The Effect Of Chemotherapy In Breast Cancer Patients On The Incidence Of Dry Eye

Dr. Tim Darwish [*]
Dr. Nader Abdullah [**]
Faten Al-Sharqi [***]

(Received 9 / 5 / 2024. Accepted 26 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

Objective: To study the signs and symptoms of dry eye in breast cancer patients before starting their chemotherapy an after four and eight cycles.
Methods: 120 female patients attending the ophthalmology clinic at Tishreen University Hospital in Lattakia during the time period 2023-2024 participated in this observational study. The investigators included criteria for inclusion in the research, where a detailed medical history was taken, age and gender information was recorded, after obtaining informed consent and before the patient took any chemotherapy. A comprehensive ophthalmic examination was performed, which included examining the anterior sections of the eye using a slit lamp, performing the Schirmer test, and measuring the tear film breakdown time (BUT). After that, the participating patients were subjected to the OSDI questionnaire. We repeated the previous examinations and procedures after administering the fourth dose of chemotherapy treatment., as well as after giving the eighth dose of it. The time period between each dose was 21 days..
Results: In this study, we found that 12 patients (10%) of the included patients had meibomian glands dysfunctions after the fourth dose, and the number increased to 60 patients (50%) after the eighth dose. The occurrence of punctate epithelial erosions (PEE) was found in 18 patients (15%) after the eighth dose of treatment. The values of all the studied variables were affected by Schirmer 1 tear film break-up time (BUT) and the ocular surface disease index (OSDI), as they differed statistically significantly in patients before treatment and after taking the fourth dose and the eighth dose of it, as the mean value of the OSDI increased and the mean value of tear film breakdown time and Schirmer 1 decreased ,(P - value = 0.0001).
Conclusion: On the basis of these results, we found that chemotherapy given to breast cancer patients causes dry eyes and significantly affects the patient's quality of life, and the degree of dryness increases with the number of doses given.

Keywords: PEE, Schirmer 1, BUT, OSDI.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*]**Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria**
****Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria**
*****Master's Student - Faculty of Nursing - Tishreen University - Latakia - Syria**

تأثير العلاج الكيماوي عند مرضى سرطان الثدي على جفاف العين

د. تيم درويش*
د. نادر عبدالله**
فاتن الشريقي***

(تاريخ الإيداع 9 / 5 / 2024. قبل للنشر في 26 / 6 / 2024)

□ ملخّص □

الهدف: تقييم شدة جفاف العين عند مرضى سرطان الثدي الخاضعين للعلاج الكيماوي.

الطرائق: شارك في هذه الدراسة المشاهدة 120 مريضة من المرضى مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2023–2024 والمحققين معايير الاشتمال في البحث حيث تم أخذ قصة مرضية مفصلة وتسجيل معلومات العمر والجنس وبعد أخذ الموافقة المستنيرة وقبل أن تأخذ المريضة أي علاج كيماوي تم إجراء فحص عيني شامل يتضمن فحص الأقسام الأمامية للعين باستخدام المصباح الشقي وإجراء اختبار شيرمر 1 ثم قياس زمن تحطم فيلم الدمع BUT ،بعد ذلك تم إخضاع المريضات المشاركات لاستبيان مشعر أمراض سطح المقلة OSDI.وقمنا بإعادة الفحوصات والإجراءات السابقة بعد إعطاء الجرعة الرابعة من العلاج الكيماوي وكذلك بعد إعطاء الجرعة الثامنة منه. وكان المدة الزمنية بين كل جرعة 21 يوماً.

النتائج: وجدنا في هذه الدراسة أن 12 مريضة (10%) من المرضى المشتملون كان لديهم اضطراب في غدد ميبوميان بعد الجرعة الرابعة وارتفع العدد ليصبح 60 مريضة (50%) بعد الجرعة الثامنة. وتبين حدوث اعتلال قرني ظهاري نقطي PEK عند 18 مريضة (15%) بعد الجرعة الثامنة من العلاج. تأثرت قيم المتغيرات المدروسة كافة شيرمر 1 و زمن تحطم فيلم الدمع(BUT) و مشعر أمراض سطح المقلة (OSDI) حيث اختلفت بشكل هام إحصائيا عند المرضى قبل العلاج و بعد أخذ الجرعة الرابعة والجرعة الثامنة منه, حيث ارتفعت القيمة المتوسطة لمشعر أمراض سطح المقلة وانخفضت القيمة المتوسطة لزمن تحطم فيلم الدمع و شيرمر 1 وكانت قيمة (P – value = 0.0001).

