]. Проведенные химикоаналитические исследования выявили, что доцетаксел, так же, как и вышеупомянутые цитостатические препараты, секретируется в слезную жидкость при системном назначении [8]. Патогистологические исследования подтвердили, что так же, как и под воздействием других цитостатических средств, под воздействием доцетаксела фибротизация возникает в слезных точках, канальцах и слезном мешке, однако в случае применения доцетаксела была обнаружена и фибротизация слизистой оболочки полости носа, что важно в плане прогнозирования потенциально неблагоприятного исхода реконструктивных вмешательств на слезоотводящих путях [37]. Возможно, что более широкое распространение фибротических изменений характерно и для других таксанов: имеется сообщение о случае вторичной облитерации слезоотводящих путей после терапии паклитакселом, при котором рубцовые изменения распространялись не только на слезные точки и канальцы, но и на область устья носослезного протока [38]. Описаны случаи развития эрозивного конъюнктивита, который, вероятно, может увеличивать риски облитерации проксимальных отделов слезоотводящих путей при назначении доцетаксела, что подтверждается отдельными наблюдениями [35]. Проведенный анализ показал, что режим назначения доцетаксела возможно влияет на вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей — частота развития этого осложнения была статистически достоверно меньшей у пациентов, которым назначали доцетаксел с более длительными

перерывами [39]. Несмотря на то, что наряду с увеличением этих перерывов авторы проводили и относительно эффективную местную терапию растворами антибиотиков и глюкокортикоидов, в значительном числе случаев (до 42% случаев) потребовалось проведение реконструктивных операций на слезоотводящих путях, включая дакриоцистириностомии и конъюнктиводакриориностомии [30]. В одном случае вторичной облитерации слезных канальцев у пациентки после лечения доцетакселом было принято решение не проводить реконструктивные вмешательства на слезоотводящих путях в связи со сложностями, связанными с проведением этой операции, а в качестве паллиативного вмешательства осуществлена хемоденервация слезной железы ботулиническим токсином, которая привела к сокращению слезопродукции, что благоприятно повлияло на состояние пациента [40].

Достаточно распространенный в клинической практике митомицин С используют не только системно, но в ряде случаев и в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок при лечении пациентов с образованиями на глазной поверхности [41]. В 2003 г. K. Billing и соавт. был описан первый случай формирования вторичной облитерации слезного канальца на фоне выраженной токсико-аллергической реакции у пациента, получавшего такие инстилляции по поводу глазного новообразования [42]. Позднее было описано еще несколько случаев облитерации слезных точек и канальцев у пациентов, получавших местную терапию митомицином С, в том числе не связанных с выраженной токсико-аллергической реакцией [43–45]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что в этих случаях облитерация слезоотводящих путей может быть вызвана непосредственно действием митомицина С и не является следствием токсико-аллергической реакции. В то же время, в дакриохирургической практике относительно часто применяют митомицин С с целью профилактики избыточного фиброобразования слезоотводящих путей после операции [46–49], в связи с чем нельзя сделать однозначного вывода о наличии обязательного и специфического токсического влияния этого цитостатического средства на структуры слезоотводящих путей.

Применяемая при лечении пациентов, страдающих раком щитовидной железы, высокодозная терапия радиоактивным йодом также может сопровождаться развитием вторичной облитерации слезоотводящих путей, возникающей в 9% случаев у пациентов, получающих однократный курс лечения, при этом риск развития облитерации возрастает до 24% при повторениях процедуры [50]. Современная теория патогенеза связывает это состояние с распространением радиоактив-

ного йода в составе слезной жидкости по слезоотводящим путям и его активным захватом в дистальных частях носослезного протока, в результате которого индуцируется специфическая воспалительная реакция, имеющая своим исходом фиброз заинтересованных структур [6, 11, 51, 52]. Как правило, для восстановления проходимости слезоотводящих путей в таких случаях проводят оперативное лечение: дакриоцистириностомию или реканализацию слезоотводящих путей с их интубацией [6, 9, 53, 54].

Заключение

В последнее время наблюдается устойчивое распространение противоопухолевой терапии, разрабатываются новые препараты для проведения лечения, а также совершенствуются схемы использования известных средств, что приводит к повышению эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Вместе с этим все более актуальными становятся исследования, касающиеся отдаленных осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, к которым относится, в частности, развитие слезотечения, вызванного формированием вторичной облитерации слезоотводящих путей. В подавляющем большинстве случаев для восстановления их проходимости прибегают к реконструктивным вмешательствам различной степени инвазивности.

