

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-88-91>



Редкий случай глазных осложнений лечения стромальной опухоли желудка иматиниба мезилатом

Е.Б. Мякошина, С.В. Саакян

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — описать клинический случай глазных осложнений лечения стромальной опухоли желудка иматиниба мезилатом. **Материал и методы.** Пациентка 78 лет обследована с помощью офтальмологических и инструментальных методов, включая ультразвуковое исследование и спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ). **Результаты.** С помощью офтальмоскопии диагностированы ступенчатость макулярного рефлекса правого глаза. В левом глазу также выявлена нечеткость границ диска зрительного нерва (ДЗН) и макулярного рефлекса, наличие в парамакулярной зоне белесоватых фокусов серо-желтого цвета, неправильной формы, с ровными четкими границами, в нижнем отделе глазного дна — слабопигментированного серо-желтого фокуса с неровными нечеткими границами, неровной поверхностью. СОКТ показала в правом глазу в макуле и парамакулярных зонах ретинальный отек, эпиретинальную мембрану. По краям ДЗН левого глаза — витреоретинальные тракции, отек сетчатки; в парамакулярной зоне и во внутренних отделах глазного дна — витреоретинальные тракции, эпиретинальный фиброз, ретинальный отек; в нижних отделах — полная деструкция всех слоев сетчатки из-за гиперрефлективного фокуса с мелкобугристым внутренним контуром, ровный хориоидальный профиль с истончением хориоидеи, витреоретинальные тракции, эпиретинальная мембрана. **Заключение.** Клинический случай глазных осложнений применения иматиниба мезилата в лечении стромальной опухоли желудка свидетельствует о необходимости междисциплинарного комплексного подхода (онколога и офтальмоонколога) к диагностике и лечению опухолевых заболеваний. Комплекс инструментальных методов диагностики заболеваний глазного дна с включением дополнительных уточняющих методов (СОКТ) дает возможность провести дифференциальную диагностику ретинопатии на фоне химиотерапии, вторичного метастатического поражения и витреоретинальной патологии другого этиопатогенеза. Ранняя диагностика позволяет провести адекватное лечение для сохранения зрения, глаза и жизни больного.

Ключевые слова: иматиниба мезилат; глазные осложнения; спектральная оптическая когерентная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Редкий случай глазных осложнений лечения стромальной опухоли желудка иматиниба мезилатом. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (3): 88-91. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-88-91>

A rare case of eye complications of gastric stromal tumor treatment using imatinib mesylate

Elena B. Myakoshina, Svetlana V. Saakyan

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia
myakoshina@mail.ru

Purpose: to describe a clinical case of ocular complications of gastric stromal tumor treatment with imatinib mesylate. **Material and methods.** A patient aged 78 was examined by general ophthalmologic and instrumental methods, including ultrasound and spectral optical coherence tomography (SOCT). **Results.** Ophthalmoscopy helped diagnose a blunted foveal reflex of the right eye. In the left eye, fuzzy boundaries of the optic disc edema and the macular reflex, the presence of gray-yellow foci of an irregular shape with even distinct boundaries

in the paramacular zone were revealed. In the lower part of the left eye fundus, a weakly pigmented gray-yellow focus with uneven indistinct boundaries and an uneven surface was to be seen. SOCT showed in the right eye a retinal edema in the macula and paramacular zones and an epiretinal membrane. In the left eye, SOCT showed vitreoretinal tractions and retinal edema on the edges of the optic nerve; in the paramacular zone and in the inner parts of the fundus, vitreoretinal tractions, epiretinal fibrosis, retinal edema was observed whilst in the lower parts of the fundus complete destruction of all retinal layers due to the hyperreflective focus with a small-shaped inner contour, an even choroidal profile with thinning of the choroid, vitreoretinal tractions, and epiretinal membrane in the left eye could be seen. **Conclusions.** The clinical case of eye complications of imatinib mesylate in the treatment of gastric stromal tumor necessitates an interdisciplinary integrated approach (involving an oncologist and an ocular oncologist) in the diagnosis and treatment of eye tumors. A complex of instrumental methods of diagnostics of eye fundus diseases involving additional refinement methods (SOCT) ensures differential diagnosis of retinopathy during the chemotherapy, secondary metastatic involvement, and vitreoretinal pathology of a different pathogenetic etiology. Early diagnosis facilitates providing adequate treatment aimed at preserving the patient's vision, the eye, and life.