الخلاصة:على أساس هذه النتائج وجدنا أن العلاج الكيماوي المعطى لمرضى سرطان الثدي يحدث جفاف عين ويؤثر بشكل هام على نوعية الحياة لدى المريض ودرجة الجفاف تزداد مع ازدياد عدد الجرعات المعطاة.

الكلمات المفتاحية: PEE، اختبار شيرمر 1، BUT.، OSDI.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين– سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

*أستاذ – كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية
**أستاذ – كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية
***طالبة ماجستير – كلية التمريض –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية

مقدمة:

يصف سرطان الثدي مجموعة من الأورام الخبيثة التي تحدث في الغدد الثديية، والذي يعد أكثر أنواع السرطان انتشاراً في المملكة المتحدة وفي جميع أنحاء العالم.[1]

يعد سرطان الثدي أشيع خباثة عند النساء، وثاني أشيع سبب للوفيات المسببة بالسرطان عند النساء بعد سرطان الرئة في البلدان المتطورة، أما في البلدان النامية فهو السبب الأول للوفيات السرطانية عند النساء.

غالبية حالات سرطان الثدي هي سرطانات غدية، 85% من حالات السرطان الغدي تنشأ من قنوات الثدي و 15% من الظهارة الفصيصية.[2]

على مستوى العالم، شهدت العقود الأخيرة من القرن العشرين ازدياداً في معدل حدوث سرطان الثدي، حيث سجلت معدلات الحدوث الأعلى في الدول الغربية.[3]

ونتيجة لتطور اختبارات المسح على مستوى العالم وفعالية الإجراءات الجراحية بالمشاركة مع العلاج الكيماوي أدت إلى تقليل نسبة الوفيات وإطالة البقيا خلال العقدين السابقين.

على مدى العقود السابقة حدث تقدم ملحوظ في علاج سرطان الثدي أدى لاكتشاف أدوية جديدة ذات تأثير نوعي مثبط للسرطان.[4]

حديثا أصبحت الأدوية الكيماوية الخيار العلاجي المعياري لمرضى سرطان الثدي في المراحل الأولى القابلة للجراحة. حيث يوجد أصناف دوائية عديدة مستخدمة في علاج سرطان الثدي منها العوامل المؤلكلة، مضادات المستقلبات، الأدوية المناعية، المركبات الهرمونية، ومثبطات الانقسام.[4]

السمية العينية مع هذه الأدوية ليست نادرة والمركبات الحديثة لها آثار جانبية عينية عديدة، مما سيؤدي إلى العديد من الاختلاطات العينية التي يجب أن ينتبه لها الطبيب لأنها ستؤثر على نوعية حياة المريض بشكل سلبي.[5]

العوامل المؤلكلة: العوامل المؤلكة الأكثر استخداماً هي مركبات خردل النيتروجين. وعلى الرغم من تصنيع واختبار الآلاف من هذه المركبات إلا أن خمسة منها فقط تستخدم بشكل شائع في علاج السرطان اليوم. وهي ميكلوريثامين (خردل النيتروجين الأصلي)، وسيكلوفوسفاميد، وإيفوسفاميد، وملفالان، وكلورامبيوسيل.[6]

الانتراسكلينات: تعمل الانتراسكلينات من خلال الالتحام مع الدنا و الارتباط مع البروتينات المسؤولة عن تضاعف وانتساخ الدنا. مما يؤدي إلى تثبيط تصنيع الدنا والرنا والبروتين وبالتالي ينتهي بموت الخلية. يعد دوكسوروبيسين من أكثر الانتراسيكلينات المستخدمة لعلاج الأورام الصلبة والخباثات الدموية.[7]