Однако облитерация слезоотводящих путей не формируется одномоментно: она, как правило, является исходом относительно долго протекающего и прогрессирующего сужения слезоотводящих путей — дакриостеноза. На этапе, когда сохраняется их остаточная проходимость, возможно проведение эффективного консервативного лечения, а также осуществление малоинвазивных вмешательств, направленных на расширение слезоотводящих путей. Зачастую в офтальмологическую клинику обращаются пациенты уже со сформированными облитерациями слезоотводящих путей, при которых возможности для проведения эффективной консервативной терапии уже отсутствуют.

В литературных источниках имеются указания на то, что такие противоопухолевые препараты как 5-фторурацил и близкие к нему средства — митомицин С, при местном назначении, а также терапия радиоактивным йодом характеризуются возможностью развития осложнения в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей. Эти же данные показывают, что предварительный скрининг дренажной функции слезоотводящих путей, а также назначение местного противовоспалительного и антибактериального лечения в виде инстилля-

ций в конъюнктивальный мешок может способствовать снижению риска развития подобных осложнений. Это объясняет необходимость рекомендовать пациентам консультацию офтальмолога при наличии соответствующих жалоб до или в процессе лечения.

Ввиду явного дефицита сведений о патогенезе вторичной облитерации слезоотводящих путей при лечении противоопухолевыми средствами представляется целесообразным проведение исследований, касающихся этой проблемы. В дальнейшем на основе знаний о патогенезе данного осложнения в каждом конкретном случае станет возможной разработка персонализированных средств его профилактики.

Вклад авторов:

Ярцев В.Д. — концепция исследования, дизайн, сбор и анализ информации, написание текста;

Атькова Е.Л. — концепция исследования, анализ информации, редактирование текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1 // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1992;8(4):237–242.
- Lasudry J. The pathology of ocular syndromes caused by toxicity // *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2007;304:155–178.
- Esmer O, Karadag R, Soylu E et al. Nasolacrimal system obstruction, ptosis and esotropia due to chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia // *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(4):330–332. doi:10.3109/15569527.2013.769560
- Park J, Kim J, Baek S. Clinical features and treatment outcomes of patients with tearing after chemotherapy // *Eye (Lond)*. 2019;33(5):746–753. doi:10.1038/s41433-018-0305-y
- Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular toxicity associated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for early stage breast cancer // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(6):438–440. doi:10.1053/clon.2001.9308
- Ali MJ. Iodine-131 Therapy and Nasolacrimal Duct Obstructions: What We Know and What We Need to Know // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016;32(4):243–248. doi:10.1097/IOP.0000000000000647
- Christophidis N, Vajda FJ, Lucas I, Louis W.J. Ocular side effects with 5-fluorouracil // *Aust N Z J Med*. 1979;9(2):143–144. doi:10.1111/j.1445-5994.1979.tb04317.x
- Esmali B, Ahmadi MA, Rivera E et al. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction // *Arch Ophthalmol*. 2002;120(9):1180–1182.
- Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma // *Nucl Med Commun*. 2014;35(8):808–817. doi:10.1097/MNM.000000000000132
- Kim N, Kim JW, Baek JH et al. S-1-Induced Lacrimal Drainage Obstruction and Its Association with Ingredients/Metabolites of S-1 in Tears and Plasma: A Prospective Multi-institutional Study // *Cancer Res Treat*. 2018;50(1):30–39. doi:10.4143/crt.2016.569
- Fedorov AA, Atkova EL, Yartsev VD. Secondary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction as a Specific Complication of Treatment With Radioactive Iodine (Morphological Study) // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(3):250–253. doi:10.1097/IOP.0000000000001521
- Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ et al. Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec) // *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19(4):371–375. doi:10.1089/108076803322279426
- Haidak DJ, Hurwitz BS, Yeung KY. Tear-duct fibrosis (dacryostenosis) due to 5-fluorouracil // *Ann Intern Med*. 1978;88(5):657. doi:10.7326/0003-4819-88-5-657_1
- Christophidis N, Lucas I, Vajda FJ, Louis WJ. Lacrimation and 5-fluorouracil // *Ann Intern Med*. 1978;89(4):574. doi:10.7326/0003-4819-89-4-574_1
- Eiseman AS, Flanagan JC, Brooks AB et al. Ocular surface, ocular adnexal, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(3):216–224. doi:10.1097/01.iop.0000066648.33513.3d
- Lee V, Bentley CR, Olver JM. Sclerosing canalculitis after 5-fluorouracil breast cancer chemotherapy // *Eye (Lond)*. 1998;12(Pt 3a):343–349. doi:10.1038/eye.1998.83
- Ahmadi MA, Esmali B. Surgical treatment of canalicular stenosis in patients receiving docetaxel weekly // *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1802–1804. doi:10.1001/archophth.119.12.1802
- Mansour C, Pfeiffer ML, Esmali B. Evaluation and Management of Chemotherapy-Induced Epiphora, Punctal and Canalicular Stenosis, and Nasolacrimal Duct Obstruction // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(1):9–12. doi:10.1097/IOP.0000000000000745
- Fezza JP, Wesley RE, Klippenstein KA. The treatment of punctal and canalicular stenosis in patients on systemic 5-FU // *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(2):105–108.
- Kitamura H, Miyanaga T, Shin H et al. Investigation of epiphora following S-1 therapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(2):259–262.
- Kang S, Seo JW, Sa HS. Cancer-associated epiphora: a retrospective analysis of referrals to a tertiary ophthalmic practice // *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1566–1569. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309774
- Esmali B, Golio D, Lubecki L, Ajani J. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1 // *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):325–327. doi:10.1016/j.ajo.2005.01.052
- Yamada R, Sotozono C, Nakamura T et al. Predictive factors for ocular complications caused by anticancer drug S-1 // *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(2):63–71. doi:10.1007/s10384-015-0421-1
- Kim N, Park C, Park DJ et al. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy // *Ann Oncol*. 2012;23(8):2065–2071. doi:10.1093/annonc/mds106