Keywords: imatinib mesylate; eye complications; spectral optical coherence tomography

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Myakoshina E.B., Saakyan S.V. A rare case of eye complications of gastric stromal tumor treatment using imatinib mesylate. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (3): 88-91 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-88-91>

В начале нашего тысячелетия активно развивается таргетная, или целенаправленная, терапия. Она заключается в поиске и создании препаратов, воздействующих на определенные мишени в опухоли, которые определяют злокачественную трансформацию, пролиферацию и нарушение дифференцировки клеток, а также участвуют в патологическом ангиогенезе. С этой точки зрения, применение моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназы приводит к росту частоты объективного ответа опухоли на лечение и увеличению продолжительности жизни больных [1–4].

Иматиниба мезилат — ингибитор протеинтирозинкиназы, *in vitro* ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих *kit*-мутации [2–4]. Этот препарат применяют для лечения неоперабельных и/или метастатических злокачественных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта у взрослых пациентов [3].

Мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются не только в опухоли, но и в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивающих их физиологические функции. Токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства [5, 6].

Ингибиторы протеинтирозинкиназы вызывают побочные эффекты со стороны разных органов и систем (кровотворения, пищеварительной, центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной, мочевыделительной, репродуктивной) [5, 6]. В литературе описаны глазные осложнения иматиниба мезилата как со стороны переднего отрезка (сухость конъюнктивы, кровоизлияния в конъюнктиву, отечность век, конъюнктивиты, раздражение глаз, слезотечение), так и заднего полюса глаза (затуманивание зрения, макулярный и папиллярный отек, ретинальные и витреальные геморрагии, глаукома) [7–9].

В данной статье представлен клинический случай, который демонстрирует глазные осложнения применения иматиниба мезилата, сходные с метастатической карциномой хориоидеи или хориоретинитом.

Клинический случай. Пациентке М., 78 лет, проживающей в Московской области, в июне 2015 г. по месту жительства провели комбинированное лечение (хирургическое

и химиотерапевтическое) стромальной опухоли желудка. В настоящее время принимает иматиниба мезилат.

В мае 2016 г. появились жалобы на снижение зрения, слезотечение обоих глаз, в связи с чем обратилась к офтальмологу. Направлена в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца на консультацию с неясным диагнозом «метастатическая карцинома хориоидеи или хориоретинит».

При осмотре: острота зрения OD = 0,3–0,4 н. к., OS = 0,6 с sph +1,5 = 0,7; внутриглазное давление OU = 20 мм рт. ст. Компьютерная периметрия: OU — скотом не выявили. Биомикроскопия: OD — передний отдел глаза не изменен, хрусталик — начальные помутнения под задней капсулой, стекловидное тело — нитчатая деструкция, OS — передний отдел глаза не изменен, взвесь в стекловидном теле. Офтальмоскопия: OD — диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие. В макулярной зоне рефлекс нечеткий. На периферии очаговой патологии не выявлено. OS — ДЗН бледно-розовый, границы нечеткие в верхне-наружном квадранте. В макулярной зоне рефлекс нечеткий (рис. 1, А). В парамакулярной зоне по меридианам с 2 до 3 ч определяются белесоватые фокусы серо-желтого цвета, неправильной формы, с ровными четкими границами. В нижних отделах глазного дна по меридианам с 5 до 7 ч офтальмоскопируется слабопигментированный серо-желтый фокус с неровными нечеткими границами, неровной поверхностью (рис. 1, Б). Ультразвуковое исследование: OD — оболочки глаза не изменены, OS — в нижних отделах глазного дна уплотнение оболочек, преретинальные шварты больше в нижнем отделе. Спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ): OD — в макуле и парамакулярных зонах ретинальный отек, толщина сетчатки — 297 мкм, эпиретинальная мембрана (рис. 2, А). OS — по краям ДЗН витреоретинальные шварты с ретинальной тракцией, отек ДЗН (рис. 2, Б). В парамакулярной зоне по меридианам с 2 до 3 ч и во внутренних отделах глазного дна — витреоретинальные тракции, эпиретинальный фиброз, ретинальный отек, толщина сетчатки — 318 мкм (рис. 2, В). В нижних отделах глазного дна — полная деструкция всех слоев сетчатки за счет гиперрефлективного фокуса с мелкобугристым внутренним контуром, ровный хориоидальный профиль с истончением хориоидеи, витреоретинальные тракции, эпиретинальная мембрана в зоне нижнего очага (рис. 2, Г).