التاكسانات: عوامل مضادة للأورام تستخدم بشكل واسع كعلاج كيماوي في العديد من السرطانات. إن آلية عملها مرتبطة بتثبيط الانقسام الخلوي وتحريض الموت الخلوي المبرمج. يعد باكليتاكسل ودوسيتاكسيل من أكثر التاكسانات المستخدمة في علاج سرطان الثدي.[4] تسبب التاكسانات نزيفاً معوياً علوياً. تشمل الآثار الجانبية النوعية للباكليتاكسيل تشوهات في التوصيل القلبي وتحديداً بطء قلب، فقدان الأشعار، وتغير لون الأظافر، ونادراً التهاب كبد والتهاب رئوي. يؤدي الدوسيتاكسيل إلى احتباس السوائل وسمية جلدية والتهاب معدة.[8]

الأدوية المضادة للاستقلاب: تعمل من خلال تثبيط عملية التصنيع الحيوي الأساسي أو عن طريق الاندماج مع الجزيئات الكبيرة مثل DNA وRNA وتثبيط وظيفتهم الأساسية.[9] إن 5–فلوروبوراسيل يعمل بالآليتين السابقتين حيث

يثبط أنزيم تيميدين سنثيز المسؤول عن تصنيع النيكليوتيدات. وأظهرت العديد من الدراسات إحداثه تليف في الغدد الدمعية ووذمة في القنيات الدمعية واضطراب في عمل غدد ميبوميوس.[9]

جفاف العين: هو مرض متعدد العوامل يصيب سطح المقلة، ويتميز بنقص في استقرار فيلم الدمع ويترافق مع أعراض عينية. تلعب العوامل التالية دوراً فيها: عدم ثباتية فيلم الدمع وفرط أوسموليته والتهاب وأذية سطح المقلة والاضطرابات العصبية.[10] يعد جفاف العين أحد الأسباب الأكثر شيوعاً لاستشارة طبيب العيون، وأصبحت هذه المشكلة ترتفع مع التقدم في العمر حيث تؤثر على ما يقارب 10% من الذين أعمارهم بين ال 60 – 40 و 15% من الذين أعمارهم فوق ال 65 سنة. أظهرت معظم الدراسات الوبائية انتشاراً أعلى بين النساء والعرق الآسيوي.[11]

أهمية البحث وأهدافه:

انطلاقاً من كون الأدوية السامة للخلايا تؤثر على تجدد خلايا ظهارة القرنية وتسبب اضطراب في عمل غدد ميبوميان وتغير من تركيب فيلم الدمع، كان من المهم دراسة أعراض وعلامات جفاف العين عند مرضى سرطان الثدي الخاضعين للعلاج الكيماوي.

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي: تقييم شدة جفاف العين عند مرضى سرطان الثدي الخاضعين للعلاج الكيماوي.

الأهداف الثانوية: تحري وجود أثار جانبية أخرى للأدوية الكيماوية على سطح العين.

معايير الادخال في الدراسة: مرضى مشخصون بسرطان الثدي للمرة الأولى وغير خاضعين لأي علاج كيماوي أو شعاعي أو هرموني و بدون سوابق ورمية أخرى.

معايير الاستبعاد من الدراسة: استخدام قطرات الدمع الصناعي، جراحة عينية سابقة، استخدام العدسات اللاصقة، سوابق رض أو التهاب عيني سابق، قصة اضطراب عصبي سابق، أمراض عينية أو قرنية وراثية، أدوية موضعية عينية مزمنة، كحول، أمراض مناعية ذاتية جهازية مثل(التهاب المفاصل الرثياني، متلازمة جوغرن)، اضطرابات الأجفان(شتر ، تشنج ،التهاب حواف اجفان..)، أمراض الجلد حول العين أو الحساسية الجلدية خلال الشهر السابق، الحلأ البسيط أو النطاقي، والعلاج الشعاعي و الهرموني.

طرائق البحث ومواده

شارك في الدراسة 120 مريضة من المرضى مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2023–2024 والمحققين معايير الاشتمال في البحث حيث تم أخذ قصة مرضية مفصلة وتسجيل معلومات العمر والجنس وبعد أخذ الموافقة المستنيرة وقبل أن تأخذ المريضة أي علاج كيماوي تم إجراء فحص عيني شامل يتضمن فحص الأقسام الأمامية للعين باستخدام المصباح الشقي، إجراء اختبار شيرمر1 ثم قياس زمن تحطم فيلم الدمع BUT، وإخضاع المريضات المشاركات لاستبيان OSDI.

تم إعادة الفحوصات والإجراءات السابقة بعد إعطاء الجرعة الرابعة من العلاج الكيماوي وكذلك بعد إعطاء الجرعة الثامنة منه. وكانت المدة الزمنية بين كل جرعة والتي تليها ثلاثة أسابيع (21 يوماً).