25. Sasaki T, Miyashita H, Miyanaga T et al. Dacryoscopic observation and incidence of canalicular obstruction/stenosis associated with S-1, an oral anticancer drug // *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(3):214–218. doi:10.1007/s10384-012-0127-6
26. Noguchi Y, Mitani T, Kawara H et al. A case of lacrimal duct obstruction caused by capecitabine // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(1):123–125.
27. Jang Y, Kim N, Lee KW et al. Nasolacrimal Duct Stenosis after Oral Capecitabine Administration // *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(1):95–96. doi:10.3341/kjo.2018.0113
28. Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, Booser D. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect // *Ophthalmology*. 2001;108(5):994–995. doi:10.1016/s0161-6420(00)00640-0
29. Esmaeli B. Management of excessive tearing as a side effect of docetaxel // *Clin Breast Cancer*. 2005;5(6):455–457. doi:10.3816/cbc.2005.n.004
30. Esmaeli 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. doi:10.1002/cncr.11527
31. Yamagishi T, Ochi N, Yamane H et al. Epiphora in lung cancer patients receiving docetaxel: a case series // *BMC Res Notes*. 2014;7:322. doi:10.1186/1756-0500-7-322
32. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience // *Eur J Ophthalmol*. 2020. doi:10.1177/1120672120969045
33. Chan A, Su C, de Boer RH, Gajdatsy A. Prevalence of excessive tearing in women with early breast cancer receiving adjuvant docetaxel-based chemotherapy // *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2123–2127. doi:10.1200/JCO.2012.45.6574
34. Kintzel PE, Michaud LB, Lange MK. Docetaxel-associated epiphora // *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):853–867. doi:10.1592/phco.26.6.853
35. Skolnick CA, Doughman DJ. Erosive conjunctivitis and punctal stenosis secondary to docetaxel (taxotere) // *Eye Contact Lens*. 2003;29(2):134–135. doi:10.1097/01.ICL.0000062464.79558.5A
36. Tsalic M, Gilboa M, Visel B et al. Epiphora (excessive tearing) and other ocular manifestations related to weekly docetaxel: underestimated dose-limiting toxicity // *Med Oncol*. 2006;23(1):57–61. doi:10.1385/MO:23:1:57
37. Esmaeli B, Burnstine MA, Ahmadi MA, Prieto VG. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(4):305–308. doi:10.1097/01.IOP.0000075016.29682.E0
38. McCartney E, Valluri S, Rushing D, Burgett R. Upper and lower system nasolacrimal duct stenosis secondary to paclitaxel // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2007;23(2):170–171. doi:10.1097/IOP.0b013e318032e908
39. Esmaeli B, Hortobagyi GN, Esteva FJ et al. Canalicular stenosis secondary to weekly versus every-3-weeks docetaxel in patients with metastatic breast cancer // *Ophthalmology*. 2002;109(6):1188–1191. doi:10.1016/s0161-6420(02)00989-2
40. Tu AH, Chang EL. Botulinum toxin for palliative treatment of epiphora in a patient with canalicular obstruction // *Ophthalmology*. 2005;112(8):1469–1471. doi:10.1016/j.optha.2005.02.022
41. Sullivan TJ. Topical therapies for periorbital cutaneous malignancies: indications and treatment regimens // *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(5):439–442. doi:10.1097/ICU.0b013e328356ad55
42. Billing K, Karagiannis A, Selva D. Punctal-canalicular stenosis associated with mitomycin-C for corneal epithelial dysplasia // *Am J Ophthalmol*. 2003;136(4):746–747. doi:10.1016/s0002-9394(03)00393-3
43. Kopp ED, Seregard S. Epiphora as a side effect of topical mitomycin C // *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1422–1424. doi:10.1136/bjo.2004.048033
44. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia // *Br J Ophthalmol*. 2006;90(7):819–822. doi:10.1136/bjo.2005.086850
45. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications // *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1316–1321. doi:10.1136/bjo.2009.176099
46. Goldstein DA, Tessler HH. Re: mitomycin-induced punctal stenosis // *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):593;author reply 593. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.055
47. Kim KR, Song HY, Shin JH et al. Efficacy of mitomycin-C irrigation after balloon dacryocystoplasty // *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(6):757–762. doi:10.1016/j.jvir.2007.04.001
48. Atkova EL, Fedorov AA, Root AO et al. Causes of unsatisfactory results of the use of mitomycin-C in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy // *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(3):150–155. doi:10.1016/j.sjopt.2017.05.007
49. Щербakov Д.А., Попов И.Б., Кротова А.С. и др. Трансканаликулярная ирригация митомцином С при повторной эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии // *Отражение*. 2018;1(6):208–210.
50. Yartsev VD, Solodkiy VA, Fomin DK et al. Clinical and Demographic Characteristics of Tearing in Patients after Radioiodine Ablation for Differentiated Thyroid Cancer // *Curr Eye Res*. 2021:1–5. doi:10.1080/02713683.2021.1878229
51. Fard-Esfahani A, Farzanefar S, Fallahi B et al. Nasolacrimal duct obstruction as a complication of iodine-131 therapy in patients with thyroid cancer // *Nucl Med Commun*. 2012;33(10):1077–1080. doi:10.1097/MNM.0b013e3283570fb8
52. Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом // *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(6):397–401. doi:10.14341/probl9716
53. da Fonseca FL, Yamanaka PK, Kato JM, Matayoshi S. Lacrimal System Obstruction After Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Prospective Comparative Study // *Thyroid*. 2016;26(12):1761–1767. doi:10.1089/thy.2015.0657
54. Белдовская Н.Ю., Карпищенко С.А., Баранская С.В., Карпов А.А. Патология слезных органов у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после терапии радиоактивным йодом и методы её коррекции // *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(4):13–17. doi:10.17816/OV10413-17