На основании результатов проведенных исследований диагностирована двусторонняя ретинопатия, вызванная приемом иматиниба мезилата. Больной рекомендована

Рис. 1. Офтальмоскопическая картина отека макулы и диска зрительного нерва (А) и фокуса на средней и крайней периферии (Б) левого глаза

Fig. 1. Ophthalmoscopy of macula and optic nerve head (А), edema and focus on the middle and extreme periphery (Б) of the left eye

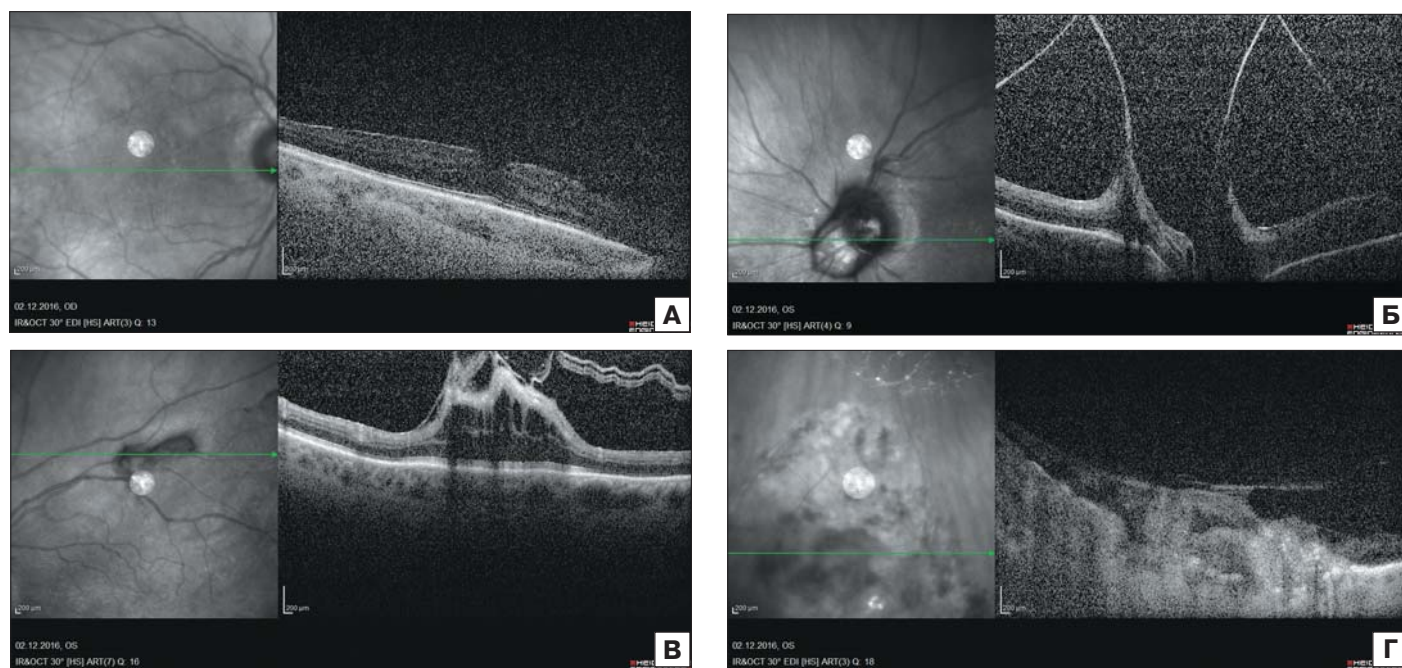
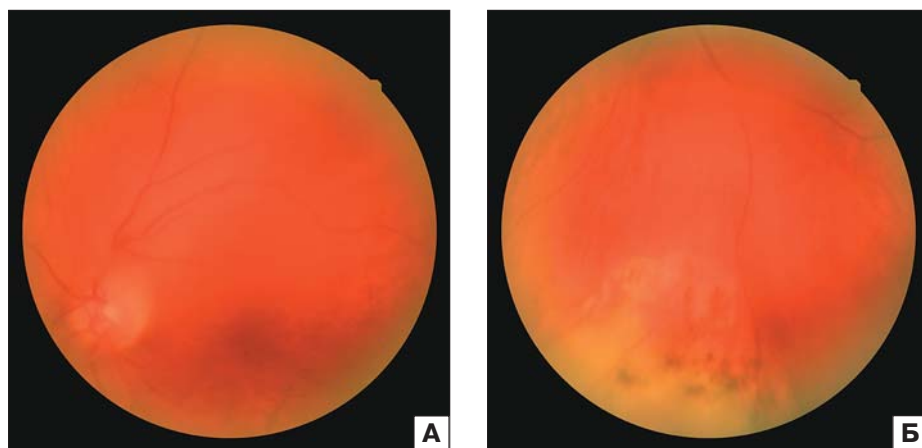