وكان البروتوكول العلاجي المطبق: دوكسوروبيسين 60 ملغ/م^2 + سيكلوفوسفاميد 600 ملغ/م^2 + باكليتاكسيل 175 ملغ/م^2 أو دوسيتاكسيل 75 ملغ/م^2.

خلال فترات المتابعة أية مريضة طورت أعراض جفاف عين شديد غير محتمل أو أي اختلاط عيني آخر تمت معالجتها بالشكل المناسب واستبعادها من الدراسة.

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة Observational Study(prospective)

1- إحصاء وصفي Description Statistical

تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بالمتوسط الحسابي والانحراف المعياري والمتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار Friedman Test للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5%.

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(version25) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت عينة البحث 120 مريضة من المريضات المشخص لديهن سرطان ثدي للمرة الأولى غير الخاضعين لأي علاج كيماوي أو شعاعي أو هرموني ومن دون سوابق ورمية أخرى مراجعات العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2023-2024 والمحققات معايير الاشتمال في البحث .

هدف البحث إلى تقييم شدة جفاف العين لدى مريضات سرطان الثدي الخاضعات للعلاج الكيماوي .

تراوحت أعمار المريضات بين 20 إلى 60 سنة بمتوسط 10.1±47.75 سنة.

27 مريضة حدث لديهم وذمة في النقطة الدمعية السفلية، وحدث لدى جميع المريضات تساقط في أشعار الجسم ومنها الأهداب العلوية والسفلية بعد الجرعة الثامنة.

الجدول 1: توزع عينة 120 مريضة تبعاً لحدوث اضطراب في غدد ميبوميان خلال فترات المتابعة الزمنية

الفترات الزمنية	العدد	النسبة
قبل البدء بالعلاج	0	0%
بعد الجرعة الرابعة	12	10%
بعد الجرعة الثامنة	60	50%

نلاحظ من الجدول السابق أنه وقبل تلقي جرعات العلاج الكيماوي لم يكن هناك أية حالات لاضطراب غدد ميبوميان والتي ظهرت بعد تلقي الجرعة الرابعة بنسبة 10% وارتفعت بعد الجرعة الثامنة وبلغت 50% من الحالات المدروسة .

الجدول 2: توزع عينة 120 مريضة تبعاً لحدوث سحجات قرنية ظهارية نقطية خلال فترات المتابعة الزمنية

الفترات الزمنية	العدد	النسبة
قبل البدء بالعلاج	0	0%
بعد الجرعة الرابعة	0	0%
بعد الجرعة الثامنة	18	15%

نلاحظ من الجدول السابق أنه وقبل تلقي جرعات العلاج الكيماوي لم يكن هناك أية حالات لحدوث سحجات قرنية ظهارية نقطية والتي ظهرت بعد تلقي الجرعة الثامنة بنسبة 15% من الحالات المدروسة .

الجدول 3: القيم المتوسطة لـ OSDI خلال فترات المتابعة الزمنية

الفترات الزمنية	Mean ± SD	Min - Max	P-value
قبل البدء بالعلاج	10.50±1.05	7.80 – 12.40	0.0001
بعد الجرعة الرابعة	14.30±4.4	7.80 – 25	
بعد الجرعة الثامنة	29.59±24.6	9.30 – 93.80	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث تزايد في القيم المتوسطة لـ OSDI بعد الجرعة الرابعة من تلقي العلاج الكيماوي حيث كانت قبل البدء بالعلاج 10.50 وارتفعت إلى 14.30 بعد تلقي الجرعة الرابعة وصولاً إلى 29.59 بعد تلقي الجرعة الثامنة بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

الجدول 6: القيم المتوسطة لزمن تحطم فلم الدمع خلال فترات المتابعة الزمنية

الفترات الزمنية	Mean ± SD(sec)	Min – Max(sec)	P-value
قبل البدء بالعلاج	13.02±1.5	11 – 16	0.0001
بعد الجرعة الرابعة	7.20±1.2	5 – 9	
بعد الجرعة الثامنة	5.27±1.3	3 – 8	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض في القيم المتوسطة لزمن تحطم فلم الدمع بعد الجرعة الرابعة من تلقي العلاج الكيماوي حيث كانت قبل البدء بالعلاج 13.02 ثانية وانخفضت إلى 7.20 ثانية بعد تلقي الجرعة الرابعة وصولاً إلى 5.27 ثانية بعد تلقي الجرعة الثامنة وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