Поступила в редакцию 07.05.2021 г.

V.D. Yartsev, E.L. Atkova

Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction due to the toxic effect of antineoplastic agents

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

In recent years, the use of chemotherapeutic agents in the treatment of cancer became more common. At the same time, the number of complications associated with this is also increasing. Among the rare complications of therapy with some antitumor drugs is the formation of secondary acquired nasolacrimal duct obstruction.

The aim was to analyze and systematize information about secondary acquired nasolacrimal duct obstruction due to the toxic effect of antitumor drugs.

Materials and methods. The authors analyzed the literature available in the MEDLINE and RSCI search engines in May 2021. The analysis included 53 publications.

Results. In the literature, there are indications that such antitumor drugs as 5-fluorouracil and similar drugs, mitomy-

cin C, as well as therapy with radioactive iodine, are characterized by the possibility of developing complications in the form of secondary acquired nasolacrimal duct obstruction. Preliminary screening of the drainage function of the tear ducts, as well as prescribing of local anti-inflammatory and antibacterial treatment in the form of instillations in the conjunctival sac can help to reduce the risk of complications. This explains the need to recommend patients to consult an ophthalmologist if there are relevant complaints before or during treatment. In the absence of timely treatment, obstruction of the tear ducts often becomes an indication for reconstructive interventions.

Conclusion. Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction is one of the rare, but systematically occurring complications of antitumor therapy. To date, the pathogenesis of these complications is not fully understood, and some of the data is contradictory. In the future, the accumulation of knowledge concerning the pathogenesis of this complication will contribute to the development of personalized methods of prevention.

Key words: nasolacrimal duct, 5-fluorouracil, mitomycin C, radioiodine, complication