Рис. 2. Спектральная оптическая когерентная томография макулярного отека, эпиретинальной мембраны правого глаза (А); отека диска зрительного нерва и витреоретинальных шварт (Б), отека сетчатки и витреоретинальных шварт парамакулярной области (В), очага на средней и крайней периферии с гиперрефлексивностью внутренних слоев сетчатки, эпиретинальной мембраной над ним (Г) левого глаза

Fig. 2. Spectral optical coherence tomography of macular edema, epiretinal membrane of the right eye (А); swelling of the optic nerve head and vitreoretinal moorings of the paramacular region (Б), focus on the middle and extreme periphery with hyperreflectivity of retinal inner layers, epiretinal membrane above it (Г) of the left eye

противовоспалительная, противоотечная, рассасывающая терапия, динамическое наблюдение у офтальмоонколога и общего онколога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основой лечения онкологических заболеваний является комплексный подход, включающий хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы [1].

Одним из препаратов таргетной терапии, используемых в протоколе лечения стромальной опухоли желудка, является иматиниба мезилат [1–4]. В литературе описаны осложнения применения этого лекарственного вещества. Они преимущественно связаны с возникновением отека разных тканей и органов (мышц нижних конечностей, периорбитальных тканей), встречающегося более чем в 50 % случаев [5, 6].

Патогенез задержки жидкости при приеме иматиниба мезилата остается не до конца изученным. Один из возможных механизмов заключается в ингибировании рецептора

PDGF, регулирующего давление внутритканевой жидкости, взаимодействие между клетками в ткани и молекулами во внеклеточном матриксе [10].

В серии экспериментальных работ доказано, что мыши с гомозиготными делециями гена PDGFR имеют дефект кровеносных сосудов, влияющих на возникновение отека [11]. У модифицированных мышей с двойным выключением Abl/Arg-гена также наблюдается отек [12]. Поскольку рецепторы PDGF экспрессируются и в сетчатке [13], разумно предположить, что иматиниба мезилат может вызвать ретикулярный отек, ведущий к нарушению зрения.

Встречаемость зрительных нарушений после лечения иматинибом мезилата у пациентов с гастроинтестинальными опухолями составляет 3,4 % [7]. Описанные в доступной отечественной и зарубежной литературе глазные осложнения таргетной терапии в основном проявляются развитием макулярного и папиллярного отека, ретикулярных и витреальных геморрагий, глаукомы [7–9]. Однако в нашем

случае у больной, помимо отека ДЗН и макулы, мы наблюдали формирование витреоретинальных тракций, а также витреоретинального патологического фокуса на периферии глазного дна.

Вышеуказанные патологические состояния заднего полюса следует дифференцировать с метастатической карциномой хориоидеи (в этом случае на глазном дне диагностируют проминирующее образование хориоидеи с нечеткими контурами, вызывающее экссудат в сетчатке), заболеваниями сетчатки, не связанными с опухолью (диабетический макулярный отек, неврит зрительного нерва и т. д.) [14, 15]. Своевременная постановка диагноза дает возможность назначить адекватную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Клинический случай глазных осложнений применения иматиниба мезилата в лечении стромальной опухоли желудка свидетельствует о необходимости междисциплинарного комплексного подхода (онколога и офтальмоонколога) к диагностике и лечению опухолевых заболеваний.

2. Комплекс инструментальных методов диагностики заболеваний глазного дна с включением дополнительных уточняющих методов (СОКТ) дает возможность провести дифференциальную диагностику ретинопатии на фоне химиотерапии, вторичного метастатического поражения и витреоретинальной патологии другого этиопатогенеза.

3. Ранняя диагностика дает возможность провести адекватное лечение с целью сохранения зрения, глаза и жизни больного.

Литература/References

1. Roskoski R. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacological Res.* 2015; 100: 1–23. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.010>
2. Savage D.G., Antman K.H. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 683–93. doi: 10.1056/NEJMra013339

Вклад авторов в работу: Е.Б. Мякошина — дизайн исследования, сбор и анализ материала, написание статьи; С.В. Саакян — дизайн исследования, финальное редактирование статьи.

Поступила: 03.05.2019

Переработана: 02.07.2019

Принята к печати: 13.08.2019

Originally received: 03.05.2019

Final revision: 02.07.2019

Accepted: 13.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Елена Борисовна Мякошина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
Светлана Вагновна Саакян — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии

Для контактов: Елена Борисовна Мякошина,
myakoshina@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 105062, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, Russia

Elena B. Myakoshina — Cand. of Med. Sci., researcher, department of ophthalmooncology and radiology
Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., Professor, head of the department of ophthalmooncology and radiology

Contact information: Elena B. Myakoshina,
myakoshina@mail.ru