الجدول 7: القيم المتوسطة لـ Schirmer1 test خلال فترات المتابعة الزمنية

الفترات الزمنية	Mean ± SD(mm)	Min – Max(mm)	P-value
قبل البدء بالعلاج	19.47±5.5	10 – 35	0.0001
بعد الجرعة الرابعة	12.62±3.6	7 – 25	
بعد الجرعة الثامنة	8.97±2.6	5 – 18	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض في القيم المتوسطة لـ Schirmer1 test بعد الجرعة الرابعة من تلقي العلاج الكيماوي حيث كانت قبل البدء بالعلاج 19.47 ملم وانخفضت إلى 14.30 ملم بعد تلقي الجرعة الرابعة وصولاً إلى 8.97 ملم بعد تلقي الجرعة الثامنة وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

المناقشة:

هذه الدراسة هي دراسة مشاهدة (تقدمية)، قيَّمت التأثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي عند مريضات سرطان الثدي وعلاقته مع حدوث جفاف العين، واعتمدت هذه الدراسة على تقييم المعايير التالية: اضطراب غدد ميبوميان، سحجات قرنية ظهارية نقطية، BUT، اختبار شيرمر 1، OSDI.

لاحظنا أن جميع المريضات حدث لديهم تساقط في الأهداب ويفسر هذا بسبب تأثير الأدوية الكيماوية على الخلايا ذات فعالية الانقسام العالية ومنها الخلايا الكيراتينية لجريبات الأشعار في طور النمو.[12]

وجدنا في هذه الدراسة أن 12 مريضة (10%) من المرضى المشتملون كان لديهم بعد الجرعة الرابعة اضطراب في غدد ميبوميان تمثلت بتقبب فوهات الغدد وانسدادها مع مفرزات رغوية على حواف الأجفان وكان أكثر ملاحظةً على الجفن السفلي وارتفع العدد ليصبح 60 مريضة (50%) بعد الجرعة الثامنة، وتعزى هذه النسبة العالية لتأثير الأدوية على الغدد الدمعية وإحداثها تليف ضمنها، وإحداثها انسداد في فوهات غدد ميبوميان وما ينتج عنه من اضطراب في عملها.[13]

وتبين حدوث سحجات قرنية ظهارية نقطية PEE عند 18 مريضة (15%) بعد الجرعة الثامنة من العلاج ويفسر باضطراب تجدد خلايا ظهارة القرنية واضطراب تركيب فيلم الدمع (غياب الفوسفوليبيدات التي تخفض التوتر السطحي) الناجم عن نقص الطبقة الدهنية المفرزة من غدد ميبوميان.[13,4]

توافقت دراستنا مع (Karamitsos A et al ,2013) [5] من ناحية ظهور سحجات قرنية ظهارية نقطية وحدوث اضطراب في غدد ميبوميان، واختلفت معهم من ناحية نسبة ظهور هذه الحالات حيث كانت لديهم أخفض 3.2% و 4.9% على التوالي، ويمكن أن يعزى هذا الاختلاف بالنسبة كونهم درسوا التأثيرات بعد ثلاث جرعات فقط في حين أننا درسناها بعد أربع و ثماني جرعات.

وجدنا في دراستنا أن قيم المتغيرات المدروسة كافة (زمن تحطم فيلم الدمع، شيرمر 1 ، OSDI) اختلفت بشكل هام إحصائياً عند المرضى قبل العلاج و بعد أخذ الجرعة الرابعة والجرعة الثامنة منه، حيث ارتفعت القيمة المتوسطة ل OSDI وانخفضت القيمة المتوسطة لزمن تحطم فيلم الدمع و شيرمر 1 وكانت قيمة (P – value = 0.0001).

يمكن تفسير هذه النتائج بتغيرات تركيب فيلم الدمع من غياب للمركبات الفوسفوليبيدية (الناجم عن انسداد غدد ميبوميان)[13] التي تخفض التوتر السطحي لفيلم الدمع وبالتالي تعيق الانزلاق الانسيابي له على سطح القرنية وكذلك نتيجة لغياب الأهداب التي تساهم بدور كبير بحماية سطح العين من التأثيرات البيئية من هواء وأشعة الشمس الذي بدوره يزيد من تبخر الطبقة المائية لفيلم الدمع.

عند 29 مريضة كانت قيمة اختبار شيرمر 1 أكبر من 10 ملم بعد الجرعة الثامنة نفسر هذا الاختلاف مع باقي المريضات المشاركات بأن 27 مريضة من أصل 29 حدث لديهم وذمة في النقطة الدمعية السفلية والتي قد تترافق مع تليف ضمن القنيات الدمعية.[13]

توافق دراستنا مع (Jinfei Ma et al ,2020)[14] من ناحية ارتفاع القيمة المتوسطة ل OSDI وتوافقت مع (Karamitsos A et al ,2013)[5] من حيث انخفاض القيمة المتوسطة لزمن تحطم فيلم الدمع.

اختلفنا مع (Karamitsos A et al ,2013)[5] من حيث شيرمر 1 حيث ارتفعت القيمة المتوسطة لديهم ويعزى هذا الاختلاف كونهم درسوا هذه المعايير بعد ثلاث جرعات فقط من أخذ العلاج الكيماوي.

الخلاصة: على أساس هذه النتائج وجدنا أن العلاج الكيماوي المعطى لمرضى سرطان الثدي يحدث جفاف عين يتظاهر سريرياً بأعراض وعلامات متفاوتة عند المرضى ويؤثر بشكل هام على نوعية الحياة لديهم ودرجة الجفاف تزداد مع ازدياد عدد الجرعات المعطاة.

التوصيات:

إجراء فحص عيني شامل بشكل دوري خلال فترات إعطاء العلاج الكيماوي لمتابعة تطور جفاف العين لديهم والبحث عن أية أعراض أخرى قد تنجم عن تأثيرات هذا العلاج.

إجراء المزيد من الدراسات لتقييم فائدة إعطاء القطرات المرطبة في تحسين نوعية حياة المرضى أثناء وبعد الخضوع للعلاج الكيماوي.

المراجع:

1. World Health Organization, Breast cancer, 2021 , 10jan 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
2. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, Ji X, Liu W, Huang B, Luo W, Liu B. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes & diseases. 2018 Jun 1;5(2):77-106.
3. Jatoi I, Anderson WF , Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases*?*. *Am J ClinOnco*l. 2008Oct. 31(5):504-6
4. Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. Biomolecules. 2019 Nov 27;9(12):789
5. Karamitsos A, Kokkas V, Goulas A, Paraskevopoulos P, Gougoulias K, Karampatakis V, Boboridis K. Ocular surface and tear film abnormalities in women under adjuvant chemotherapy for breast cancer with the 5-Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) regimen. Hippokratia. 2013 Apr;17(2):120-5. PMID: 24376315; PMCID: PMC3743614.
6. National Library Of Medicine, Alkylating Agents, 2024,1 may 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12772/

7. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, Moreira PI. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. Current medicinal chemistry. 2009 Sep 1;16(25):3267-85.
8. Meisel A, Von Felten S, Vogt DR, Liewen H, de Wit R, de Bono J, Sartor O, Stenner-Liewen F. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. European Journal of Cancer. 2016 Mar 1;56:93-100.
9. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nature reviews cancer. 2003 May 1;3(5):330-8.
10. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II definition and classification report. The ocular surface. 2017 Jul 1;15(3):276-83.
11. External Disease and Cornea. Basic and Clinical Science Course, Section8, American Academy of Ophthalmology 2014-2015.
12. Wikramanayake TC, Haberland NI, Akhundlu A, Laboy Nieves A, Miteva M. Prevention and treatment of chemotherapy-induced alopecia: what is available and what is coming?. Current Oncology. 2023 Mar 25;30(4):3609-26.
13. Gupta S, Silliman CG, Trump DL. Docetaxel-induced Meibomian duct inflammation and blockage leading to chalazion formation. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2007 Dec;10(4):396-7.
14. Ma J, Pazo EE, Zou Z, Jin F. Prevalence of symptomatic dry eye in breast cancer patients undergoing systemic adjuvant treatment: A cross-sectional study. The Breast. 2020 Oct 1;53:164-71.